

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу

Модуль 4: Лікування та догляд



World Health
Organization

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу

Модуль 4: Лікування та догляд



Всесвітня організація
охорони здоров'я

Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд

ISBN 978-92-4-010724-3 (електронна версія)

ISBN 978-92-4-010725-0 (друкована версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я, 2025 р.

Деякі права застережено. Ця робота доступна за ліцензією Creative Commons із зазначенням авторства — Розповсюдження на тих самих умовах 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Згідно з умовами цієї ліцензії, ви можете копіювати, розповсюджувати та адаптувати роботу в некомерційних цілях за умови належного посилання на роботу, як зазначено нижче. При будь-якому використанні цієї роботи не має бути жодних натяків на те, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукти або послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонено. Якщо ви адаптуєте роботу, ви маєте ліцензувати свою роботу за тією ж або еквівалентною ліцензією Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цієї роботи, ви маєте додати наступне застереження разом із запропонованим посиланням: «Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Обов'язковим та автентичним виданням є оригінальне видання англійською мовою».

Будь-яке посередництво щодо суперечок, що виникають у зв'язку з ліцензією, має здійснюватися відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Пропоноване цитування. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

Бібліографічний запис (БЗ). БЗ доступний на вебсайті <https://iris.who.int/>.

Продаж, права й ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, відвідайте сайт <https://www.who.int/publications/book-orders>. Для подання запитів на комерційне використання цієї праці й запитів про права та ліцензування див. <https://www.who.int/copyright>.

Матеріали третіх сторін. Якщо ви хочете повторно використовувати матеріал з цієї праці, авторські права на який належать третій стороні, наприклад таблиці, рисунки або зображення, ви несеєте відповідальність за те, щоб визначити, чи потрібний дозвіл на таке повторне використання, і за отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій, що виникають унаслідок порушення прав будь-якого стороннього компонента в цій праці, лежить виключно на користувачеві.

Загальні заяви про відмову від відповідальності. Зазначені позначення та подання матеріалу в цій публікації не передбачають вираження будь-якої думки з боку Всесвітньої організації охорони здоров'я стосовно правового статусу будь-якої країни, території, міста або району або їхньої влади, або делімітації їхніх кордонів. Штрихпунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких, можливо, ще не досягнуто повної згоди.

Згадування конкретних компаній або продуктів певних виробників не означає, що вони схвалені або рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я, чи що ця організація віддає їм перевагу, як порівняти з іншими подібними компаніями, які не згадано в цій праці. За виключенням помилок або опущень назви запатентованих виробів вказуються з великої літери.

Всесвітня організація охорони здоров'я вжила всіх належних заходів для перевірки інформації, яка міститься в цій публікації. Проте опублікований матеріал розповсюджується без будь-яких явних або певних гарантій. Відповідальність за тлумачення та використання матеріалу лежить на читачі. ВООЗ за жодних обставин не несе відповідальності за збитки, пов'язані з його використанням.

Дизайн виконаний агенцією «Айріс Ком'юнікейшн» (Inis Communication).

Зміст

Слова подяки	V
Перелік скорочень	VI
Визначення термінів	IX
Коротке резюме	XI
Розділ 1. Лікування чутливого ТБ	1
Вступ	3
Структура розділу	4
Коротке викладення рекомендацій ВООЗ щодо лікування чутливого ТБ	4
Рекомендації	7
1. Лікування чутливого ТБ із використанням 6-місячної схеми	7
2. Лікування чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем	14
3. Лікування чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ	24
4. Застосування ад'ювантних кортикостероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту	25
Прогалини у наукових дослідженнях	27
Список використаної літератури (Розділ 1)	29
Розділ 2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ	33
Вступ	35
Структура розділу	36
Довідкова інформація	36
Обсяг оновлення 2025 року та наявні доказові дані	38
Коротке викладення рекомендацій ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ	41
Цільова аудиторія	46
Рекомендації	47
1. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем	47
2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем	85

3. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням довгих схем	115
4. Лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ)	136
5. Стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ	145
6. Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ	150
7. Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС/Риф-ТБ	152
8. Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ	153
Прогалини у наукових дослідженнях	159
Список використаної літератури (Розділ 2)	165
Розділ 3. Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки	175
Вступ	177
Структура розділу	177
Резюме рекомендацій ВООЗ щодо догляду за пацієнтами з ТБ і надання їм підтримки	178
Рекомендації	181
1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ	181
2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ.	189
3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ	192
Прогалини у наукових дослідженнях	199
Список використаної літератури (Розділ 3)	201
Додаток 1. Перелік рекомендацій	213
Додаток 2. Методи та групи експертів	250
Додаток 3. Декларації інтересів	266
Додаток 4. Запитання PICO	286
Додаток 5. Профілі доказів за системою GRADE та таблиці «Докази — рішення»	309
Додаток 6. Плани статистичного аналізу	438
Додаток 7. Звіти про систематичні огляди літератури з питань лікування та підтримки пацієнтів з туберкульозом	439

Слова подяки

Рекомендації та примітки в цьому зведеному документі є результатом спільних зусиль спеціалістів із різних галузей, які мають великий досвід у галузі політики охорони здоров'я, програмного лікування ТБ і догляду та лікування хворих на чутливий ТБ (Ч-ТБ) та лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ). Рекомендації, викладені в цьому документі, були розроблені під час засідань Групи з розробки настанови (ГРН), а потім були закріплені в цьому документі. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнає і вдячна за час та підтримку всіх осіб, що зробили свій внесок у ці зусилля.

Підготовку та написання цього документа — *Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд* — координував Fuad Mirzaev за підтримки Francesca Conradie, Medea Gegia, Linh Nguyen та Samuel Schumacher, під керівництвом Matteo Zignol та під загальним керівництвом Tereza Kasaeva, директора Глобальної програми ВООЗ з боротьби з туберкульозом та здоров'я легень (WHO/GTB). WHO/GTB висловлює вдячність усім експертам, які брали участь у розробці цієї настанови, за їхній внесок.

Докладна інформація про учасників і членів Групи з розробки настанови, а також інших груп і партнерів, які доклалися до попередніх переглядів настанови, міститься в **Додатку 2**.

Це оновлення було профінансовано коштом грантів, які ВООЗ отримала від Unitaid.

Перелік скорочень

aDSM	активний моніторинг та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів
КСБ	кислотостійкі бактерії
СНІД	синдром набутого імунodefіциту
ІДПд	індивідуальні дані дорослих пацієнтів
сВШ	скориговане відношення шансів
сВР	скориговане відношення ризиків
АРТ	антиретровірусна терапія
ІМТ	індекс маси тіла
ВРaL	бедаквілін, претоманід і лінезолід
ВРaLC	бедаквілін, претоманід, лінезолід та клофазимін
ВРaLM	бедаквілін, претоманід, лінезолід та моксифлоксацин
ДІ	довірчий інтервал
ДМ	довірчі межі
ЦНС	центральна нервова система
DALY	Рік життя з поправкою на інвалідність
DELIBERATE	Деламанід та бедаквілін проти лікарсько-стійкого туберкульозу (клінічне випробування)
ЛС-ТБ	лікарсько-стійкий туберкульоз
ДНП	Диференційоване надання послуг
Ч-ТБ	Чутливий туберкульоз
ТМЧ	Тестування медикаментозної чутливості
ЕКГ	електрокардіограма
EDRWeb	Електронний реєстр випадків лікарсько-стійкого туберкульозу (Південно-Африканська Республіка)
КФД	комбінація з фіксованою дозою
GDF	Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»
ГРН	Група з розробки настанови
GRADE	Система класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій
ГТВ	Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом та здоров'я легень
ВІЛ	вірус імунodefіциту людини
HR	ізоніазид-рифампіцин
HREZ	ізоніазид– рифампіцин– етамбутол– піразинамід
(H)REZ	(ізоніазид опціонально)– рифампіцин– етамбутол– піразинамід
Hpez-ТБ	рифампіцин-чутливий, ізоніазид-стійкий туберкульоз
КВВЗГ	Комплексне ведення випадків захворювання в громаді
КВДХ	Комплексне ведення дитячої хвороби
ІДП	індивідуальні дані пацієнтів (або набір даних)

IQR	міжквартильний розмах
ВПС	втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження
LPA	аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
МЛС-ТБ	туберкульоз із множинною лікарською стійкістю
МЛС/Риф-ТБ	туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий туберкульоз
МІК	мінімальна інгібувальна концентрація
MSF	«Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières)
NEХТ	Нові методи лікування МЛС/Риф-ТБ (клінічне випробування)
НУО	неурядова організація
НПБТ	Національна програма з боротьби з туберкульозом
ПМД	первинна медична допомога
PICO	Формула PICO (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes)
ЛЖВ	люди, які живуть з ВІЛ
пре-ШЛС-ТБ	ТБ із пре-широкою лікарською стійкістю
QTcF	скоригований за формулою Фредеричія інтервал QT
РКВ	рандомізоване контрольоване випробування
РР	різниця ризиків
REZ	рифампіцин– етамбутол– піразинамід
ВР	відношення ризиків
Риф-ТБ	рифампіцин-стійкий туберкульоз
ТСЛ	терапія самостійного лікування (також лікування без контролю)
СМС	Послуга коротких повідомлень або текстове повідомлення
НРЛ	Наднаціональна референс-лабораторія з ТБ
STREAM	Стандартна схема лікування протитуберкульозними препаратами для пацієнтів із МЛС-ТБ (випробування)
ТБ	туберкульозу
Союз	Міжнародний союз проти туберкульозу й хвороб легень
ПЛТ	профілактичне лікування туберкульозу
VST	Лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку
США	Сполучені Штати Америки
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
WHO/GTB	Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом та здоров'я легень Всесвітньої організації охорони здоров'я,
ШЛС-ТБ	туберкульоз із широкою лікарською стійкістю

Протитуберкульозні препарати

B чи Bdq	бедаквілін
C чи Cfz	клофазимін
Cs	цикloserин
D або Dlm	деламанід
E	етамбутол
Eto	етіонамід
FQ	фторхінолони
H	ізоніазид
Hh	висока доза ізоніазиду
Ipm-Cln	Іміпенем–циластатин
L чи Lzd	лінезолід
Lfx	левофлоксацин
M або Mfx	моксифлоксацин
Mpm	меропенем
P чи Rpt	рифапентин
Pa	претоманід
PAS	Парааміносаліцилова кислота
Pto	Протіонамід
PZA	піразинамід
R	рифампіцин
Z	піразинамід

Визначення термінів

Бактеріологічно підтверджений ТБ: коли біологічний зразок є позитивним за результатами мікроскопії мазка, посіву або експрес-тестів на туберкульоз (ТБ), рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ).

Клінічно діагностований ТБ — випадок у людини, яка не відповідає критеріям бактеріологічного підтвердження, але в якій було діагностовано ТБ-хворобу, й було вирішено призначити пацієнтові повний курс протитуберкульозного лікування.

Лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ): ТБ-хвороба, спричинена штамом комплексу *Mycobacterium tuberculosis*, стійким до будь-яких протитуберкульозних препаратів.

Чутливий ТБ (Ч-ТБ): Бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок ТБ без ознак інфікування штамми, стійкими до рифампіцину та ізоніазиду.

Тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) — Тестування *in vitro* з використанням або молекулярно-генотипічних методів виявлення мутацій, що спричиняють стійкість, або фенотипічних методів визначення чутливості до лікарських засобів.

Запущений (або прогресивний) туберкульоз легень: Наявність двобічного кавернозного ураження чи великого ушкодження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК). У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається наявністю каверн або двобічного ураження на РОГК.

Туберкульоз із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ): ТБ-хвороба, спричинена штамом комплексу *M. tuberculosis*, стійким до рифампіцину (а також, можливо, стійким до ізоніазиду), а також стійким принаймні до одного фторхінолону (левофлоксацину або моксифлоксацину) та принаймні одного іншого препарату «групи А» (бедаквілін або лінезолід).

Позалегеновий туберкульоз (ПЛТБ): Будь-який бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок туберкульозу з ураженням органів, відмінних від легень (наприклад, плеври, периферичних лімфатичних вузлів, черевної порожнини, сечостатевої системи, шкіри, суглобів і кісток, мозкових оболонок).

МЛС/Риф-ТБ: або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ), або рифампіцин-стійкий ТБ (Риф ТБ).

ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ): ТБ-хвороба, спричинена штамми *M. tuberculosis*, які стійкі принаймні до рифампіцину та ізоніазиду.

Новий випадок: Уперше зареєстрований епізод ТБ в людини, яка ніколи не лікувалась від ТБ або приймала протитуберкульозні препарати менше як 1 місяць.

Операційні дослідження або дослідження впровадження: «використання системних методів дослідження для ухвалення програмних рішень для досягнення конкретного результату».¹ Ці терміну також застосовуються до дослідження, які мають на меті розробити критичну доказову базу щодо ефективного, стійкого та встановленого прийняття втручання в межах системи охорони здоров'я для поліпшення стану здоров'я пацієнтів. Такі дослідження стосуються відсутності даних щодо ефективності та поточної практики для досягнення найбільших успіхів у боротьбі із захворюванням.² Операційні дослідження

¹ 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. (<https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-343>).

² Guide to operational research in programmes supported by the Global Fund. Geneva: Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; 2007.

також надають спеціалістам, які приймають рішення, інформацію для покращення ефективності програм охорони здоров'я.³

Туберкульоз легень (ТБЛ): Будь-який бактеріологічно підтверджений або клінічно діагностований випадок ТБ з ураженням паренхіми легені або трахеобронхіального дерева.

ТБ із пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ): ТБ-хвороба, спричинена штамом комплексу *M. tuberculosis*, стійким до рифампіцину (а також, можливо, стійким до ізоніазиду), а також стійким принаймні до одного фторхінолона (левофлоксацину або моксифлоксацину).

Рифампіцин-стійкий ТБ (Риф-ТБ): ТБ-хвороба, спричинена штамми *M. tuberculosis*, стійкими до рифампіцину. Ці штами можуть бути чутливими або стійкими до ізоніазиду (наприклад, ТБ з множинною лікарською стійкістю [МЛС-ТБ]) або стійкими до інших протитуберкульозних препаратів першого або другого ряду. У цій настанові та інших джерелах випадки МЛС-ТБ й Риф-ТБ часто групуються разом як МЛС/Риф-ТБ та підлягають лікуванню за схемою МЛС-ТБ.

Рифампіцин-чутливий, ізоніазид-стійкий ТБ (Нрез-ТБ): ТБ-хвороба, спричинена штамми *M. tuberculosis*, стійкими до ізоніазиду та чутливими до рифампіцину.

Серйозна побічна реакція: Несприятливе явище, яка може призвести до смерті чи небезпечного для життя досвіду, до госпіталізації чи продовження госпіталізації, до стійкої чи значної інвалідності або до вродженої аномалії. Цей термін охоплює серйозні побічні реакції, які не одразу призводять до одного з цих результатів, але потребують втручання для запобігання такого результату. Серйозні побічні реакції можуть потребувати радикального втручання, такого як припинення прийому препарату, який, ймовірно, спричинив цю реакцію.

Тяжкий позалегеневий ТБ: Наявність міліарного (дисемінованого) ТБ, ТБ менінгіту, кістково-суглобового або перикардіального ТБ. У дітей і підлітків, молодших за 15 років, до тяжких відносять позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольовані утворення середостіння без компресії).

Туберкульоз (ТБ): Захворювання людини, спричинене комплексом *M. tuberculosis*, який включає вісім різних, але близькостпоріднених організмів — *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. mungi*, *M. orygis* та *M. canetti*. Найпоширенішим та найважливішим збудником захворювання в людини є *M. tuberculosis*.

Терміном «**підтримка лікування**» в цьому документі описують підхід, спрямований на підтримку пацієнтів, які приймають прописані дози протитуберкульозних препаратів, щоб сформувати в них прихильність до лікування й максимізувати його ефективність. Підтримку лікування слід надавати в контексті пацієнт-орієнтованої медичної допомоги, і вона має ґрунтуватися на потребах, прийнятності й перевагах окремого пацієнта. Вона охоплює аспекти підтримки, мотивації та розуміння пацієнтів без примусу. Історично цю групу втручань було позначено як «лікування під безпосереднім наглядом (ЛБН)».

Випадок ТБ: виникнення захворювання на ТБ в людини.

Хворий на ТБ: людина, яка перебуває на лікуванні з приводу ТБ.

³ Розширення можливостей операційних досліджень у галузі репродуктивного здоров'я: короткий звіт консультативної наради, Всесвітня організація охорони здоров'я / Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting WHO, Geneva, Switzerland, December 10–12, 2001. Geneva: World Health Organization; 2003 (<https://iris.who.int/handle/10665/67936>). Licence:WHO/RHR/02.18.

Коротке резюме

Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом та здоров'я легень Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) тепер поєднує всі поточні рекомендації в один загальний набір консолідованих настанов з ТБ. Ця настанова містить рекомендації, що стосуються усіх галузей, пов'язаних із програмним лікуванням ТБ (наприклад, скринінг, профілактичне лікування, діагностика, догляд за пацієнтами та лікування чутливого та ЛС-ТБ). Зведені настанови містять модулі, характерні для кожної програмної сфери.

У цьому оновленому та зведеному «Модулі 4. Лікування та догляд» зацікавлені сторони зможуть розрізнити попередні рекомендації, які залишаються чинними, попередні рекомендації, що були оновлені, та ті, що були нещодавно розроблені на основі додаткових досліджень, враховуючи коло відомих переваг та потенційних ризиків, моделювання проєктів та інших даних для інформування про процес ухвалення рішень.

Методи, що використовуються для розроблення та формулювання рекомендацій, відповідали стандартам ВООЗ щодо розроблення настанов і ґрунтувалися на сучасних оглядах доказових даних, доповнених додатковою інформацією про цінності та вподобання, техніко-економічну оцінку, прийнятність та вартість. Підхід GRADE застосовувався для оцінки впливу (тобто якості доказових даних) як високої, помірної, низької або дуже низької; його також використовували для визначення сили рекомендацій, оцінюючи їх як настійні або умовні.

Цільова аудиторія

Ця настанова в першу чергу орієнтована на фахівців в галузі охорони здоров'я в міністерствах охорони здоров'я або на керівників НПБТ, які формулюють настанови щодо лікування ТБ у конкретних країнах або беруть участь у плануванні програм з лікування ТБ. Очікується, що ці оновлені рекомендації також будуть використовуватися працівниками охорони здоров'я, включаючи лікарів, медсестер та інструкторів, що працюють в урядових та неурядових організаціях, та технічними агентствами, які займаються лікуванням пацієнтів та організацією послуг з лікування.

Розділ 1

Лікування чутливого ТБ

Вступ

Протягом кількох десятиріч Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розробляє та випускає рекомендації щодо лікування (ТБ). Останні рекомендації ВООЗ щодо лікування людей, які страждають на чутливий ТБ (Ч-ТБ), були викладені в *Настанові з лікування чутливого туберкульозу та догляду за хворими*, перегляди за 2010 та 2017 рр. (1, 2). Основна увага в цих настановах приділялася 6-місячній схемі лікування, що складається з чотирьох протитуберкульозних препаратів першого ряду, а саме ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду— рекомендованих для лікування Ч-ТБ. Ця схема добре відома та широко застосовується у всьому світі протягом десятиріч; за її використання приблизно 85% пацієнтів мають успішний результат лікування. Ця схема ґрунтується на фундаментальних дослідженнях лікування ТБ, проведених Британською радою з медичних досліджень у другій половині 20 сторіччя (3). На додаток до рекомендації щодо схеми лікування, перегляди настанови 2010 та 2017 років охоплювали низку рекомендацій стосовно методів лікування та лікарських форм, що використовуються для лікування, частоти введення терапії, особливих ситуацій та догляду за пацієнтом під час лікування. Зведені та оновлені настанови щодо лікування Ч-ТБ в цьому документі об'єднують без змін усі чинні та доказові рекомендації з переглянутих настанов за 2010 і 2017 роки; з доданням нового розділу, що став результатом останнього раунду розробки настанов у 2021 р. — рекомендації щодо 4-місячних схем для Ч-ТБ.

Цей розділ зведеної настанови охоплює лише рекомендації щодо лікування Ч-ТБ у всіх вікових групах. Усі рекомендації з догляду та підтримки хворих як на Ч-ТБ, так і лікарсько-стійкий ТБ (ЛС-ТБ) були об'єднані в інший спеціальний розділ: «Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки». Рекомендації для дітей і підлітків зведені в модулі «Ведення туберкульозу в дітей і підлітків» (4).

Перегляд настанови з лікування Ч-ТБ є важливим у контексті Стратегії подолання туберкульозу (5), яка рекомендує призначати лікування та здійснювати підтримку всіх пацієнтів з ТБ.

Останній перегляд настанови щодо лікування Ч-ТБ у 2021 р. спрямований на використання найкращих наявних доказових даних про лікування Ч-ТБ для обґрунтування політичних рішень, що ухвалюються в технічній площині керівниками національних програм з боротьби з ТБ (НПБТ), особами, які визначають політику, й лікарями-практиками у різних географічних, економічних і соціальних умовах.

Цілями цієї переглянутої настанови є:

- надати переглянуті рекомендації, що ґрунтуються на нових даних про лікування Ч-ТБ; а також
- надати коротку інформацію про зміни, внесені в нову настанову, разом з усіма наявними та чинними рекомендаціями ВООЗ щодо лікування Ч-ТБ.

Вказівки, що зазначені в цьому розділі, містять конкретні рекомендації ВООЗ щодо загального лікування, ведення, догляду та спостереження за пацієнтами з Ч-ТБ. Він пропонує рекомендації, розроблені різними групами з розробки настанови ВООЗ (ГРН), використовуючи Систему класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE) для узагальнення доказових даних, формулювання рекомендацій та супровідних зауважень. Рекомендації та зауваження поточного модуля з лікування Ч-ТБ є результатом спільних зусиль фахівців різних галузей, що мають вагомі знання та досвід у царині політики громадського здоров'я, керування програмами боротьби з ТБ, догляду та ведення пацієнтів з ТБ, членів уражених громад та осіб, що перенесли ТБ.

Рекомендації, включені до цього документа, є складовою зведених настанов ВООЗ із ТБ й першочергово призначені для використання національними НПБТ, державними управліннями охорони здоров'я та іншими ключовими зацікавленими сторонами, що беруть участь у плануванні, впровадженні та моніторингу заходів щодо програмного ведення Ч-ТБ.

Ці рекомендації були розроблені під час кількох засідань ГРН й були зведені в цьому розділі. Рекомендація щодо використання 4-місячних схем стало результатом засідань ГРН, що відбулися у 2021 році. Інші рекомендації були зведені із засідань ГРН, що відбулися у 2009 та 2016 роках, як зазначено в переглянутих настановах за 2010 та 2017 роки.

Структура розділу

Частина «Рекомендації» цього розділу містить три основні розділи щодо аспектів догляду за пацієнтами з Ч-ТБ. Розглянуті аспекти:

- лікування Ч-ТБ із використанням 6-місячної схеми;
- лікування Ч-ТБ з використанням 4-місячних схем;
- лікування Ч-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ);
- застосування ад'ювантних кортикостероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту.

Кожен розділ починається з поточних рекомендацій ВООЗ щодо цього аспекту. Потім вона надає інформацію про докази, які використовують для інформування про рекомендації, узагальнює аналізи, які було проведено на основі доказів, та описує міркування щодо конкретних підгруп, для моніторингу й оцінки та реалізації. Прогаляни в наукових дослідженнях, визначені для кожного з розділів, представлено в кінці цього документа, тоді як у вебдодатках наведено докладніші відомості про методи, ГРН, звіти про систематичні огляди й аналізи даних, профілі доказів, неопубліковані дані та плани статистичного аналізу. Кожен розділ відображає дискусії, які проводили на засіданнях ГРН. Додаткову інформацію про впровадження втручання із догляду за пацієнтами представлено у відповідному модулі зведеного операційного керівництва ВООЗ щодо лікування та догляду пацієнтів з ТБ (6), який є окремим документом, розробленим для сприяння зусиллям щодо впровадження.

Коротке викладення рекомендацій ВООЗ щодо лікування чутливого ТБ

1. Лікування чутливого ТБ із використанням 6-місячної схеми

№	Рекомендація
1.1	Нові хворі на ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR (Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів).
1.2	Скрізь, де це можливо, оптимальна частота дозування для нових хворих із ТБ легень становить щодня протягом усього курсу терапії (Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів).
1.3	У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час підтримувальної фази, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).
1.4	Для лікування пацієнтів із чутливим ТБ рекомендується використовувати КФД у формі таблеток замість окремих лікарських форм (Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів).

-
- 1.5 У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин, протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується (*Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів*).
-

2. Лікування чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем

№	Рекомендація
2.1	Люди віком 12 років і старше з чутливим ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду (2HRMZ/2HRM) (<i>Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів</i>)
2.2	У дітей та підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф-ТБ) треба використовувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR) (<i>Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів</i>).

3. Лікування чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) у людей, які живуть із ВІЛ.

№	Рекомендація
3.1	Рекомендується, щоб хворі на ТБ, які живуть з ВІЛ, отримували принаймні таку саму тривалість лікування ТБ, що і на ВІЛ-негативні хворі на ТБ (<i>Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів</i>).
3.2	У людей, які живуть із ВІЛ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4. Дорослі та підлітки (<i>Настійна рекомендація, вірогідність доказів від низької до помірної</i>); Діти та немовлята (<i>Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів</i>).

4. Застосування ад'ювантних кортикостероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту

№	Рекомендація
4.1	У пацієнтів з туберкульозним менінгітом треба використовувати початкову ад'ювантну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном, поступово знижуючи дозу протягом 6-8 тижнів (<i>Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів</i>).
4.2	У пацієнтів із туберкульозним перикардитом може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами (<i>Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів</i>).

Рекомендації

1. Лікування чутливого ТБ із використанням 6-місячної схеми

Рекомендація 1.1

№	Рекомендація
1.1	Нові хворі на ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR <i>(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)</i>

Примітки

А: Рекомендація також стосується позалегенового ТБ, за винятком ТБ центральної нервової системи, кісток або суглобів, для яких певні групи експертів пропонують тривалішу терапію.

В: ВООЗ рекомендує, щоб національні програми з боротьби з ТБ (НПБТ) забезпечували нагляд і підтримку для всіх хворих на ТБ, щоб забезпечити завершення повного курсу терапії.

С: ВООЗ рекомендує проводити дослідження (або спостереження) щодо лікарської стійкості для моніторингу впливу програми лікування та для розробки стандартних схем.

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана чинною в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у **додатку 1**). Рекомендація копіюється без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та докази

Систематичний огляд та метааналіз охоплювати 21 472 учасників у 312 групах 57 рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ), проведених у різних регіонах світу з 1965 року (7). У трьох із 57 випробувань пацієнти були випадковим чином розподілені або в групу 2-місячного лікування рифампіцином, або в групу 6-місячного лікування рифампіцином; показники невдачі лікування, рецидивів і набутої лікарської стійкості порівнювалися прямо у двох групах дослідження. У багатофакторному регресійному аналізі кожна група з 57 випробувань розглядалася як окрема когорта, а результати були скориговані з урахуванням потенційно втручальних чинників пацієнта та лікування.

Три дослідження з прямим порівнянням показали, що ризик розвитку рецидиву після 6-місячного лікування рифампіцином був значуще нижчим, ніж після 2-місячного лікування рифампіцином. Якщо країна перейде з 2-місячної на 6-місячну схему лікування рифампіцином, за підрахунками, вигода становитиме, 112 запобіжених рецидивів на 1000 хворих на ТБ.

Регресійний аналіз показує, що перехід на 6-місячну схему значно знизить частоту невдачі лікування та набутої лікарської стійкості, на додаток до частоти рецидивів.⁴ Цей аналіз показав, що схеми з 5-7-місячним курсом рифампіцину мають у 0,43 раза більшу частоту невдачі лікування та в 0,32 раза більшу частоту рецидивів, ніж схеми з 1-2-місячним курсом рифампіцину. Серед осіб з невдачею лікування або рецидивом у разі застосування схем із 5-7-місячним курсом рифампіцину частота набутої лікарської стійкості у 0,28 раза вище, ніж у разі застосування схем із 1-2-місячним курсом рифампіцину.

Пацієнти зі стійкістю до ізоніазиду отримують значні переваги, якщо 2-місячну схему лікування рифампіцину буде замінено 6-місячною схемою. Серед пацієнтів із монорезистентністю до ізоніазиду на початку лікування у 38% виник рецидив після лікування 2-місячними схемами рифампіцину, що значно вище, ніж частота рецидивів у 5,5% після лікування 6-місячними схемами рифампіцину. Отже, перехід на 6-місячну схему рифампіцину запобігає 325 випадкам рецидиву на 1000 пацієнтів зі стійкістю до ізоніазиду, які розпочали лікування.

Навіть серед пацієнтів з панчутливим ТБ частка рецидивів після 2-місячної схеми лікування рифампіцином становила 8,2%, що значно вище, ніж 3,1% після 6-місячної схеми лікування рифампіцином.

Коли перший курс терапії розглядався разом з повторним лікуванням в пацієнтів з невдачею лікування або рецидивом, було підраховано, що 6-місячна схема рифампіцину запобігає 3–12 випадкам смерті на 1000 хворих на ТБ в порівнянні з 2-місячним схемами рифампіцину в 7 країнах в модульованні з діапазоном лікарської стійкості серед нових пацієнтів. Крім того, можна запобігти 0,6–4,4 випадку невдачі лікування й рецидивів у пацієнтів з медикаментозною стійкістю, відмінною від МЛС-ТБ, в розрахунку на 1000 хворих на ТБ, але виникне додатково 0,6–1,3 випадку МЛС-ТБ.

Регресійний аналіз виявив зниження загальної частоти набутої лікарської стійкості серед пацієнтів, у яких була невдалою 6-місячна схема лікування рифампіцином або розвинулися рецидиви після неї; проте картина набутої лікарської стійкості відрізнялася від такої у пацієнтів, які отримували 2-місячну схему лікування рифампіцином. Ризик набуття лікарської стійкості, відмінної від МЛС-ТБ, вищий за 2-місячної схеми лікування рифампіцином, але ризик набуття МЛС-ТБ вищий за 6-місячної схеми лікування рифампіцином. Серед осіб, у яких була невдача лікування, частка МЛС-ТБ прогнозується на рівні 4–56% після початкового лікування 2-місячною схемою рифампіцину та 50–94% після початкового лікування 6-місячною схемою рифампіцину.

Міркування щодо підгруп

Взаємодія рифампіцину з антиретровірусною терапією (АРТ) викликає занепокоєння. Перехід на 6-місячну схему лікування рифампіцином означає, що ці взаємодії між лікарськими засобами треба враховувати протягом 6 місяців, а не тільки протягом перших 2 місяців терапії. Проте 6-місячна схема лікування рифампіцином має помітні переваги для людей, які живуть із ВІЛ а взаємодії між лікарськими засобами можна контролювати (8).

Міркування щодо впровадження

Щоб звести до мінімуму захворюваність на МЛС-ТБ, дуже важливо, щоб національні програми з боротьби з ТБ забезпечували належний нагляд за прийомом рифампіцину. Здійснення нагляду за прийомом препарату пацієнтами під час 4-місячної фази продовження потребуватиме додаткових ресурсів у тих регіонах, де препарати під час фази продовження приймалися пацієнтами самостійно — це інвестиції, які можуть бути компенсовані економією коштів від розвитку рецидивів (і, отже, повторного призначення лікування). У 2008 році 23 країни (зокрема чотири країни з високим тягарем ТБ) продовжували використовувати 2-місячну схему лікування рифампіцином для нових пацієнтів. У цих країнах у 2007 році було зареєстровано 706 905 нових випадків, або 13% від загальної кількості зареєстрованих нових випадків ТБ цього року.

⁴ У цих трьох рандомізованих контрольованих випробуваннях різниця у частоті невдачі лікування та набутої лікарської стійкості не була статистично значущою.

Моніторинг та оцінювання

Ця рекомендація надає великого значення порятунку життів. беручи до уваги як високу вірогідність доказів користі цієї рекомендації, так і той факт, що потенційну шкоду набутого ЛС-ТБ можна пом'якшити шляхом короною за прийомом препарату. Періодичні дослідження лікарської стійкості (або постійний епідгляд) в кожній країні мають важливе значення для моніторингу впливу цієї схеми та загальної програми лікування.

Рекомендація 1.2

№	Рекомендація
1.2	Скрізь, де це можливо, оптимальна частота дозування для нових хворих із ТБ легень становить щодня протягом усього курсу терапії (Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана чинною в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у **додатку 1**). Рекомендація копіюється без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та докази

Систематичний огляд та метааналіз охоплювати 21 472 учасників у 312 групах 57 РКВ, проведених у різних регіонах світу з 1965 року (7). У багатофакторному регресійному аналізі кожна група з 57 РКВ розглядалася як окрема когорта, а результати були скориговані з урахуванням потенційно втручальних чинників пацієнта та лікування. Тільки в одному дослідженні за участю 223 пацієнтів було оцінено схему, що містить рифампіцин, яка була призначена двічі на тиждень протягом усієї терапії; це дослідження не було включено до метааналізу.

Не було виявлено значущого збільшення частоти невдачі лікування, рецидивів або набутої лікарської стійкості, коли щоденне дозування протягом усієї терапії порівнювали з подальшими уривчастими схемами в нових хворих на ТБ загалом, а саме: щодня, потім тричі на тиждень; щодня, потім двічі на тиждень; або тричі на тиждень протягом усієї терапії.

Однак регресійний аналіз показав, що в пацієнтів, які отримували лікування тричі на тиждень протягом усієї терапії, частота набутої лікарської стійкості була в 3,3 раза вищою, ніж у пацієнтів, які отримували щоденне лікування протягом усього лікування.

Метааналіз не виявив відмінностей у частоті невдачі лікування, рецидивів або набутої лікарської стійкості в панчутливих нових пацієнтів, які отримували лікування за цими схемами дозування. Проте використання інтенсивної фази тричі на тиждень у пацієнтів зі стійкістю до ізоніазиду, яка існувала до початку лікування, було пов'язано в іншому метааналізі зі значуще вищим ризиком невдачі лікування та набутої лікарської стійкості (9).

Міркування щодо впровадження

Якщо признається в стаціонарі, щоденне лікування лягає більшим тягарем на програми з боротьби з ТБ та пацієнтів, ніж уривчаста терапія. Уривчасті схеми потребують сильніших програм з якіснішим наглядом за пацієнтами, але всі схеми повинні надаватися з повним наглядом та підтримкою пацієнта.

Дослідження уподобань пацієнтів щодо схем дозування систематично не розглядалися. Не вважається, що вища доза ізоніазиду, яка використовується в уривчастій терапії, призводить до підвищеної частоти побічних реакцій. Доза рифампіцину не змінювалася в разі використання уривчастої терапії.

У міжнародному багатоцентровому рандомізованому випробуванні (Union Study A) Джиндані, Нанн та Енарсон (Jindani, Nunn & Enarson) виявили, що дозування препарату тричі на тиждень призводить до значного зниження показників конверсії посіву за 2 місяці (10). Під час розробки

рекомендацій цей показник був оцінений ГРН як важливий, але не критичний для ухвалення рішень, і був частиною систематичного огляду доказів.

Для нових пацієнтів без ВІЛ-інфекції докази з високою вірогідністю продемонстрували відсутність суттєвої різниці між схемами, які призначалися щодня протягом усього лікування; щодня, а потім із перервами під час фази продовження лікування або тричі на тиждень протягом усього лікування.

Щоденне дозування оптимальне, тому що воно, ймовірно, забезпечує найкращу прихильність до лікування в програмних умовах. Хоча визначення терміну різняться в різних країнах, вважається, що «щоденне дозування» означає щонайменше п'ять разів на тиждень. Крім того, метааналізи показали перевагу щоденної (в порівнянні з прийомом тричі на тиждень) терапії під час інтенсивної фази для пацієнтів зі стійкістю до ізоніазиду, які існувала до початку лікування, й для запобігання набутій лікарській стійкості в пацієнтів загалом.

Рекомендація 1.3

№	Рекомендація
1.3	У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза (<i>Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів</i>)

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році, а потім переглянута в настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у **додатку 1**). Вона скопійована без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та докази

Використання уривчастого дозування протитуберкульозних препаратів було впроваджено в деяких географічних регіонах, щоб покращити прихильність до лікування та знизити навантаження на систему охорони здоров'я, що виникає через щоденний нагляд за прийомом препаратів. Однак було незрозуміло, як це уривчасте дозування може вплинути на результати лікування. На додаток до даних систематичного огляду літератури, проведеного у 2009 році щодо уривчастих схем дозування (7), цей систематичний огляд був доповнений даними з останніх рандомізованих контрольованих випробувань (11–17).

Докази показали, що коли дозування тричі на тиждень протягом усієї терапії порівнювали зі щоденним дозуванням протягом терапії, то в пацієнтів, які отримували дозу тричі на тиждень, був вищий ризик невдачі лікування, рецидивів захворювання та набуті лікарської стійкості як в разі чутливого ТБ, так і коли був невідомий статус медикаментозної чутливості до штамів. Отже, дозування тричі на тиждень під час інтенсивної фази не потрібно застосовувати ніколи.

Аналогічно, під час порівняння дозування тричі на тиждень тільки під час фази продовження лікування з щоденним дозуванням протягом усієї фази лікування частота невдачі лікування та рецидивів була вищою в пацієнтів, які під час фази продовження лікування отримували лікування тричі на тиждень. Водночас показники набуті лікарської стійкості не відрізнялися. Якщо під час фази продовження лікування використовується дозування тричі на тиждень, важливо переконатися, що пацієнти не пропускають жодної дози препаратів і що надається підтримка лікування.

У цьому систематичному огляді літератури також розглядалося використання дозування двічі на тиждень лише під час фази продовження. Застосування під час фази продовження лише дозування двічі на тиждень давало вищі показники невдачі лікування, рецидивів захворювання і лікарської стійкості, ніж застосування під час фази продовження лише дозування тричі на тиждень. Як наслідок, дозування двічі на тиждень ніколи не повинно використовуватися на жодному етапі протитуберкульозної терапії.

Прихильність до лікування не розглядалася належно в розглянутих дослідженнях як окремий показник. Однак у більшості досліджень, включених до систематичного огляду, за уривчастого дозування використовувалася підтримка лікування, у той час як використання підтримки лікування в разі щоденного дозування було варіабельним.

ГРН також визнала, що уривчасте дозування негативно позначиться на рівності пацієнтів в питаннях охорони здоров'я, оскільки, якщо використовується уривчасте дозування, вразливіші групи населення отримують найгірше лікування. Це пов'язано з тим, що в таких ситуаціях люди, які живуть в умовах обмежених ресурсів, наражаються на більший ризик пропустити прийом дози препаратів не тільки через те, що їм важко дістатися до закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), але й через ризик нестачі препаратів у ЗОЗ. Крім того, пацієнти з коінфекцією ВІЛ або іншими супутніми захворюваннями можуть погано засвоювати протитуберкульозні препарати й, отже, організм отримуватиме меншу кількість препаратів, ніж приймається внутрішньо. Щоб протитуберкульозні препарати можна було використовувати як частину схеми лікування, в разі уривчастого дозування тричі на тиждень під час фази продовження не можна пропускати дози, оскільки частота несприятливих результатів може зрости. Отже, групи населення, які є вразливішими, схильні до ризику пропуску доз препаратів або поганого засвоєння доз, а уривчасте дозування ставить їх у ситуацію, коли існує підвищений ризик несприятливих результатів.

Уривчасте дозування може також створити проблеми на національному та міжнародному рівнях, спричиняючи потребу виробництва різних препаратів й різних видів упаковки та скорочення запасів лікарських засобів, що призводить до підвищення ризику нестачі протитуберкульозних препаратів.

Враховуючи результати цього огляду, всім країнам рекомендується використовувати виключно щоденне дозування як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування. Попри те що було проведено два окремі оцінювання доказів про дозування тричі на тиждень під час інтенсивної фази та фази продовження, обидві сформульовані рекомендації були умовними, а вірогідність доказів була дуже низькою. Була сформульована об'єднана рекомендація як для інтенсивної фази, так і фази продовження, щоб зробити її зручнішою для використання кінцевими користувачами.

Міркування щодо підгруп

Ця рекомендація однакова для ВІЛ-негативних людей і для людей, які живуть із ВІЛ.

Дані, використані в цьому огляді, стосувалися тільки пацієнтів з чутливим ТБ легень, які не мали пом'якшувальних обставин, таких як побічні реакції, що могли потребувати зміни схеми дозування.

Дітей у цьому огляді окремо не розглядали. Однак немає біологічно правдоподібної причини, через яку ця рекомендація не може застосовуватися й до дітей. Усім дітям рекомендується щоденне дозування протитуберкульозних препаратів як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування. Див. настанову ВООЗ за 2014 рік «*Настанова для національних програм з боротьби з туберкульозом щодо ведення туберкульозу в дітей*» (18) для отримання рекомендацій щодо щоденного дозування в дітей Ч-ТБ.

Міркування щодо впровадження

Нових міркувань щодо впровадження немає, оскільки рекомендоване щоденне лікування вже широко застосовується. Однак уривчасте дозування все ще використовується в деяких країнах. У таких виняткових випадках впровадження цієї рекомендації із використання виключно щоденного дозування як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування, ймовірно, матиме наслідки для закупівлі лікарських засобів, навчання лікарів-практики, зміни усталеної практики програм з боротьби з ТБ та підтримки пацієнтів.

Моніторинг та оцінювання

Нових рекомендацій щодо моніторингу та оцінювання немає, тому що рекомендується стандарт лікування (щоденне дозування препаратів як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування).

Рекомендація 1.4

№	Рекомендація

1.4	Для лікування пацієнтів із чутливим ТБ рекомендується використовувати КФД у формі таблеток замість окремих лікарських форм.

(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у **додатку 1**). Вона скопійована без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2017 рік.

Обґрунтування та докази

Докази, що були надані ГРН, ґрунтувалися на систематичному огляді рандомізованих контрольованих випробувань, проведеному Альбанна та ін. (Albanna et al). (19) та в нещодавньому Кокранівському огляді (20). Ці докази показали, що комбінації з фіксованою дозою (КФД) у формі таблеток не поступаються й так само ефективні як окремі лікарські форми з погляду невдачі лікування, смерті, прихильності до лікування та побічних реакцій. Під час лікування за допомогою КФД було відзначене невелике збільшення 2-місячної конверсії посіву; однак до кінця лікування не було відмінностей у показниках конверсії посіву. Задоволеність пацієнтів була вищою серед осіб, які отримували КФД. Дещо вища частота рецидивів захворювання та набуті лікарської стійкості серед пацієнтів, які отримували КФД, в порівнянні з пацієнтами, які отримували окремі лікарські форми, не була статистично значущою.

Задоволеність пацієнтів лікуванням КФД вважалася найважливішим чинником під час ухвалення рішення щодо цієї рекомендації.

Дослідження, використані в цих оглядах, не оцінювали біодоступність препаратів КФД, але попередні дослідження не вказували на те, що використовувані препарати КФД мають значущі проблеми з біодоступністю (19). Оскільки фармакокінетичні дослідження цих препаратів КФД не проводилися, біодоступність препаратів КФД у порівнянні з окремими лікарськими формами залишається важливим чинником, що вказує на необхідність закупівлі КФД з підтвердженою біодоступністю (21-23). Ця царина потребує подальших досліджень.

КФД можуть забезпечити переваги національним програмам з боротьби з ТБ, полегшуючи замовлення лікарських засобів, спрощуючи керування ланцюжками постачання, зменшуючи кількість випадків нестачі препаратів і полегшуючи їх доставлення й підготовку рецептів. КФД також можуть бути корисними — особливо в умовах великої кількості хворих на ТБ та обмеженої кількості медичних працівників — завдяки зниженню потреби в додатковому медичному персоналі та навчанні прийомам дозування та видачі препаратів, а також сприяючи зменшенню кількості таблеток, що приймаються, для пацієнтів. Проте національним програмам з боротьби з ТБ рекомендується мати певну кількість окремих лікарських форм для певних ситуацій лікування. Для національних програм з боротьби з ТБ корисно мати окремі лікарські форми для використання в складі схем лікування МЛС-ТБ, що включають деякі препарати першого ряду (наприклад, піразинамід, ЕМІ, високі дози ізоніазиду), для проведення профілактичної терапії, а також для застосування у випадках побічних реакцій на протитуберкульозні препарати, коли препарати треба вводити у вигляді окремих лікарських форм.

Група ГРН визнала, що вища задоволеність пацієнтів є перевагою КФД в порівнянні з окремими лікарськими формами.

Міркування щодо підгруп

Зменшення кількості таблеток, що приймаються, в результаті використання КФД, може бути особливо корисним для пацієнтів з супутніми захворюваннями (зокрема, ВІЛ-інфекцією) та дітей (у яких можуть виникнути складнощі з проковтуванням великої кількості препаратів).

Пацієнтам з деякими специфічними захворюваннями (наприклад, непереносимістю певних протитуберкульозних препаратів, порушенням функції печінки або нирок), ймовірно, потрібна індивідуальна корекція дози препарату, що можливо лише в разі використання окремих лікарських форм.

Міркування щодо впровадження

Конкретних міркувань щодо впровадження немає, оскільки використання препаратів КФД вже поширене.

Моніторинг та оцінювання

Конкретних нових рекомендацій щодо моніторингу та оцінювання немає, оскільки використання обидвох типів лікарських форм уже широко поширене.

Рекомендація 1.5

№	Рекомендація
1.5	У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин t протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується (Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана чинною в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у **додатку 1**). Вона скопійована без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та докази

Систематичний огляд літератури виявив лише одне релевантне дослідження (результати якого було опубліковано у 2012 р.). У ході проведеного в Бангладеш дослідження (що тривало на момент проведення огляду) 6-місячної схеми, що містить рифампіцин, 3775 нових пацієнтів з позитивним результатом мікроскопії мазка, які залишалися позитивними за 2 місяці після початку лікування, були рандомізовані або в 1-місячну групу продовження лікування (продовження інтенсивної фази на 1 місяць) або в групу без продовження лікування (24)

Попередні результати за 1 рік подальшого спостереження показали, що серед пацієнтів у групі продовження лікування протягом 1 місяця частота рецидивів була значно нижчою (відносний ризик 0,37, 95% довірчий інтервал [CI]: 0,21, 0,66), ніж серед пацієнтів у групі без подовження. Найменше зниження частоти невдачі лікування в 1-місячній групі подовження не було статистично значущим. Враховуючи попередній характер результатів та пасивне подальше спостереження за пацієнтами, вірогідність доказів, отриманих у дослідженні в Бангладеш, була оцінена як помірна.

Це дослідження в Бангладеш прогнозує, що на 1000 хворих на ТБ з ризиком розвитку рецидиву в 7% продовження лікування для 183 пацієнтів з позитивним результатом мікроскопії мазка за 2 місяці після початку лікування запобіжить 16 випадкам рецидивів з очікуваних 70. Однак для досягнення цього 23% зниження частоти рецидивів рецидив буде помилково передбачений у 158 пацієнтів на 1000 хворих на ТБ; отже, їх лікування буде продовжено невинноваровано.

Попри те що продовження прийому рифампіцину на період понад 6 місяців знижує ризик розвитку рецидиву, недостатньо доказів, щоб визначити, які пацієнти матимуть найбільшу користь. Історично склалося так, що коли схема

для нових хворих включала лише 2 місяці прийому рифампіцину, то продовження інтенсивної фази означало додатковий місяць лікування рифампіцином під наглядом. Цей додатковий місяць нині менш важливий, оскільки поточна рекомендована схема становить 6 місяців контрольованого прийому рифампіцину. З урахуванням цих міркувань, а також попередніх результатів одного дослідження із помірним рівнем вірогідності доказів, яке показало лише скромну користь, було надано умовну рекомендацію не продовжувати лікування на підставі позитивного результату мікроскопії мазка за 2 місяці після початку лікування.

2. Лікування чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем

Рекомендація 2.1

№	Рекомендація
2.1	Люди віком 12 років і старше з чутливим ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду⁵ (Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була розроблена відповідно до вказівок ГРН, засідання якої було скликане у квітні 2021 року для огляду даних рандомізованого контрольованого випробування, в якому оцінювалася безпека та ефективність 4-місячних схем лікування Ч-ТБ.

Обґрунтування та докази

З 2010 року у настановах ВООЗ рекомендується лікувати хворих на Ч-ТБ 6-місячною схемою, що складається з чотирьох протитуберкульозних препаратів першого ряду — ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду, де рифампіцин використовується протягом 6 місяців (2HRZE/4HR) (2). Ця схема ґрунтується на фундаментальних дослідженнях лікування ТБ, проведених Британською радою медичних досліджень у 1980-х роках (3), і набула широкого поширення у всьому світі. У разі її застосування успішний результат лікування мають приблизно 85% пацієнтів (25). Попри її звичність, безпеку та ефективність, багато пацієнтів вважають 6-місячну схему складною для завершення через її тривалість. Насправді тривалі схеми лікування є серйозними проблемами як для пацієнтів, так і для програмного ведення ТБ у всьому світі.

З часу винайдення протитуберкульозних препаратів першого ряду та схем лікування почався пошук коротших та ефективніших методів лікування ТБ-хвороби. Для цього проводилися різні клінічні випробування та інші дослідження, спрямовані на оцінювання того, чи можна скоротити лікування, щоб воно водночас залишалося високоефективним. Три випробування фази III (тобто REMoxTB, OFLOTUB, RIFAQUIN) не продемонстрували не меншої ефективності коротших схем лікування Ч-ТБ (12, 13, 26). У нещодавньому випробуванні фази III (дослідження TBTC 31/ACTG A5349 або S31/A5349, що надалі іменоване «Дослідження 31») було оцінено безпеку та ефективність двох 4-місячних схем лікування Ч-ТБ (27). Дослідження 31 було першим та єдиним випробуванням фази III, яке продемонструвало не меншу ефективність 4-місячної схеми лікування Ч-ТБ в порівнянні зі стандартом лікуванням. Спеціальний Кокранівський огляд (28) за 2019 рік та пошук наукової літератури за період 2019-2021 рр., проведений до засідання ГРН, не виявив жодних досліджень, окрім Дослідження 31; тому це було єдине випробування, докази якого були надані ГРН для розгляду.

Дослідження 31 являло собою міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване, тригрупове дослідження не меншої ефективності серед підлітків і дорослих (віком 12 років і старше) з Ч-ТБ легень із позитивним мазком⁶ і позитивним результатом посіву [27]. Учасники дослідження були набрані в 13 країнах. Завдання

⁵ Два місяці ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду, потім два місяці ізоніазиду, рифапентину та моксифлоксацину.

⁶ Позитивний результат мікроскопії мазка на кислотостійкі бацили або позитивний результат мазка на *M. tuberculosis* за результатами тестування GeneXpert MTB/RIF® (Xpert, Cepheid Inc., Саннівейл, Каліфорнія) з напівкількісним результатом «помірний» або «високий».

дослідження полягали в оцінюванні ефективності: 1) схеми, що містить рифапентин, для визначення того, чи дозволяє єдина заміна рифапентину на рифампіцин скоротити тривалість лікування чутливого ТБ легень до чотирьох місяців; та 2) схеми, що містить рифапентин, в якій замінено моксифлоксацин на етамбутолом і продовжено моксифлоксацин протягом усього лікування, щоб визначити, чи можна скоротити тривалість лікування в порівнянні з рекомендованою сьогодні 6-місячною схемою з використанням межі не меншої ефективності 6,6 відсоткових пунктів (27).

Група рифапентин-моксифлоксацин була єдиною групою, яка продемонструвала не меншу ефективність у порівнянні зі стандартом лікуванням (рекомендована ВООЗ схема шестимісячного лікування рифампіцином, ізоніазидом, піразинамідом та етамбутолом), й, отже, ця схема була розглянута ГРН. Ця схема складалася з восьми тижнів щоденного прийому ізоніазиду (H), рифапентину (P), моксифлоксацину (M) та піразинаміду (Z), за якими йшли дев'ять тижнів щоденного прийому ізоніазиду, рифапентину та моксифлоксацину (2PHZM/2). Використана доза рифапентину становила 1200 мг/добу. Первинною кінцевою точкою ефективності Дослідження 31 була виживаність без ознак захворювання на ТБ за 12 місяців після рандомізації, в той час як первинною кінцевою точкою безпеки була частка учасників з побічними реакціями 3-го або вищого ступеня під час лікування досліджуваним препаратом.

У ході дослідження 2516 пацієнтів з 34 дослідницьких центрів (в Бразилії, Китаї, Гаїті, Індії, Кенії, Малаві, Перу, ПАР, Таїланді, Уганді, США, В'єтнамі та Зімбабве) були випадковим чином розподілені в групи лікування. Вибірка учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям⁷, охоплювала 791 пацієнта з ТБ у групі рифапентину та моксифлоксацину та 768 пацієнтів у групі стандарту лікування. ГРН прийняла показники, використані в Дослідженні 31, для аналізу, використовуючи вибірку учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям, як визначено дослідженням, щоб звести до мінімуму систематичну помилку, й використовуючи вибірку для аналізу безпеки (як визначено протоколом дослідження) для огляду смертності від усіх причин і побічних реакцій. Частка вилікуваних пацієнтів⁸ була подібною в обидвох групах (84,5% у групі рифапентину-моксифлоксацину в порівнянні з 85,4% у групі стандарту лікування, відносний ризик (BP) 0,99, 95% ДІ: 0,95-1,03). Показник утримання в лікуванні було високим для обидвох груп, а саме: 99,7% для групи рифапентину-моксифлоксацину та 99,0% для групи стандарту лікування (BP: 1,01, 95% ДІ: 1,00-1,02). Смертність від усіх причин, зареєстрована протягом 14 днів після закінчення лікування, становила 0,4% пацієнтів у групі рифапентину-моксифлоксацину в порівнянні з 0,8% у групі стандарту лікування (BP 0,42, 95% ДІ: 0,11-1,61); побічні реакції 3-го або вищого були відзначені у 18,8% учасників у групі рифапентину-моксифлоксацину в порівнянні з 19,3% у групі стандарту лікування (BP 0,97, 95% ДІ: 0,76-1,24). Статистично значущих відмінностей у частці вилікуваних пацієнтів за результатами порівняння групи рифапентин-моксифлоксацину з групою стандарту лікування для всіх чотирьох проаналізованих підгруп (осіб, що живуть з ВІЛ-інфекцією; осіб із запущеним захворюванням, залежно від ступеня на рентгенограмі органів грудної клітки, осіб з цукровим діабетом та в осіб із низькою масою тіла (менш ніж 17,9 кг/м³). Відмінностей у смертності від усіх причин та побічних реакціях під час лікування було мало або взагалі не було — у групі рифапентину-моксифлоксацин було відзначено невелике збільшення показника утримання в лікуванні (BP 1,01, 95% ДІ: 1–1,02), а докази набуття лікарської стійкості були невизначеними.

ГРН дійшла висновку, що переваги коротшої 4-місячної схеми, яка так само ефективна як і 6-місячна схема, що рекомендується зараз, виправдовують введення коротшої схеми як варіанту лікування пацієнтів з Ч-ТБ.

Було обговорено деякі супутні питання, внаслідок яких було винесено умовну, а не сильну рекомендацію. До них належали:

Ресурси: Витрати, пов'язані з використанням цього схеми, нині високі, й необхідні подальші дослідження наслідків для ресурсів (наприклад, економія для пацієнтів та системи охорони здоров'я) та економічної ефективності

⁷ Вибірка учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям, не охоплює осіб зі стійкістю до препаратів, що використовуються для лікування; осіб, які не мали вихідного позитивного результату посіву ТБ, й інших, які не відповідали критеріям участі у випробуванні. Використання вибірки учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям, зводить до мінімуму можливість недооцінки ефекту рифапентин-моксифлоксацину з урахуванням дизайну дослідження не меншої ефективності.

⁸ У Дослідженні 31 показник, що називається результатом «вилікуваний» або «сприятливий», був обраний, оскільки ГРН визначила його пріоритет. Визначення сприятливого результату докладно описано в протоколі Дослідження 31 та таблицях «Докази — рішення» для цього огляду ГРН.

4-місячної схеми. Загалом 90% вартості препаратів для схеми 2HPMZ/2HPM посідає рифапентиновий компонент.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я: Члени ГРН порушили питання короткострокової та довгострокової рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. ГРН вважає, що в короткостроковій перспективі такі проблеми, як доступ до рифапентину, вартість рифапентину та збільшення кількості таблеток, що приймаються (через відсутність комбінованих препаратів з фіксованою дозою для 4-місячної схеми й той факт, що рифапентин застосовувався в дозі 1200 мг) може зменшити рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Проте у більш довгостроковій перспективі, в міру зниження витрат і розширення доступу до рифапентину (включно з таблетками по 300 мг), коротша схема вважається такою, що забезпечує більшу рівність у питаннях охорони здоров'я для пацієнтів, які матимуть короткий період контакту із системою охорони здоров'я, потенційно менші витрати, пов'язані з лікуванням ТБ, й зможуть повернутися на роботу раніше.

Прийнятність та доцільність: Хоча пацієнти та медичні працівники можуть віддати перевагу коротшій схемі лікування, члени ГРН були стурбовані кількістю таблеток у порівнянні зі стандартною 6-місячною схемою та потенційною необхідністю ТМЧ до фторхінолонів у деяких регіонах з високою фоновою поширеністю стійкості до фторхінолонів.

Міркування щодо підгруп

Щоб отримати інформацію для обговорень ГРН, аналізи підгруп були проведені для чотирьох груп пацієнтів. Аналізи підгруп, представлені ГРН, охоплювали людей, які живуть з ВІЛ, осіб з цукровим діабетом, осіб із недостатньою вагою (індекс маси тіла $< 17,9 \text{ кг/м}^2$) та осіб із запущеним захворюванням (використовуючи граничне значення $>50\%$ ураженої ділянки легені) на рентгенограмі органів грудної клітки. Одержані різниці ризиків для цих підгруп не показали статистично значущих відмінностей під час порівняння короткої схеми з поточним стандартом лікування; однак у деяких підгрупах загальні значення були низькими як у групі втручання, так і в контрольній групі (особи, які живуть з ВІЛ, й хворі на цукровий діабет).

Додаткові фармакокінетичні аналізи, які проводяться дослідниками, будуть опубліковані в майбутньому й можуть надати докладнішу інформацію про вплив лікарських засобів у цих групах. Інші аналізи підгруп, які були частиною дослідження, охоплювати аналізи за віковою групою, статтю, наявністю каверн на рентгенограмі органів грудної клітки, розміром каверн, ступенем мазка мокротиння за ВООЗ, анамнезом куріння, значенням тестування Xpert Ct та часом до позитивного результату (чДПР) рідкого культурального середовища в Індикаторній пробірці для росту мікобактерій (MGIT) (днів).

Підгрупи, включені до рекомендації

Група ГРН припустила, що коротша схема можна використовувати в підгрупах, для яких були наявні докази для огляду (люди, які живуть з ВІЛ-інфекцією, особи з цукровим діабетом, особи з недостатньою вагою та особи із запущеним захворюванням). Проте члени ГРН також наголосили, що бажано провести додаткові дослідження щодо використання коротшої схеми в цих підгрупах.

Люди, які живуть із ВІЛ-інфекцією: Частка пацієнтів, які живуть з ВІЛ-інфекцією, в групах втручання та контрольній групі становила 8%, і до випробування зараховувалися лише пацієнти з кількістю CD4 понад 100 клітин/мм³. З усіх ВІЛ-інфікованих осіб, які брали участь у випробуванні (у всіх трьох групах), 95,4% одержували антиретровірусне лікування (АРТ). ВІЛ-позитивні особи, які не отримували АРТ на момент зарахування, планували почати АРТ на основі ефавіренцу до початку дослідження або на 8-му тижні дослідження. ВІЛ-позитивних осіб не включали до випробування, якщо на момент зарахування було відомо, що кількість Т-клітин CD4 у них становить <100 клітин/мм³. Загалом дев'ять пацієнтів, котрі не отримували АРТ протягом усього періоду подальшого спостереження у випробуванні, були включені до вибірки, яка відповідає мікробіологічним критеріям (4,6%); причини відмови від початку АРТ не були зрозумілі.

Особи з цукровим діабетом: У майбутньому для цієї групи пацієнтів буде отримана додаткова інформація з фармакокінетичних аналізів, яка може надати докладніші докази щодо використання схем у групі втручання та контрольній групі в осіб із цукровим діабетом.

Особи з запущеною ТБ-хворобою: У дослідженні звітували про такі параметри: наявність каверн на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК), поширення хвороби на РОГК у відсотках та розмір каверн (відсутні, < або > = 4 см).

Для пацієнтів з менш тяжкими та мінімальними формами ТБ, такими як ТБ лімфатичних вузлів, докази використання коротших схем були обмежені або відсутні. Проте члени ГРН вважають, що можна розглянути можливість використання коротшої схеми, оскільки повідомлялося про сприятливі результати в разі застосування коротшої схеми в пацієнтів із запущеним захворюванням.

Підгрупи, виключені із рекомендації

Однак були також підгрупи, для яких не було доказів (оскільки вони не відповідали критеріям участі у випробуванні), і тому використання коротшої схеми в цих підгрупах поза дослідженнями не показано. До цих груп належать:

- особи з вагою менш ніж 40 кг;
- особи з певними формами позалегенового ТБ (такими як ТБ менінгіт, дисемінований ТБ, кістково-суглобовий ТБ, абдомінальний ТБ);
- люди, що живуть з ВІЛ-інфекцією, з рівнем CD4 менш ніж 100 клітин/мм³ (Примітка: До дослідження не включалися люди, які живуть з ВІЛ, якщо кількість CD4 у них було меншою за 100 клітин/мм³; група ГРН висловила занепокоєння щодо підвищеного ризику розвитку рецидиву в цій групі (також тому, що ця група схильна до вищого ризику розвитку дисемінованого ТБ);
- діти віком до 12 років (Примітка: У випробування набирали людей віком 12 років і старших. Наймолодшому учаснику було 13 років. Отже, діти не були включені в дослідження. У вибірці, що відповідала мікробіологічним критеріям, було 70 та 56 учасників віком до 20 років відповідно у групі рифапентин-моксифлоксацин та контрольній групі); а також
- вагітні та жінки, що годують груддю, й післяпологові жінки (Примітка: Вагітні та жінки, що годують груддю, не були включені в дослідження через невизначеність щодо безпеки рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду в цих групах пацієнтів. Жінки, які завагітніли під час лікування досліджуваними схемами, були виключені з участі в дослідженні та отримували лікування відповідно до національної програми боротьби з ТБ або національних настанов. Такі жінки продовжували отримувати заплановане подальше спостереження в межах дослідження, були класифіковані як ті, що не отримують досліджуваної схеми, і їм не виконували РОГК. Жінки, які завагітніли під час подальшого спостереження в межах дослідження (але не отримували досліджуваного лікування на момент зачаття), продовжували проходити заплановане подальше спостереження в межах дослідження, й їм не виконували РОГК. У всіх випадках — тобто в разі вагітності під час лікування або під час подальшого спостереження — результат вагітності вказувався у формах дослідження.

Міркування щодо впровадження

Група ГРН обговорила низку питань щодо впровадження цієї рекомендації. До них належать такі:

Тестування медикаментозної чутливості: Члени ГРН погодилися з тим, що національні програми боротьби з ТБ мають прагнути до універсального ТМЧ. ГРН також визнала, що універсальне ТМЧ не завжди доступне, але експрес ТМЧ на основні препарати, включно з рифампіцином, ізоніазидом і фторхінолоном, доступне та розширюється прискореними темпами. Генотипічне експрес-тестування на ТБ та стійкість до рифампіцину рекомендується ВООЗ як початковий аналіз на ТБ, і, якщо один і той самий же зразок мокротиння можна проаналізувати на медикаментозну чутливість до фторхінолонів та ізоніазиду, то це може полегшити призначення найефективнішої схеми. Очевидно, що це матиме наслідки з погляду логістики, робочого навантаження на лабораторію та вартості. Зіставивши бажану ситуацію універсального ТМЧ з реальністю, група ГРН постановила, що хоча вихідне ТМЧ на фторхінолонів є бажаним, воно не є обов'язковим, якщо пацієнтам з ТБ виконують молекулярний діагностичний експрес-тест, рекомендований ВООЗ, для визначення стійкості до рифампіцину. стійкість до фторхінолонів у нових пацієнтів з Ч-ТБ може досягати 15% (25), хоча в більшості випадків вона значно нижча (29-33). У країнах з високою поширеністю стійкості до фторхінолонів у нових пацієнтів настійно рекомендується проводити ТМЧ на фторхінолони на вихідному рівні.

Лікування під безпосереднім наглядом: Учасники випробування отримували щоденне лікування під безпосереднім наглядом принаймні п'ять днів на тиждень. Однак це може бути неможливим у програмних умовах. Лікування під безпосереднім наглядом може мати важливе значення за великої кількості таблеток, що приймаються, й відсутності комбінації з фіксованою дозою, а також як запобіжний засіб для запобігання потенційному посиленню лікарської стійкості. Поточні рекомендації ВООЗ підтримують використання лікування під безпосереднім наглядом, а також інших форм підтримки пацієнтів і, загалом, попри те що ця схема розрахований на 4 місяці та коротша, ніж поточний стандарт лікування, підтримка пацієнтів залишається важливим елементом програм боротьби з ТБ.

Кількість таблеток, що приймаються: Зараз кількість таблеток, що приймаються, більша для пацієнтів, які отримуватимуть цю 4-місячну схему⁹, оскільки для цієї схеми не існує комбінованих таблеток з фіксованою дозою, а доза рифапентину висока (1200 мг). Це може вплинути на прийнятність схеми для пацієнтів сьогодні, проте ця ситуація може змінитися в майбутньому, коли поліпшиться застосування схеми, що створить попит на схему і на лікарські засоби, що входять до її складу. Широка доступність лікарської форми рифапентину в дозі 300 мг¹⁰ може знизити кількість таблеток, що приймаються, й полегшити застосування цієї нової схеми, доки не стануть доступні КФД у формі таблеток.

Вартість препаратів: Поточна вартість коротшої схеми лікування значно¹¹ вища, ніж вартість стандарту лікування, здебільшого через включення рифапентину. Знов-таки ця ситуація може змінитися в майбутньому, коли поліпшиться застосування схеми, що створить попит на схему і на лікарські засоби, що входять до її складу.

Застосування коротшої схеми з їжею може бути проблемою в деяких умовах. У ході випробування фіксована доза рифапентину 1200 мг щодня приймалася під час їжі. Це ґрунтувалося на: 1) демонстрації безпеки рифапентину в дозі 1200 мг у випробуваннях фази I та фази II; 2) демонстрації того, що вага суттєво не впливає на кліренс рифапентину; 3) визнанні впливу їжі на збільшення всмоктування рифапентину (34); та 4) моделюванні прогнозів того, що цільова експозиція рифапентину (площа під кривою концентрація/час [AUC] приблизно 500-600 мкг*год/л) досягається в разі використання цієї стратегії — див. допоміжний додаток до (12)).

Як описано в плані статистичного аналізу клінічного випробування, фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання передбачило, що прийом рифапентину в дозі 1200 мг без їжі даватиме приблизно таке саме значення AUC, що й прийом рифапентину в дозі 900 мг з їжею з дуже високим вмістом жиру. Оскільки цільова AUC рифапентину знаходиться десь між AUC, що досягається в разі вживання їжі з дуже високим вмістом жиру та дози рифапентину 900-1200 мг, запропонованою стратегією була доза рифапентину 1200 мг з помірною потребою в їжі. Обґрунтування полягало в тому, що прийом їжі з дуже високим вмістом жиру може виявитися недоцільним в умовах випробувань або рутинного лікування ТБ, тоді як прийом їжі разом з їжею може бути здійсненням.

Навчання медичних працівників було ще одним аспектом впровадження, що обговорювався групою. Навчання буде необхідне в разі впровадження коротшої схеми в програмних умовах. Проте це вимога для будь-якого нового програмного втручання, й можливість скоротити час лікування та, можливо, вилікувати більше пацієнтів може компенсувати початкові інвестиції у навчання.

Ще одне міркування щодо впровадження, яке обговорювалося ГРН, стосувалося обрання схеми лікування Ч-ТБ. ГРН вважає, що обираючи між коротшою 4-місячною або 6-місячною схемою клініцисти повинні враховувати критерії відповідності пацієнтів застосуванню цих схем й уподобання пацієнта, а також чинники країни, такі як доступність рифапентину.

Моніторинг та оцінювання

Поточні рекомендації щодо моніторингу відповіді на лікування Ч-ТБ залишаються незмінними. Група ГРН не рекомендувала вихідний моніторинг за допомогою електрокардіограми (ЕКГ) для пацієнтів, які отримують коротшу схему (якщо немає клінічних показань): лабораторний моніторинг, такий як печінкові проби, залишиться однаковим для обох схем. У деяких країнах можуть бути інші вимоги до моніторингу функції печінки

⁹ За підрахунками Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» для середньої ваги 55-70 кг: 1358 таблеток у порівнянні з 728 за весь курс лікування.

¹⁰ Рифапентин 150 мг та 300 мг включено до Зразкового переліку основних лікарських засобів ВООЗ: 22-й перелік (2021). Див.: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf> (accessed 28 February 2021).

¹¹ Приблизно в 5 разів (225-233 дол. США в порівнянні з 343 дол. США), виходячи з поточних підрахунків із використанням середньозважених цін Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ».

через попередження, що обведене в чорну рамку, на упаковці моксифлоксацину; їх потрібно дотримуватися відповідно до нормативних документів країни.

Рекомендація 2.2

№	Рекомендація
2.2	У дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф-ТБ) треба використовувати 4 схему лікування (2HRZ(E)/2HR) (Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів). <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>

Коментар:

- Нетяжкий ТБ визначається як: ТБ периферичних лімфатичних вузлів; ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладнений ТБ плевральний випіт або олігобацилярне безкавернозне захворювання, обмежене однією часткою легень і без міліарного малюнка;
- Діти та підлітки, які не відповідають критеріям нетяжкого ТБ, повинні отримувати стандартну шестимісячну схему лікування (2HRZE/4HR) або рекомендовані схеми лікування тяжких форм позалегеневого ТБ.
- Використання етамбутолу в перші два місяці лікування рекомендується в умовах високої поширеності ВІЛ¹² або стійкості до ізоніазиду¹³.

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була розроблена відповідно до вказівок, наданих Групою з розробки настанов на засіданні, що було скликане Глобальною програмою ВООЗ з боротьби з ТБ у травні-червні 2021 році на тему ведення ТБ у дітей та підлітків. Ця рекомендація також представлена в модулі зведених настанов щодо ведення туберкульозу в дітей і підлітків.

Обґрунтування та докази

Більшість дітей із туберкульозом мають менш тяжкі форми захворювання, ніж дорослі. Коротші схеми лікування, ніж ті, що застосовуються в дорослих, можуть бути ефективними для лікування дітей з ТБ, проте сьогодні відсутні переконливі докази, що підтверджують це. Коротші схеми лікування можуть призвести до зниження витрат для сімей та закладів охорони здоров'я, потенційно меншої токсичності, зниження ризику взаємодії лікарських засобів у дітей, які живуть з ВІЛ, й зниження проблем із прихильністю до лікування. Коротші, безпечні та ефективні схеми лікування дітей як із чутливим ТБ, так із ЛС-ТБ, приносять користь дітям з ТБ та їхнім сім'ям і є ключовим втручанням для досягнення цілей Стратегії подолання туберкульозу, а також цілей, що стосуються дітей, встановлених на Нараді високого рівня Генеральної Асамблеї ООН щодо боротьби з ТБ у 2018 році. Нові дані нещодавно завершеного дослідження зі скороченого лікування чутливого ТБ, у дітей і підлітків проклали шлях до затвердження нових рекомендацій щодо коротших схем лікування для цієї групи пацієнтів.

Дослідження SHINE (Коротше лікування мінімального туберкульозу в дітей) було першим і єдиним масштабним клінічним випробуванням фази III, в якому оцінювалася тривалість лікування туберкульозу в дітей із нетяжким чутливим ТБ. Отже, для відповіді на це запитання PICO використовували докази, отримані в клінічному випробуванні, а не систематичний огляд (35). Дослідження SHINE було багатоцентровим, відкритим, рандомізованим, контрольованим, двогруповим клінічним випробуванням не меншої ефективності з паралельними групами, в якому порівнювали 4-місячну (16 тижнів) та стандартну 6-місячну (24 тижні) тривалості лікування дітей віком до 16 років із симптоматичним нетяжким ТБ.

¹² Визначається як країни, субнаціональні адміністративні одиниці або окремі заклади, в яких поширеність ВІЛ серед дорослих вагітних жінок становить $\geq 1\%$ або серед хворих на ТБ $\geq 5\%$ у *Настанові для національних програм з боротьби з туберкульозом щодо ведення туберкульозу в дітей (друге видання)* 2014.

¹³ ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівня поширеності стійкості до ізоніазиду: НПБТ мають встановити визначення для своїх країн.

ТБ. Дітей і підлітків віком до 16 років лікували рифампіцином, ізоніазидом, піразинамідом з етамбутолом або без нього у рекомендованих ВООЗ дозах, що відповідають дозам для дітей (36).

Запитання PICO: У дітей і підлітків з нетяжким ТБ потрібно використовувати 4-місячну схему втручання чи стандартну 6-місячну схему, яка відповідає настановам ВООЗ?

Докази: У дослідженні SHINE первинним результатом ефективності був складений показник невдачі лікування (включно з продовження лікування за межі заміни пропущених доз, заміною протитуберкульозних препаратів або поновленням лікування через підозру на невдачу лікування), втрата зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження, рецидив ТБ або смерть до 72-го тижня (від рандомізації), за винятком дітей, які не досягли 16-тижневого періоду спостереження (модифікована вибірка «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням»). Межа не меншої ефективності для основного результату ефективності становить 6%. Первинною кінцевою точкою безпеки були побічні реакції 3-5 ступеня, зареєстровані під час лікування ТБ.

Визначення нетяжкого ТБ в дослідженні SHINE було таким: ТБ периферичних лімфатичних вузлів або респіраторний ТБ (включно з неускладненим ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів), обмежений однією часткою без порожнин, без значної обструкції дихальних шляхів, неміліарний ТБ.

Критеріями включення у випробування SHINE були: діти та підлітки молодшого віку < 16 років; маса тіла > 3 кг; відсутність відомої лікарської стійкості; симптоматичний, але нетяжкий ТБ; негативний результат мазка шлункового аспірата або іншого зразка з дихальних шляхів (допускався позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF, чутливість до рифампіцину);¹⁴ рішення клініциста лікувати за стандартною схемою першого ряду; відсутність лікування ТБ протягом попередніх двох років; відомий ВІЛ-статус (позитивний чи негативний). Критеріями невиключення у випробування SHINE були: позитивний мазок на кислотостійкі бактерії з дихальних шляхів (дозволявся позитивний мазок із периферичних лімфатичних вузлів); передчасне народження (< 37 тижнів) та вік до 3 місяців; міліарний ТБ, ТБ хребта, ТБМ, кістково-суглобовий ТБ, абдомінальний ТБ, вроджений ТБ; раніше перенесене нетуберкульозне захворювання, яке може вплинути на відповідь на лікування або оцінювання лікування (наприклад, захворювання печінки або нирок, периферична нейропатія або утворення порожнин); будь-які відомі протипоказання до застосування протитуберкульозних препаратів; відомий контакт із дорослим вихідним випадком із лікарсько-стійким ТБ (включно з монорезистентним ТБ); відома стійкість до лікарських засобів у дитини; тяжке захворювання; вагітність.

Загалом у період з липня 2016 року до липня 2018 року до дослідження було зараховано 1204 дитини. Медіана віку зарахованих дітей становила 3,5 року (діапазон: 2 місяці — 15 років), 52% були чоловіками, 11% мали ВІЛ-інфекцію, а 14% — бактеріологічно підтверджений туберкульоз. Показник утримання в дослідженні до 72-го тижня та прихильність¹⁵ до призначеного протитуберкульозного лікування становили 95% та 94%, відповідно. Шістнадцять (2,8%) та 18 (3,1%) дітей досягли первинної кінцевої точки ефективності (невдача лікування) відповідно у групах 16- та 24-тижневого лікування, з нескоригованою різницею в -0,3% (95% ДІ: -2,3; 1,6). Про успішне лікування повідомили 97,1% учасників, які отримували 16-тижневу схему, в порівнянні з 96,9% учасників, що отримували 24-тижневу схему (відносний ризик (ВР): 1,00, 95% ДІ: 0,98-1,02). Не менша ефективність 16-тижневої схеми була послідовною у всіх аналізах вибірки «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням», вибірки «відповідно до протоколу» та у ключових вторинних аналізах. Це охоплювало обмеження аналізу 958 (80%) дітьми, які були незалежно визнані хворими на ТБ на вихідному рівні Комітетом з огляду кінцевих точок дослідження. Загалом 7,8% дітей зазнали побічних реакцій 3-5 ступеня в групі 16-тижневого лікування в порівнянні з 8,0% у групі 24-тижневого лікування (ВР: 0,98; 95% ДІ: 0,67-1,44). Під час лікування було зареєстровано 115 побічних реакцій > 3 ступеня в 95 (8%) дітей, 47 (8%) в групі 16-тижневого лікування та 48 (8%) у групі 24-тижневого лікування, найчастішими з яких в обох групах були пневмонія або інші інфекції органів грудної клітки (29 (25%)) або побічні реакції з боку печінки (11 (10%)). Було зареєстровано 17 побічних реакцій 3 або 4 ступеня, визнаних можливо, ймовірно або напевно пов'язаними з досліджуваними препаратами, включно з 11 побічними реакціями з боку печінки; всі побічні реакції, крім трьох, виникли в перші вісім тижнів лікування.

Міркування ГРН: ГРН дійшла висновку, що, хоча бажані ефекти, що стосуються цього запитанням PICO, пов'язані з результатами лікування, скорочення тривалості лікування також є важливим і

¹⁴ У випробуванні SHINE у дітей, для яких були отримані результати тесту Xpert MTB/RIF, були дуже низькі або низькі напівкількісні результати або негативний результат. Тест Xpert Ultra не використовувався в дослідженні SHINE. Тест Xpert Ultra не використовувався в дослідженні SHINE.

¹⁵ У випробуванні SHINE прихильність до лікування визначалася як частка дітей, які отримали належний обсяг лікування (як визначено у плані статистичного аналізу як для інтервенційної, так і для контрольної схем; як правило, використовувалося порогове значення 80% призначених доз, у межах певних часових меж початку кожного етапу лікування (тобто інтенсивна фаза в порівнянні з підтримувальною фазою).

бажаним (оскільки скорочення тривалості лікування може полегшити лікування для дітей та осіб, які здійснюють за ними догляд, а також знизити вартість лікування для сімей і системи охорони здоров'я). ГРН визнала, що оскільки випробування SHINE було дослідженням не меншої ефективності, його метою було виявити відсутність відмінностей у несприятливих результатах між двома групами. Отже, як бажані, так і небажані ефекти були розцінені більшістю членів ГРН як незначущі. Оскільки в ході випробування була продемонстрована неефективність 4-місячної схеми, було визнано, що баланс ефектів не на користь коротшої або тривалішої схеми лікування. Проте ГРН зазначила, що тривалість лікування є критичним питанням, яке розглядалося глибше в контексті таких параметрів, як вартість, прийнятність і клініко-економічна доцільність.

ГРН визнала, що, ймовірно, коротша тривалість лікування знизить витрати як для системи охорони здоров'я, так і для дітей з ТБ та їхніх сімей. Зрештою, ГРН погодилася з тим, що коротша схема лікування сприяє «помірній економії коштів», попри різні думки про рівень цієї економії. ГРН дійшла висновку, що за коротшої тривалості лікування рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, покращилася. Попри відсутність прямих доказів прийнятності, ГРН дійшла висновку, що коротша схема прийнятна для зацікавлених сторін.

Крім того, ГРН вважає, що за відсутності контакту з ЛС-ТБ доступ до РОГК допоможе відрізнити нетяжке захворювання від тяжкого. Проте група визнала, що на нижчих рівнях системи охорони здоров'я доступ до РОГК часто обмежений або якість РОГК та можливості інтерпретації недостатні, що може мати наслідки для рівності пацієнтів в питаннях охорони здоров'я. Отже, було визнано, що клініко-економічна доцільність коротшої схеми лікування відрізняється залежно від умов. ГРН зазначила, що дуже важливо чітко визначити «нетяжке» захворювання та заохочувати НПБТ до розширення доступу до якісної РОГК та навчання медичних працівників її інтерпретації. Загалом ГРН дійшла висновку, що, якщо тяжкість ТБ-хвороби в дітей можна належно визначити в програмних умовах, то застосування 4-місячної схеми цілком доцільне з клініко-економічного погляду.

Міркування щодо підгруп

Діти з ТБ периферичних лімфатичних вузлів: Хоча кількість дітей із ТБ периферичних лімфатичних вузлів у випробуванні SHINE була невеликою (N=19 у групі 16-тижневого лікування та N=21 у групі 24-тижневого лікування), не було жодної різниці в частці побічних реакцій між двома групами. Дослідження SHINE також показало, що 16-тижневий курс лікування не поступається 24-тижневому курсу лікування в дітей як з ураженням периферичних лімфатичних вузлів, так і із захворюванням легень (N=182 у групі 16-тижневого лікування та N=171 у групі 24-тижневого лікування). Ці результати можуть переконати клініцистів у тому, що клінічна відповідь на протитуберкульозне лікування, ймовірно, уповільнена, що часто спостерігається в дітей із ТБ периферичних лімфатичних вузлів (у яких лімфатичні вузли залишаються збільшеними навіть після лікування).

Діти та підлітки, які живуть з ВІЛ-інфекцією (Д(П)ЖВ): Д(П)ЖВ відповідали критеріям для зарахування до дослідження SHINE; 65 (11%) Д(П)ЖВ було включено в групу 16-тижневого лікування та 62 (10%) в групу 24-тижневого лікування. 49% Д(П)ЖВ в групі 16-тижневого лікування та 43% у групі 24-тижневого лікування отримували антиретровірусну терапію на момент зарахування. 20% Д(П)ЖВ в обидвох групах мали кількість клітин CD4 менше ніж 200 клітин/мм³. 51% Д(П)ЖВ в групі 16-тижневого лікування та 63% у групі 24-тижневого лікування були класифіковані як тяжкохворі відповідно до імунологічної класифікації ВООЗ для діагностованої ВІЛ-інфекції (37). У цій підгрупі 16-тижнева схема не поступалася 24-тижневій схемі, хоча 95% довірчий інтервал для різниці ризиків був широким (різниця ризиків -4,3, 95% ДІ від -14,9 до 6,2).

З огляду на обмежені дані клініцисти можуть розглянути можливість лікування Д(П)ЖВ з нетяжким ТБ протягом 4 місяців, залежно від ступеня імуносупресії та статусу АРТ, а також наявності інших опортуністичних інфекцій. Ці діти та підлітки повинні перебувати під пильним наглядом, особливо протягом 4 місяців лікування; до того ж лікування має бути продовжено до 6 місяців, якщо спостерігається недостатній прогрес.

Діти із тяжкою гострою неповноцінністю харчування (ТГНХ): У випробуванні SHINE ТГНХ визначали як Z-оцінку маси тіла до зросту (ZM3) <-3 або ОСП (окружність середини плеча) <115 мм (38). Тридцять дітей з ТГНХ (5%) були включені до групи 16-тижневого лікування й 33 (5%) дитини групи 24-тижневого лікування. Тому для дітей із ТГНХ не проводився

окремий аналіз підгруп. Зважаючи на недостатність даних для цієї підгрупи, а також з огляду на те, що ТГНХ визначається як небезпечна ознака, дітям із ТГНХ та нетяжким ТБ переважно потрібно отримувати 6-місячне протитуберкульозне лікування.

Немовлята віком до 3 місяців та/або з масою тіла <3 кг: Немовлята віком <3 місяців і діти з масою тіла <3 кг (включно з передчасно народженими (<37 тижнів)) не відповідали критеріям включення до випробування SHINE. Після запиту даних жодних нових даних про лікування вродженого ТБ й немовлят дуже раннього віку (віком 0-3 місяців) із ТБ-хворобою отримано не було. Отже, немовлята віком 0-3 місяців з підозрою або підтвердженням ТБЛ чи туберкульозним периферичним лімфаденітом повинні бути негайно проліковані за 6-місячною схемою лікування (2HRZ(E)/4HR) відповідно до поточних рекомендацій, що містяться у *Настанові для національних програм з боротьби з туберкульозом щодо ведення туберкульозу в дітей (друге видання). 2014 (18)*. Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення щодо корекції дози повинен приймати лікар, який має досвід лікування ТБ в дітей.

Діти, проліковані від ТБ за останні два роки: Зважаючи на підвищений ризик невдачі лікування та лікарської стійкості, діти та підлітки, які отримували лікування протягом попередніх двох років, не відповідали критеріям включення до випробування SHINE; їх потрібно лікувати за 6-місячною схемою (2HRZ(E)/4HR).

Міркування щодо впровадження

Оцінювання тяжкості захворювання: Як основне міркування щодо впровадження була визначена можливість оцінювання тяжкості ТБ-хвороби, особливо в умовах відсутності доступу до РОГК, відсутніх можливостей для інтерпретації РОГК та рекомендованих ВООЗ діагностичних аналізів/обстежень. РОГК була визначена ГРН як критичний інструмент для оцінювання тяжкості внутрішньогрудного захворювання. Як зазначено в примітках до рекомендацій, нетяжкий внутрішньогрудний ТБ або ТБЛ стосується: ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладненого ТБ плеврального випоту або олігобацилярного, безкавернозного захворювання, обмеженого однією часткою легень і яке не має міліарного малюнка. Запущене або прогресивне захворювання в дітей віком до 15 років зазвичай визначається наявністю порожнин або двобічним ураженням на РОГК (39). НПБТ рекомендується розширювати доступ до якісної РОГК та проводити навчання медичних працівників її інтерпретації. Особисті витрати пацієнтів на РОГК можуть стати потенційною перешкодою для діагностики ТБ та доступу до коротшої схеми лікування для відповідних дітей і підлітків молодшого віку. Критеріям включення до випробування SHINE відповідали діти з позитивним результатом тесту Xpert MTB/RIF, але негативним результатом мазка мокротиння. У 85 дітей (7%), які мали позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF (45 у групі 4-місячного лікування та 40 у групі 6-місячного лікування), були дуже низькі або низькі напівкількісні результати тесту Xpert MTB/RIF.

Докладну настанову із впровадження представлено в *Операційному керівництві щодо ведення туберкульозу в дітей і підлітків* з урахуванням відмінностей у системі охорони здоров'я та національних умовах, включно з доступністю діагностичних засобів для встановлення діагнозу та оцінювання тяжкості захворювання. Попри те що доступ до РОГК є важливим аспектом впровадження, в умовах з обмеженими ресурсами він не має бути перешкодою для дітей і підлітків, щоб отримати користь від коротшої схеми лікування. Роз'яснення щодо впровадження, наведене в операційному керівництві, охоплює вимоги до оцінювання тяжкості захворювання, включно з клінічними критеріями за відсутності РОГК, експрес-діагностики чи інших бактеріологічних тестів; ці вимоги застосовуються для визначення відповідності пацієнта критеріям застосування коротшої схеми. Дітей зі слідовими, дуже низькими або низькими результатами тесту Xpert MTB/RIF або Ultra, які відповідають рентгенологічним або клінічним критеріям нетяжкого ТБ, можна лікувати за 4-місячною схемою.

Континуум між ТБ-інфекцією та ТБ-хворобою: Додатковим міркуванням щодо впровадження є концепція, за якою існує континуум між ТБ-інфекцією, нетяжкими й тяжкими формами ТБ-хвороби в дітей. Коротші схеми лікування чутливого ТБ нині дуже подібні до нещодавно рекомендованих коротших схем лікування ТБ-інфекції з погляду тривалості та складу, зокрема схема, що складається з 3-місячного щоденного прийому ізоніазиду та рифампіцину (3HR) (40). Це означає, що неправильна діагностика дитини, яка має ТБ-інфекцію, як такої, що має нетяжкий ТБ, може не мати серйозних наслідків.

Відстеження контактних осіб: Іншим міркуванням щодо впровадження є розширення розробки підходів до відстеження контактів, що можуть поліпшити раннє виявлення дітей із нетяжким захворюванням, яким може допомогти 4-місячна схема.

Застосування етамбутолу під час інтенсивної фази лікування: Дітей і підлітків з нетяжким ТБ, які проживають в умовах з низькою поширеністю ВІЛ або низькою поширеністю стійкості до ізоніазиду, а також ВІЛ-негативних осіб можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців, а потім ще 2 місяці за схемою HR. Діти та підлітки з нетяжким ТБ, які проживають в умовах високої поширеності ВІЛ та/або високої¹⁶ поширеності стійкості до ізоніазиду¹⁷, повинні отримувати схему HRZE протягом 2 місяців, а потім HR протягом 2 місяців. У дослідженні SHINE етамбутол використовувався відповідно до цих рекомендацій згідно з національними настановами, і всі Д(П)ЖВ отримували етамбутол як складову свого лікування. Для 6-місячної схеми, що використовується для лікування тяжких форм ТБ, рекомендується додати етамбутол до схеми лікування (наприклад, 4HRZE/2HR).

Зручні для дітей лікарські форми: НПБТ рекомендується приділяти пріоритетну увагу використанню зручних для дітей комбінацій з фіксованою дозою (КФД) для лікування ТБ в дітей з масою тіла до 25 кг, таких як: 3-компонентна КФД HRZ 50/75/150 мг із додаванням або без додавання етамбутолу, що диспергується, й 2-компонентна КФД HR 50/75 мг (доступна у Глобальному механізмі із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»). Нарощування потенціалу медичних працівників на всіх рівнях системи охорони здоров'я щодо підходів до діагностики (включно з алгоритмами ухвалення рішення про лікування), відповідності пацієнтів критеріям отримання чотиримісячної схеми лікування та моніторингу дітей, які отримують протитуберкульозну терапію першого ряду, також є важливими чинниками успішного впровадження коротшої схеми.

Лікування тяжкого ТБЛ в дітей і підлітків: Дітей і підлітків з формами ТБЛ, які не відповідають критеріям отримання чотиримісячної схеми лікування, під час інтенсивної фази потрібно лікувати за стандартною 6-місячною схемою, що включає четвертий препарат (етамбутол) (наприклад, 2HRZE/4HR).

Варіанти лікування підлітків віком від 12 років: Ще одне міркування щодо впровадження полягає в тому, що підліткам віком 12 років і старше з ТБ може бути корисною чотиримісячна схема, що складається з ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду (HPMZ), яка зараз умовно рекомендована ВООЗ (див. Рекомендацію 2.1 у цьому документі). Отже, для підлітків віком 12–16 років є три варіанти лікування: 4-місячна схема HPMZ, 4-місячна схема 2HRZ(E)/2HR та стандартна 6-місячна схема 2HRZ(E)/4HR. Підлітки віком понад 16 років не були включені у випробування SHINE, тому вони мають два варіанти лікування: 4-місячна схема HPMZ і стандартна 6-місячна схема 2HRZE/4HR.

Обрання відповідної схеми для цієї вікової групи залежатиме від клінічних чинників (таких як наявність тяжкого захворювання або наявність ВІЛ-інфекції, статус АРТ та кількість клітин CD4), а також від контекстуальних чинників (включно з доступністю схеми HPMZ у країні).

Моніторинг та оцінювання

Вимоги до клінічного моніторингу для коротшої схеми залишаються такими самим, як і для 6-місячної схеми, а результати лікування визначаються наприкінці 4-місячної схеми.

У разі недостатнього клінічного покращення після завершення 4-місячної схеми лікування лікар може ухвалити рішення про продовження лікування до 6 місяців, розглядаючи водночас альтернативні діагнози, включно з ЛС-ТБ.

¹⁶ Цей рівень стійкості був визначений як країни, субнаціональні адміністративні одиниці або окремі установи, в яких поширеність ВІЛ серед дорослих вагітних жінок становить 1% або серед хворих на ТБ 5% у Настанову для національних програм з боротьби з туберкульозом щодо ведення туберкульозу в дітей (друге видання) 2014 року.

¹⁷ ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівня поширеності стійкості до ізоніазиду; натомість НПБТ мають встановлювати визначення для своїх країн.

Моніторинг потенційного рецидиву є пріоритетом використання коротших схем, особливо якщо вони впроваджуються в програмних умовах. Тому важливим є подальше спостереження за дітьми та підлітками протягом 12 місяців після завершення 4-місячної схеми.

3. Лікування чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ

Рекомендація 3.1

№	Рекомендація
3.1	Рекомендується, щоб хворі на ТБ, які живуть з ВІЛ, отримували принаймні таку саму тривалість лікування ТБ, що і на ВІЛ-негативні хворі на ТБ (Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана актуальною в оновленій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у **додатку 1**). Рекомендація копіюється без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та докази

Систематичний огляд літератури та метааналіз 6 рандомізованих контрольованих випробувань і 21 когортного дослідження дозволили отримати об'єднані значення частоти невдачі лікування, рецидивів і смерті за тривалістю лікування рифампіцином і застосуванням щоденної інтенсивної фази в порівнянні з уривчастою (41). Систематичний огляд літератури виявив помітне та значуще зниження частоти невдачі лікування та рецидивів у групах, де деякі або всі пацієнти отримували АРТ. У регресійній моделі невдача лікування або рецидиви були в 1,8-2,5 рази вірогіднішими в разі уривчастого, а не щоденного дозування під час інтенсивної фази. У порівнянні з 8 і більше місяцями лікування рифампіцином, 2-місячні схеми рифампіцину несуть у 3 рази більший ризик розвитку рецидиву, а 6-місячні схеми — у 2,2 рази вищий. Деякі групи експертів рекомендують продовження лікування на термін понад 6 місяців для певних осіб, які живуть з ВІЛ, і метааналіз показав, що це пов'язано зі значно нижчою частотою розвитку рецидивів. Проте більшого значення надавалося низці інших міркувань. Окремі схеми для хворих на ТБ, які живуть з ВІЛ або без нього, є дуже складними з практичного погляду й можуть спричинити стигматизацію. Іншими потенційними шкідливими наслідками продовження лікування є набута стійкість до рифампіцину та триваліший період, протягом якого варіанти АРТ обмежені (через взаємодію АРТ та рифампіцину).

Рекомендація 3.2

№	Рекомендація
3.2	У ЛЖВ АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4.^a Дорослі та підлітки (Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів); Діти та немовлята (Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

^a За винятком випадків, коли присутні ознаки та симптоми менінгіту.

Джерело рекомендації

Ця рекомендація взята зі *Зведеної настанови ВООЗ з ВІЛ-інфекції, тестування, лікування, надання послуг та моніторинг: рекомендації для підходу громадського здоров'я* (42). Передумови та історія цієї рекомендації наведено нижче, а докладне обґрунтування та підтверджувальні докази можна знайти у вихідному документі.

Рекомендація застосовується як до дітей, так і до дорослих, але сила рекомендації та вірогідність доказів різняться для кожної групи через відмінності у даних, наявних для розгляду. Один конкретний виняток, виділений у цій рекомендації, стосується ситуацій, у яких присутні ознаки та симптоми менінгіту. Необхідна обережність щодо людей, які живуть з ВІЛ та страждають на ТБ менінгіт, оскільки негайний початок АРТ значною мірою пов'язаний з тяжкими побічними реакціями. Отже, в таких ситуаціях може доцільно відкласти початок АРТ на 4-8 тижнів після початку лікування ТБ.

Використання кортикостероїдів як ад'ювантного лікування ТБ менінгіту, як і раніше, застосовується в цих ситуаціях.

Довідкова інформація

З 2010 року ВООЗ рекомендує починати АРТ якомога раніше, протягом восьми тижнів після початку лікування ТБ (Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів) (43). У 2012 році ВООЗ додала рекомендацію починати АРТ протягом двох тижнів серед тих, у кого кількість CD4 становить менш ніж або дорівнює 50 клітин/мм³ (за винятком дітей, для яких попередні рекомендації залишилися без змін через відсутність доказів для цієї підгрупи) (11). У 2017 р. на основі систематичного огляду даних про те, що ранній початок АРТ призводить до зниження захворюваності та смертності (44), ВООЗ рекомендувала пропонувати швидкий початок АРТ протягом одного тижня або в той самий день, якщо вони готові, для всіх людей з діагнозом ВІЛ, — включно з дорослими, підлітками та дітьми (44) — із зазначеними застереженнями для осіб з ознаками та симптомами ТБ менінгіту.

4. Застосування ад'ювантних кортикостероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту

Рекомендація 4.1

№	Рекомендація
4.1	У пацієнтів з туберкульозним менінгітом треба використовувати початкову ад'ювантну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном, поступово знижуючи дозу протягом 6-8 тижнів (Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

Рекомендація 4.2

№	Рекомендація
4.2	У пацієнтів із туберкульозним перикардитом може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Джерело рекомендації

Ці рекомендації були вперше затверджені в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у **додатку 1**). Вони скопійовані без змін у цей зведений документ і виглядають так само, як у настанові за 2017 рік.

Обґрунтування

У пацієнтів з ТБ менінгітом докази, отримані в систематичному огляді рандомізованих контрольованих випробувань (45-49), показали нижчі показники смертності, летального результату або тяжкої інвалідності, а також рецидивів захворювання, коли пацієнти отримували кортикостероїди на додаток до протитуберкульозної терапії. Переваги з погляду смертності збільшувалися зі збільшенням стадії ТБ менінгіту (тобто зі збільшенням тяжкості захворювання). Крім того, частота побічних реакцій і тяжких побічних реакцій, включно з тяжким гепатитом, була нижчою в пацієнтів, які отримували кортикостероїди.

У пацієнтів з туберкульозним перикардитом докази, отримані в систематичному огляді досліджень (50-56), показали переваги застосування кортикостероїдів щодо смертності, констриктивного перикардиту та прихильності до лікування. Коли дослідження розглядалися окремо, найбільше (1400 пацієнтів) та останнє проведена дослідження — дослідження IMP1 (52) — не показало користі від кортикостероїдів. Однак обтяжувальним чинником у цих висновках є ВІЛ-інфекція. У дослідженні IMP1 67% учасників були ВІЛ-позитивними, і лише 14% отримували АРТ. Це порушує питання щодо того, чи могли пацієнти з ослабленим імунітетом мати іншу користь від кортикостероїдів у порівнянні з ВІЛ-негативними людьми або людьми, які живуть з ВІЛ, котрі отримують АРТ. У дослідженні IMP1 був проведений додатковий аналіз лише ВІЛ-негативних пацієнтів, і в разі застосування кортикостероїдів було показано невелике покращення смертності. Проте зв'язок між ВІЛ-інфекцією та кортикостероїдами складний. В іншому невеликому дослідженні за участю 58 осіб, усі з яких були ВІЛ-позитивними, було виявлено, що кортикостероїди знижують смертність (51). Варто зазначити, що в інших дослідженнях, розглянутих в огляді, не вивчали ВІЛ та смертність.

Група ГРН визнала, що користь від запобігання констриктивному перикардиту переважає потенційну шкоду кортикостероїдної терапії.

Міркування щодо підгруп

Кортикостероїди потрібно призначати незалежно від тяжкості менінгіту. Що стосується використання кортикостероїдів у разі туберкульозного перикардиту, то в одному дослідженні спостерігалось збільшення випадків онкологічних захворювань, пов'язаних з ВІЛ (неходжкінська лімфома та саркома Капоші) (52). Однак це збільшення, ймовірно, спричинене одночасним застосуванням імунотерапії (*M. indicus pranii*).

Міркування щодо впровадження

Лікарі-практики повинні призначати пероральні кортикостероїди, якщо внутрішньовенні препарати недоступні.

Моніторинг та оцінювання

Додаткових рекомендацій, що виходять за межі стандартного лікування, немає.

Прогалини у наукових дослідженнях

ГРН обговорили майбутні дослідження та виділили низку пріоритетів.

Ефективність лікування ТБ за допомогою комбінацій з фіксованою дозою в порівнянні з окремими лікарськими формами у хворих на Ч-ТБ

- Додаткові дослідження причин, через які препарати КФД не показали явних переваг, в порівнянні з окремими лікарськими формами.
- Фармакокінетичні дослідження біодоступності КФД у порівнянні з окремими лікарськими формами та покращення вагових категорій для дозування препаратів.
- Оптимальна доза рифампіцину, в тому числі застосування різних лікарських форм у всіх вікових групах.
- Додаткові якісні дослідження, що докладно описують прихильність до лікування.
- Додаткова робота над препаратами КФД для подальшого зменшення кількості таблеток, що приймаються, особливо серед пацієнтів із супутніми захворюваннями.

Використання кортикостероїдів у схемі лікування позалегеневого ТБ

- Оптимальна доза кортикостероїдів у разі ТБ менінгіту (включно з різними лікарськими формами).
- Оптимальна тривалість прийому кортикостероїдів у разі ТБ менінгіту й чи ця тривалість відрізняється в разі різних стадій менінгіту.
- Різна дія кортикостероїдів на ВІЛ-позитивних або ВІЛ-негативних людей, а також на тих, хто отримує (або не отримує) АРТ.
- Взаємозв'язок між застосуванням кортикостероїдів і ризиком розвитку раку з посиланням на дослідження перикардиту Майосі та ін. (Mayosi et al.) (53).

4-місячна схема ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду в разі чутливому ТБ легень

- Набуття лікарської стійкості до *Mycobacterium tuberculosis* та інших бактерій в лікування за 4-місячною схемою.
- Ефективність схеми лікування хворих на позалегеневий ТБ.
- Дослідження фармакокінетики, безпеки та переносимості в підлітків і дітей молодшого віку. Паралельно з клінічним випробуванням розпочато додаткове фармакокінетичне дослідження в дорослих, результати якого очікувалися протягом декількох місяців після засідання ГРН.
- Економічна ефективність короткої схеми.
- Міркування щодо впливу 4-місячної схеми на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.
- Прийнятність короткої 4-місячної схеми, особливо для пацієнтів.
- Використання цієї схеми в певних підгрупах пацієнтів, включно з вагітними та жінками, що годують груддю, дітьми віком до 12 років, ВІЛ-позитивними особами з кількістю CD4 менш ніж 100 клітин/мм³, особами з цукровим діабетом і особами завважки менш ніж 40 кг.
- Рекомендації щодо дозування для людей завважки менш ніж 40 кг.

- Використання та прийнятність препаратів КФД, призначених для коротшої 4-місячної схеми.
- Оперативне дослідження лікування під безпосереднім наглядом в порівнянні з самостійним прийомом препаратів.
- Прихильність до лікування та завершення лікування в програмних умовах.

Список використаної літератури (Розділ 1)

1. 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>).
2. Treatment of tuberculosis, guidelines for national programmes, fourth edition (WHO/HTM/TB/2009.420). Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547833>).
3. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:S231–79 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10529902>).
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/item/9789240046764>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>).
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/item/9789240047716>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6:e1000146 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000146>).
8. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/item/9789240052734>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6:e1000150 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000150>).
10. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1244–51 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17141-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17141-9)).
11. 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).
12. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR et al. Four-month moxifloxacin- based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1577–87 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407426>).
13. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1588–98 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315817>).

14. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1471–81 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013911>).
15. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Maciel EL, Sewali B, Gitta P et al. Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:558–63 (<https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0536OC>).
16. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1415–23 (<https://doi.org/10.1001/jama.2011.436>).
17. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, Iliayas S, Santhanakrishnan R, Menon PA et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:743–51 (<https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0439OC>).
18. 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).
19. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:721–32 (<https://doi.org/10.1183/09031936.00180612>).
20. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodriguez A, Roque i Figuls M, Parker LA, Cayla J et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD009913 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009913.pub2>).
21. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 2001;79:61–8 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11217670>).
22. Milan-Segovia RC, Dominguez-Ramirez AM, Jung-Cook H, Magana-Aquino M, Romero-Mendez MC, Medellin-Garibay SE et al. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed-dose combination formulation. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14:1454–60 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20937187/>).
23. Hao LH, Guo SC, Liu CC, Zhu H, Wang B, Fu L et al. Comparative bioavailability of rifampicin and isoniazid in fixed-dose combinations and single-drug formulations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1505–12 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0647>).
24. Aung KJ, Declercq E, Ali MA, Naha S, Datta Roy SC, Taleb MA et al. Extension of the intensive phase reduces relapse but not failure in a regimen with rifampicin throughout. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:455–61 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0216>).
25. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240013131>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
26. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371:1599–608 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314210>).
27. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021;384:1705–18 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400>).
28. Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12:CD012918 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012918.pub2>).

29. 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;18:779–87 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30222-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30222-6)).
30. Kayomo MK, Mbula VN, Aloni M, Andre E, Rigouts L, Boutachkourt F et al. Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. *Sci Rep.* 2020;10:10786 (<https://doi.org/10.1038/s41598-020-67479-4>).
31. Lim DR, Dean AS, Taguinod-Santiago MR, Borbe-Reyes A, Cabibbe AM, Zignol M et al. Low prevalence of fluoroquinolone resistance among patients with tuberculosis in the Philippines: results of a national survey. *Eur Respir J.* 2018;51 (<https://doi.org/10.1183/13993003.02571-2017>).
32. Mesfin AB, Araia ZZ, Beyene HN, Mebrahtu AH, Suud NN, Berhane YM et al. First molecular-based anti-TB drug resistance survey in Eritrea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021;25:43–51 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0558>).
33. 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;16:1185–92 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30190-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30190-6)).
34. Zvada SP, Van Der Walt JS, Smith PJ, Fourie PB, Roscigno G, Mitchison D et al. Effects of four different meal types on the population pharmacokinetics of single-dose rifapentine in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3390–4 (<https://doi.org/10.1128/AAC.00345-10>).
35. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. *N Engl J Med.* 2022;386:911–22 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104535>).
36. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, Mave V et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2018;19:237 (<https://doi.org/10.1186/s13063-018-2608-5>).
37. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2007 (<https://iris.who.int/handle/10665/43699>).
38. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241506328>).
39. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
40. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240001503>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
41. Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1288–99 (<https://doi.org/10.1086/651686>).
42. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
43. 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).
44. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255884>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

45. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med Assoc Thai*. 1996;79:83–90 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8868018/>).
46. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis*. 1994;75:203–7 ([https://doi.org/10.1016/0962-8479\(94\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90009-4)).
47. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2009;103:625–34 (<https://doi.org/10.1179/000349809X12502035776315>).
48. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics*. 1997;99:226–31 (<https://doi.org/10.1542/peds.99.2.226>).
49. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351:1741–51 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa040573>).
50. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:223–37 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70321-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70321-3)).
51. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart*. 2000;84:183–8 (<https://doi.org/10.1136/heart.84.2.183>).
52. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371:1121–30 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407380>).
53. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;CD000526 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000526>).
54. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr*. 2006;17:233–8 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17117227/>).
55. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. *S Afr Med J*. 1959;33:810–7 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14443596/>).
56. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet*. 1987;2:1418–22 ([https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91127-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91127-5)).

Розділ 2

Лікування лікарсько-стійкого ТБ

Вступ

Штами туберкульозу (ТБ), стійкі до протитуберкульозних препаратів, важче піддаються лікуванню, ніж штами, чутливі до лікарських засобів, і становлять серйозну проблему для пацієнтів, медичних працівників та закладів охорони здоров'я. Крім того, поширення лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ) загрожує глобальному прогресу у напрямку досягнення цілей, визначених Стратегією подолання туберкульозу⁽¹⁾ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Отже, існує гостра потреба у постійному розробленні доказових рекомендацій щодо лікування та догляду за хворими на ЛС-ТБ на основі останніх наявних та всебічних даних.

За останнє десятиліття ВООЗ розробила та видала доказові рекомендації щодо лікування та догляду за хворими на ЛС-ТБ, опубліковані в низці документів (див. **Вставку 1**). Зовсім недавно ВООЗ почала консолідувати настанови у відповідь на прохання держав-членів сприяти переданню політики на рівень країн. Перші інтегровані рекомендації щодо лікування та догляду за ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ) були опубліковані у 2019 році як *Зведена настанова ВООЗ з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (2)*, а її оновлення було випущено у 2022 році (3). Консолідація рекомендацій ВООЗ з ТБ та ЛС-ТБ зараз розширена для кращого зображення шляху, який пройде пацієнт після впливу стійких штамів *Mycobacterium tuberculosis*, після того, як інфекція прогресувала до ТБ, і пацієнт був ідентифікований системою охорони здоров'я та направлений на лікування ЛС-ТБ.

Керівництво, надане в цьому модулі, викладає конкретні рекомендації ВООЗ щодо загального лікування, догляду та моніторингу пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ. У ній подано рекомендації, розроблені різними групами з розробки настанови (ГРН), скликаними ВООЗ. ГРН використовують підхід «Системи класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій» (GRADE) для узагальнення доказових даних та формулювання рекомендацій і супутніх зауважень. Цей розділ також містить рекомендації, зроблені в 2022 на підставі нових даних, які були в розпорядженні ВООЗ, щодо такого: використання схеми бедаквілін, претоманід¹⁸, лінезолід та моксифлоксацин (BPaLM) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та використання 9-місячних цілковито пероральних схем, що містять бедаквілін, для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. Він також включає нові рекомендації, розроблені в червні 2024 року на основі нових доказових даних, отриманих в ході досліджень BEAT Tuberculosis (BEAT-TB) та endTB. Про включення цих двох нових рекомендацій у поточне оновлення зведеної настанови громадськість було поінформовано за допомогою експрес-повідомлення у травні 2024 р. (4). Це експрес-повідомлення було випущено до виходу оновлених зведених настанов ВООЗ для інформування національних програм з боротьби з ТБ (НПБТ) та інших зацікавлених сторін про ключові зміни в лікуванні ЛС-ТБ, а також для забезпечення швидкого переходу та планування на рівні країни.

Зокрема, цей модуль зосереджується на рекомендаціях щодо використання ефективних схем лікування ЛС-ТБ; а саме, схем лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ), короткострокового лікування МЛС/Риф-ТБ пероральними препаратами, довгострокового лікування МЛС/Риф-ТБ, моніторингу відповіді пацієнтів на лікування МЛС/Риф-ТБ, початку антиретровірусної терапії (АРТ) в пацієнтів, що отримують схеми лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, хірургічне втручання для пацієнтів, які отримують лікування МЛС-ТБ, та заходи щодо лікування та догляду за пацієнтами із МЛС/Риф-ТБ. Крім того, намагаючись інформувати глобальну спільноту про основні прогалини та напрямки досліджень, які мають бути спрямовані на інформування про розробку доказових рекомендацій, у цьому документі окреслюються пріоритети досліджень, які допоможуть нам генерувати знання про доказові та досяжні стандарти охорони здоров'я.

¹⁸ Претоманід — це нове хімічне утворення та член класу сполук, відомих як нітроїмідазо-оксазини, які мають значну протитуберкульозну активність та унікальний механізм дії.

Рекомендації, включені до цього документа, є складовою зведених настанов ВООЗ з ТБ та в першу чергу призначені для використання національними НПБТ, державними установами охорони здоров'я та іншими ключовими окрдами, які беруть участь у плануванні, здійсненні та моніторингу заходів щодо програмного лікування ЛС-ТБ.

Лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ) залишається серйозною проблемою охорони здоров'я, яка має значний вплив на пацієнтів, громади та системи охорони здоров'я. За глобальними оцінками, у 2023 році було зареєстровано близько 400 000 нових випадків туберкульозу з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкого туберкульозу (МЛС/Риф-ТБ), проте менше ніж половина з цих випадків були офіційно зареєстровані та розпочали лікування (5). Показники успішності лікування покращилися, збільшившись з 50% у 2012 році до 68% у 2021 році, але все ще майже 15% хворих на МЛС/Риф-ТБ піддаються захворюванню (6). До 2022 року варіанти лікування МЛС/Риф-ТБ були неоптимальними, оскільки передбачали триваліший курс лікування, більшу кількість таблеток і препарати з тяжкими побічними ефектами, що призводило до значних побічних реакцій і менш сприятливих наслідків. Однак у 2022 році відбувся прорив, коли було запроваджено першу 6-місячну схему лікування з використанням трьох-чотирьох препаратів.

Цей розділ призначений для лікування лікарсько-стійкого ТБ; в ньому представлені рекомендації ВООЗ, які були нещодавно розроблені та опубліковані тут уперше, а також наявні рекомендації, які раніше були опубліковані в інших настановах ВООЗ, що застосовували підхід «Системи класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій» (GRADE).

Структура розділу

Частина «Рекомендації» цього розділу містить вісім розділів, які висвітлюють аспекти лікування ЛС-ТБ. Розглянуті аспекти:

- Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем
 - 6-місячна схема лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом та моксифлоксацином (BPaLM);
 - 6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfxC)
- Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем
 - 9-місячна цілковито пероральна схема;
 - модифікована 9-місячна цілковито пероральна схема;
- Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням довгих схем;
- Лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ);
- Моніторинг відповіді пацієнта на лікування МЛС/Риф-ТБ;
- Початок антиретровірусної терапії (АРТ), що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ;
- Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС/Риф-ТБ;
- Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ.

Кожен розділ починається з чинних рекомендацій ВООЗ щодо цього аспекту, а потім надає інформацію про доказові дані, які використовуються для надання інформації для цієї рекомендації, резюме аналізів, які були проведені на основі доказових даних, міркування щодо окремих підгруп, а також міркування щодо впровадження, моніторинг та оцінки. Потім представлені прогалини в наукових дослідженнях, виявлені в кожному з розділів. Додатки містять докладнішу інформацію про методи, групи з розробки настанови (ГРН), PICO, питання PICO, профілі доказів та аналізи «доказ — рішення» (EtD), неопубліковані дані та плани статистичного аналізу. Додаткова інформація щодо лікування МЛС/Риф-ТБ представлена у відповідному розділі *Операційного керівництва ВООЗ щодо лікування туберкульозу*, окремому документі, який призначений для сприяння зусиллям із впровадження (7, 8). Докладні рекомендації, представлені тут, замінюють усі попередні настанови ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ.

Довідкова інформація

Ефективне лікування ТБ, включаючи його стійкі форми, залежить від використання декількох лікарських засобів, що вводяться в комбінації протягом необхідної тривалості. За останні роки було досягнуто

значного прогресу у визначенні ефективніших, безпечніших лікарських засобів та коротших схем лікування. Починаючи з 1990-х років, ВООЗ регулярно оцінює доказові дані щодо використання конкретних складів лікарських засобів та комбінацій схем різної тривалості (2, 9-16). Історично склалося так, що пацієнтів із певними формами лікарської стійкості часто лікували протягом 20 місяців або довше. У 2016 році для пацієнтів із штамми МЛС/Риф-ТБ, не стійкими до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду, рекомендували стандартизовану коротшу схему лікування (9-12 місяців), тоді як довші схеми (18-20 місяців) залишалися варіантом для пацієнтів, які не відповідали критеріям застосування коротшої схеми. Подальші зміни цих схем лікування змусили ВООЗ оцінити нові доказові дані, що, своєю чергою, призвело до перегляду рекомендацій, врівноваження ефективності та ризиків нових схем або модифікацій рекомендованих схем.

Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ в останні роки викликав низку ініціатив щодо лікування пацієнтів коротшими схемами в програмних та дослідних умовах (17-22). У разі застосування в ретельно відібраних пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, які раніше не піддавалися впливу або не мають додаткової стійкості до лікарських засобів другого ряду, повідомлялося, що ці схеми досягають вилікування без рецидивів приблизно у 80 % або більше випадків, навіть в умовах національних НПБТ (17, 21). У 2016 році на підставі даних обсерваційних досліджень стандартизованих коротших схем у різних азійських та африканських країнах ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану коротшу схему лікування МЛС-ТБ протягом 9-12 місяців для пацієнтів, що відповідають критеріям (16). Згодом, за результатами клінічного випробування — Випробування етапу 1 Стандартної схеми лікування протитуберкульозними препаратами для пацієнтів із МЛС-ТБ (STREAM) — переглянута рекомендація щодо застосування коротшої схеми лікування МЛС-ТБ була випущена у 2018 році після оцінювання доказових даних та класифікації користі та ризиків певних препаратів; переглянута рекомендація включала рекомендацію щодо заміни ін'єкційного засобу, канаміцину (або капреоміцину), на амікацин (2).

Докази незворотних ефектів, пов'язаних із токсичністю ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу в розробці нових методів лікування, таких як коротші неін'єкційні схеми. Бедаквілін був першим новим препаратом, який було додано до групи доступних протитуберкульозних препаратів другого ряду. У 2013 році ВООЗ випустила тимчасові рекомендації щодо застосування бедаквіліну з іншими рекомендованими ВООЗ препаратами для лікування МЛС-ТБ. Бедаквілін поступово став основним препаратом у лікуванні ЛС-ТБ, спочатку як додатковий засіб у триваліших схемах лікування МЛС/Риф-ТБ, а потім став препаратом групи А разом з фторхінолонами та лінезолідом. У 2019 році Міністерство охорони здоров'я ПАР поділилося з ВООЗ даними спостережень про цілковито пероральною коротшою схемою, що містить бедаквілін, тривалістю 9 місяців. Ця схема була переглянута та рекомендована ВООЗ з 2019 року з такою комбінацією лікарських засобів: бедаквілін (застосовується протягом 6 місяців) у комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (високі дози), піразинамідом та клофазиміном протягом 4 місяців (з можливістю продовження до 6 місяців, якщо в пацієнта залишається позитивний результат мазку мокротиння наприкінці 4 місяців); з подальшим 5-місячним лікуванням левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном, етамбутолом та піразинамідом (4–6 Bdq[6]-Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Nh-Cfz / 5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E).

Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів зі значною медикаментозною стійкістю, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Одним із перших досліджень було дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance. Дослідження Nix-TB було відкритим обсерваційним когортним дослідженням фази 3 з однією групою, в якому було оцінено безпеку, ефективність, переносимість та фармакокінетичні властивості 6-місячної схеми лікування бедаквілін, претоманід і лінезолід (BPaL), яка може бути продовжена до 9 місяців для тих, хто пропускав дози, або тих, у кого залишився позитивний мазок посіву або став з негативного позитивним між 4 та 6 місяцями лікування (23). Дослідження проводилось у період з 2014 по 2019 рік в трьох дослідницьких центрах в ПАР, з першим пацієнтом, який був зарахований у квітні 2015 року. Дослідження Nix-TB надало ВООЗ докази, які були розглянуті ГРН в листопаді 2019 р. та призвели до рекомендації щодо використання схеми BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ в умовах оперативного дослідження.

У межах підготовки до оновлення настанови 2022 року WHO/GTB також одержала дані іншого дослідження — Newer and Emerging Treatment for МЛС/Риф-ТБ (NExT), яке являло собою відкрите PKB фаз 2–3,

в якому оцінювалася ефективність цілковито пероральної 6-9-місячної схеми лікування МЛС-ТБ у ПАР (24) в порівнянні з місцевим стандартом лікування (СЛ) на той час. Ми вдячні головному досліднику та його колегам з Кейптаунського університету та Південноафриканської ради з медичних досліджень за обмін даними. Однак під час наради ГРН група вирішила, що дані цього дослідження не можна використовувати для поповнення інформації за Формулою PICO (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes), призначеною для цього дослідження, через дострокове припинення дослідження та варіабельність компонентів схеми втручання. Це не применшує високої цінності результатів випробувань, які підтверджують меншу ефективність та значно гірший профіль безпеки схем лікування ЛС-ТБ, що ґрунтуються на ін'єкційних препаратах та фторхінолонах (але не включаючи нові та перепрофільовані препарати). Важливо відзначити, що дослідження показало, що кращі результати можуть бути досягнуті в разі 6-місячної цілковито пероральної схеми лікування, ніж у разі традиційної 9-місячної схеми або триваліших схем на основі ін'єкційних препаратів, що підтверджує концепцію 6-місячної цілковито пероральної схеми лікування МЛС/Риф-ТБ.

Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися у 2021 році (TB-PRACTECAL та ZeNix), надали нові доказові дані та спонукали ВООЗ розробити нові або оновлені рекомендації для широкого програмного застосування схеми ВPaLM/ВPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, а також двох варіантів 9-місячної схеми для осіб без стійкості до фторхінолонів. Останні доказові рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, включаючи МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, були опубліковані ВООЗ у грудні 2022 року «Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу».

У 2024 році два клінічні дослідження, BEAT-TB та endTB, поділилися новими даними щодо використання нової 6-місячної схеми та кількох модифікованих 9-місячних схем для лікування МЛС/Риф-ТБ.

Обсяг оновлення 2025 року та наявні доказові дані

Цей розділ надає конкретні рекомендації щодо лікування ЛС-ТБ, включаючи використання схем лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ), коротших і довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ, моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МЛС/Риф-ТБ, початок антиретровірусної терапії (АРТ) в пацієнтів, що отримують схеми лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, хірургічне втручання для пацієнтів, які отримують лікування ЛС-ТБ, а також одночасне застосування терапії для лікування МЛС/Риф-ТБ і ВГС.

На засіданні ГРН 2024 року, скликаному ВООЗ, було прийнято дві нові рекомендації: використання нової 6-місячної схеми та модифікованої 9-місячної схеми.

Доступ до цих доказових даних був досягнутий завдяки тісній співпраці та взаємодії з національними програмами з боротьби з ТБ (НПБТ), дослідниками та неприбутковими організаціями, які досліджували ефективність та безпеку цих втручань.

Нові доказові дані, оцінені під час засідання ГРН 2024 року, включали нову 6-місячну схему на основі бедаквіліну (В), деламаніду (D) та лінезоліду (L) у комбінації з левофлоксацином (Lfx) або клофазиміном (С), або з обома препаратами (клінічне дослідження BEAT-TB у ПАР, NCT04062201) та групу модифікованих 9-місячних схем для лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів (клінічне випробування endTB, NCT02754765).

У **таблиці А** описано доказові дані, якими дослідники та НПБТ щедро поділилися з WHO/GTB для оновлення настанов з лікування ЛС-ТБ у 2019, 2021 та 2024 роках.

Таблиця а. Наявні фактичні доказові дані для оновлення настанови

Клінічне випробування (умови)	Популяція	Схема(-и) втручання	Схема(-и) порівняння
Дослідження BEAT-TV (ПАР)	6 років та старше: - Учасники віком 6-12 років з підтвердженим Риф-ТБ легень або ймовірним Риф-ТБ легень, і лікар або дослідник, який направив дитину, прийняв рішення лікувати дитину від Риф-ТБ - Учасники віком старше 12 років з підтвердженим ТБ легень з початковими лабораторними результатами стійкості щонайменше до рифампіцину.	6-місячна схема BDL ₆₀₀ LfxC	Множинні — місцеві стандарти лікування, зокрема: 9-12-місячна пероральна схема з L₆₀₀ протягом двох місяців (для пацієнтів, чутливих до фторхінолонів) 18-20-місячна цілковито пероральна індивідуальна схема (для пацієнтів, стійких до фторхінолонів)
Дослідження endTB (Грузія, Індія, Казахстан, Лесото, Пакистан, Перу, ПАР)	15 років і старше із задокументованим туберкульозом легень, спричиненим штамами <i>M. tuberculosis</i> , стійкими до рифампіцину та чутливими до фторхінолонів, діагностованим за допомогою валідованого швидкого молекулярного тесту	9-місячні схеми BL ₆₀₀ MZ BL ₆₀₀ LfxCZ BDL ₆₀₀ LfxZ DCL ₆₀₀ LfxZ DCMZ (Через 16 тижнів учасники були рандомізовані для отримання лінезоліду в дозі 300 мг щодня або 600 мг тричі на тиждень)	Множинні — місцеві стандарти лікування, зокрема: 18-20-місячна цілковито пероральна індивідуалізована схема
Випробування ТВ-PRACTECAL (ПАР, Білорусь, Узбекистан)	Мікробіологічно підтверджений <i>M. tuberculosis</i> у мокротинні та стійкість до рифампіцину. Вибірка для первинного аналізу з подальшим спостереженням 72 тижні. Кількість людей, які досягли 24, 72 та 108 тижнів, відрізняється, тому що дослідження було припинено достроково.	Етап 2 (дослідження фази 3) 24 тижні BPaLM (B-Pa-Lzd _{600->300} -Mfx) Етап 1 (дослідження фази 2) 24 тижні BPaLC (B-Pa-Lzd _{600->300} -Cfz) 24 тижні BPaL (B-Pa-Lzd _{600->300})	Множинні — місцевий стандарт лікування, зокрема: 9-12-місячна схема, що містить ін'єкційні препарати 18-24-місячна схема, рекомендована ВООЗ (до 2019 р.) 9-12-місячна цілковито пероральна схема 18-20-місячна цілковито пероральна схема

Клінічне випробування (умови)	Популяція	Схема(-и) втручання	Схема(-и) порівняння
Nix-TB (ПАР)	14 років та старше Пре-ШЛС-ТБ (визначення до 2021 р.) або МЛС-ТБ з непереносимістю лікування/що не відповідає на лікування	6-9 місяців BPaL ₁₂₀₀₋₂₆ тижнів Включаючи лінезолід 1200 мг/добу протягом 6 місяців (варіант 9 місяців для осіб, у яких посів залишається позитивним за 4 місяці) ¹⁹	Не було групи стандарту лікування.
ZeNix (ПАР, Грузія, Молдова та Російська Федерація) (25)	14 років і старше з пре-ШЛС-ТБ (визначення до 2021 р.) або МЛС/Риф-ТБ з непереносимістю лікування/що не відповідає на лікування Стратифікація за ВІЛ-статусом та типом ТБ Фаза 3 частково засліплена	6-9 місяців BPaL 4 групи з різним дозуванням лінезоліду BPaL ₁₂₀₀₋₂₆ тижнів BPaL ₁₂₀₀₋₉ тижнів BPaL ₆₀₀₋₂₆ тижнів BPaL ₆₀₀₋₉ тижнів Лікування продовжується, якщо посів позитивний за 16-26 тижнів.	Не було групи стандарту лікування.
Когорта Південноафриканської програми боротьби з ТБ, 2019 р., EDRWeb (ПАР)	Підтверджена стійкість до рифампіцину на основі тесту GeneXpert MTB/RIF або аналізу методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами	триваліша схема: ≥ 18 місяців, включаючи бедаквілін, левофлоксацин, лінезолід, теризидон та клофазимін Коротша схема, що включає 9-12 місяців бедаквіліну, лінезоліду (2 місяці), левофлоксацину, клофазиміну, високих доз ізоніазиду, піразинаміду та етамбутолу	Немає групи порівняння
Когорта Південноафриканської програми боротьби з ТБ, 2017 р., набір даних EDRWeb (ПАР)	Підтверджена стійкість до рифампіцину на основі тесту GeneXpert MTB/RIF або аналізу методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами	Не застосовується	Коротша схема: 9-12 місяців; 4-6Bdq-Lfx/ Mfx-Eto-E-Z-Hh-Cfz), водночас <1% одержують лінезолід

¹⁹ 21 пацієнт у дослідженні Nix-TB отримував лінезолід у дозі 600 мг/добу на початку періоду набору учасників.

Клінічне випробування (умови)	Популяція	Схема(-и) втручання	Схема(-и) порівняння
ІДП ВООЗ 2021 р. (кілька когорт після публічного запиту даних ВООЗ)	Підтверджена стійкість до рифампіцину, що ґрунтується на молекулярному або культуральному тестуванні медикаментозної чутливості.	Не застосовується	Як схема зовнішнього порівняння використовувалася ІДП ВООЗ. Включено учасників, які отримували 9–12-місячні цілковито пероральні схеми з використанням щонайменше бедаквіліну та лінезоліду; АБО використовували рекомендовану ВООЗ (2019) цілковито пероральну схему, що містить бедаквілін (9–12 місяців) у комбінації: 4–6 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/ Mfx-Cfz-Z-E; АБО цілковито пероральна схема лікування тривалістю ≥ 18 місяців, що містить щонайменше Bdq та Lzd (довгий ВООЗ)
Випробування NEХТ (24) (ПАР)	Підтверджена позитивним результатом тесту GeneXpert ТБ з множинна лікарська стійкість і стійкість до рифампіцину принаймні у двох тестах медикаментозної чутливості Відсутність стійкості до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду Відкрите РКВ	6–9-місячна схема Lzd-Bdq-Lfx-PZA-Eto/високі дози ізоніазиду/Trd (за результатами генетичних аналізів, індивідуальна)	2015–16: 21–24-місячна схема Km-Mox-PZA-Eto/Hh-Trd протягом 6–8 місяців, потім Mox-PZA-Eth-Trd протягом 18 місяців після 2 негативних результатів посіву мокротиння 2016 р. і далі: 9–11 Km (6–8) -Mfx-Cfz-Trd-Z-Eto/Hh I триваліша схема: 18–20 Km (6–8) -Mfx-Cfz-Trd-Z-Eto/Hh

BPAL — бедаквілін, претоманід і лінезолід; BPaLC — бедаквілін, претоманід, лінезолід і клофазимін; BPaLM — бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин; BLMZ — бедаквілін, лінезолід і піразинамід; BLLfxCZ — бедаквілін, лінезолід, левофлоксацин і піразинамід; BDLfxCZ — бедаквілін, лінезолід, левофлоксацин, клофазимін і піразинамід; BDLLfxZ — бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і піразинамід; DCLLfxZ — деламанід, клофазимін, лінезолід, левофлоксацин і піразинамід; DCMZ — деламанід, клофазимін, моксифлоксацин та піразинамід; BDLLfxC — бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин та клофазимін; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; ІДП — набір індивідуальних даних пацієнта; *M. tuberculosis* — *Mycobacterium tuberculosis*; МЛС-ТБ — ТБ з множинною лікарською стійкістю; РКВ — рандомізоване контрольоване випробування; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я; ШЛС-ТБ — ТБ з широкою лікарською стійкістю.

Коротке викладення рекомендацій ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ

Рекомендації щодо лікування ЛС-ТБ, представлені в цьому документі, були взяті з раніших настанов ВООЗ (**вставка 1**) та настанов, розроблених ВООЗ у червні 2024 року. Ці рекомендації замінюють *Зведену настанову ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу*, опубліковану у 2022 році³.

Вставка 1. Настанови ВООЗ з лікування, що містять рекомендації, включені до цього розділу з лікування ЛС-ТБ

- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6) (13).
- The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6) (14).
- The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23) (15).
- 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) (26).
- WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4) (16).
- 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) (27).
- WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15) (28).
- WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7) (2).
- Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (ISBN 978–92–4–000704–8) (29).
- Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (30).
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 update (ISBN 978–92–4–006312–9) (3).

Рекомендації представлені в **таблиці А** нижче й позначені або як нова рекомендація (якщо вона ґрунтується на огляді нових доказових даних), або як передрукована рекомендація (якщо нові доказові дані не були доступними або не проводилися пошуки для огляду).

Таблиця В. Список рекомендацій в редакції 2025 року, де (а) — це нова рекомендація, що ґрунтується на огляді нових доказових даних, і (b) — передрукована рекомендація, для якої не було доступно або не проводилося пошук нових доказів для огляду

1. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем

1.1 6-місячна схема, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM) для лікування МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ (b)
 ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину (BPaLM), а не 9-місячну чи тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

1.2 6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfxC)(i)
 ВООЗ рекомендує використовувати 6-місячну схему лікування, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід (600 мг), левофлоксацин і клофазимін (BDLLfxC) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем

2.1 9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ (b)
 ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

2.2 Модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми лікування МЛС/Риф-ТБ
 ВООЗ пропонує використовувати 9-місячні цілковито пероральні схеми (BLMZ, BLLfxCZ and BDLLfxZ), а не нині рекомендовані триваліші (>18 місяців) схеми, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем рекомендується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ — замість BDLLfxZ.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

2.3 ВООЗ рекомендує не використовувати 9-місячні схеми DCLLfxZ або DCMZ порівняно з нині рекомендованими тривалішими (>18 місяців) схемами у пацієнтів з чутливим до фторхінолонів МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням довших схем (b)

3.1 У пацієнтів з ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилося, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена тільки з препаратів групи А чи В, препарати групи С додаються для її укомплектування.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3.2	Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.3	Левовфлоксацин або моксифлоксацин потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>
3.4	Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін . <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.5	Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>
3.6	Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.7	Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.8	Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. <i>(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> У дітей із МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років деламанід можна застосовувати в складі триваліших схем лікування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.9	Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.10	Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)²⁰</i>
3.11	Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i>

²⁰ Іміпенем-циластатин та меропенем застосовують із клавулановою кислотою, яка доступна лише у препаратах, поєднаних із амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенему-циластатину або меропенему.

- 3.12 Етіонамід або протіонамід** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування.
(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів)
- 3.13 Парааміносаліцилову кислоту** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування.
(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів)
- 3.14 Клавуланову кислоту** заборонено включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність доказів)²⁰
- 3.15** У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується **загальна тривалість лікування 18-20 місяців**; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)
- 3.16** Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується **тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву**; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)
- 3.17** Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується **інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців**; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

4. Схема лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (b)

- 4.1** У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)
- 4.2** Пацієнтам із підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом до схеми лікування не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні засоби.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

5. Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МЛС/Риф-ТБ із використанням посіву мазка (b)

- 5.1** У хворих на ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на додаток до мікроскопії мазка мокротиння для контролю відповіді на лікування. Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць.
(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок точності тесту)

6. Початок АРТ в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ (b)

- 6.1** Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії.
(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

7. Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС/Риф-ТБ (b)

- 7.1** У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

8. Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ (a)

- 8.1** У пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС ВООЗ рекомендує одночасно призначати лікування ВГС та ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Цільова аудиторія

Ця настанова в першу чергу орієнтована на фахівців в галузі охорони здоров'я в міністерствах охорони здоров'я або на керівників НПБТ, які формулюють настанови щодо лікування ТБ у конкретних країнах або беруть участь у плануванні програм з лікування ТБ. Очікується, що ці оновлені рекомендації також будуть використовуватися працівниками охорони здоров'я, включаючи лікарів, медсестер та інструкторів, що працюють в урядових та неурядових організаціях, та технічними агентствами, які займаються лікуванням пацієнтів та організацією послуг з лікування.

Рекомендації

1. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем

Рекомендація 1.1 6-місячна схема лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом та моксифлоксацином (BPaLM)

№	Рекомендація
1.1	ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину (BPaLM), а не 9-місячну чи тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>

Примітки

- Тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів настійно рекомендується для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, і хоча воно не повинно затримувати початок схеми BPaLM, результати тесту повинні визначати рішення про те, чи можна зберегти моксифлоксацин або виключити його зі схеми — у разі документально підтвердженої стійкості до фторхінолонів має бути розпочато або продовжено терапію BPaL без моксифлоксацину.
- Ця рекомендація застосовується до:
 - людей з МЛС/Риф-ТБ або з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ);
 - людей з підтвердженим ТБ легень та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобової або дисемінованої форми ТБ з поліорганичним ураженням.²¹
 - дорослих і підлітків віком 14 років і старше;
 - усіх людей, незалежно від ВІЛ-статусу;
 - пацієнтів з попереднім прийомом бедаквіліну, лінезоліду, претоманіду або деламаніду менш ніж 1 місяць. У разі тривалості попереднього впливу понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати ці схеми, якщо була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів під час такого впливу.
- Ця рекомендація не поширюється на вагітних і жінок, що годують груддю, через обмежені дані про безпеку претоманіду.²²

Рекомендована доза лінезоліду становить 600 мг один раз на добу як для схеми BPaLM, так і для схеми BPaL.²³

²¹ Див. міркування щодо підгруп.

²² Дані щодо застосування претоманіду вагітними жінками обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на розвиток ембріона та плода.

Додаткові відомості про дозування лінезоліду та можливе зниження дози наведено в розділі «Міркування щодо впровадження».

Обґрунтування

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на доказах та міркуваннях, докладно описаних у наступних двох підрозділах. Якщо коротко, то дані РКВ (стадія 2 TB-PRACTECAL, відповідає дослідженню фази 3) показали набагато вищі показники успіху лікування в разі використання схеми BPaLM (89%) тривалістю 6 місяців у порівнянні з поточними схемами СЛ (52%), а також нижчі рівні невдачі лікування, смерті та втрати зв'язку для подальшого спостереження (ВПС). Дані двох досліджень (TB-PRACTECAL та ZeNix) свідчать про меншу кількість ПР у разі прийому лінезоліду у дозі 600 мг зі збереженням високої ефективності. Було вирішено, що впровадження цієї схеми, імовірно, здійсненне та прийнятне, а економічна ефективність і рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, покращилися. Порівняння груп пацієнтів, які отримують цю схему, з тими, хто отримує рекомендовані схеми тривалістю 9 місяців або довше, свідчить на користь 6-місячної схеми BPaLM, припускаючи, що вона є схемою вибору для відповідних груп пацієнтів.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних, зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації. Додаткові відомості про доказові дані наявні у додатках, які містять зведені таблиці доказових даних GRADE та таблиці EtD GRADE (додаток 5).

Запитання PICO

Рекомендація у цьому розділі є результатом оцінювання запитань PICO, наведених нижче. Через те, що використовувалися різні групи втручання та групи порівняння, запитання PICO 3, 5 та 6 були поділені на кілька підпитань PICO (подробіці наведені в тексті та **таблиці 1.3**).

Запитання PICO 3-2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022 р.): Чи потрібно використовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми BPaL у пацієнтів, яким показано схему BPaL?

Запитання PICO 4-2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022 р.): Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?

Запитання PICO 5-2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022 р.): Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів?

Запитання PICO 6-2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022 р.): Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?

Розглянуті дані та дослідження

Розгляд цієї групи запитань PICO на засіданні ГРН, скликаному ВООЗ у лютому-березні 2022 р., ґрунтувалося на нових доказових даних, наданих MSF за результатами клінічного випробування TB-PRACTECAL та TB Alliance за результатами клінічного випробування ZeNix. Для кількох оцінювань з цього запитання PICO використовували дані з набору даних ВООЗ щодо окремих пацієнтів (ІДП) 2021 року. Учасники, включені в ці два випробування, були набрані відповідно до суворих критеріїв включення та невключення; було багато спільних таких критеріїв та мало помітних відмінностей. Основні критерії, використані в цих випробуваннях, представлені у **таблиці 1.1**. Повний список критеріїв невключення див. у опублікованих протоколах випробувань.²⁴

²⁴ Доступно за посиланням <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.

Таблиця 1.1. Короткий виклад основних критеріїв включення та невключення: Дослідження TB-PRACTECAL та ZeNix

	TB-PRACTECAL	ZeNix (25)
Критерії включення	- Вік 15 років та старше - Підтверджений ТБ та Риф-ТБ - Незалежно від ВІЛ-статусу	- Вік 14 років та старше - Підтверджений МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ - Незалежно від ВІЛ-статусу
Критерії невключення	- Відома стійкість до Bdq, Pa, Dlm чи Lzd - Попередній прийом Bdq, Pa, Dlm чи Lzd більше ніж за 1 місяць - Вагітні жінки або жінки, що годують груддю - Ферменти печінки в 3 рази вищі за верхню межу норми - QTcF > 450 мс та інші чинники ризику подовження інтервалу QT (крім віку та статі) або інші чинники ризику шлуночкової тахікардії типу «пірует» - Захворювання серця синкопальні епізоди, виражені симптоматичні або безсимптомні аритмії в анамнезі (за винятком синусової аритмії) - Агональний стан - Прийом будь-яких лікарських засобів, протипоказаних до застосування у випробуванні - Будь-яке вихідне лабораторне значення, що відповідає токсичності 4 ступеня. - Туберкульозний менінгоенцефаліт, абсцеси головного мозку, остеомієліт чи артрит.	- Документально підтверджена стійкість до Bdq, Pa, Dlm чи Lzd - Понад 2 тижні прийому Bdq, Dlm або Lzd - Вагітність - Ферменти печінки в 3 рази вищі за верхню межу норми - IMT < 17 - Інтервал QTcF на ЕКГ > 500 мс, вроджене подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія типу «пірует» чи брадіаритмія в анамнезі - Бал за шкалою Карновського < 60 - Периферична нейропатія 3-4 ступеня - Очікується, що термін життя не перевищить 6 місяців. - Неконтрольований цукровий діабет або кардіоміопатія, позалегеневий ТБ, що потребує тривалого лікування, рак, який може вплинути на виживаність. - Зловживання алкоголем чи забороненими наркотиками - Кількість клітин CD4+ < 100 - Використання зидовудину, ставудину або диданозину, використання інгібіторів MAO

Bdq — бедаквілін; IMT — індекс маси тіла; Dlm — деламаїд; ЕКГ — електрокардіограма; ВІЛ — вірус імунодефіциту людини; Lzd — лінезолід; MAO — моноаміноксидаза; МЛС/Риф-ТБ — ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий ТБ; Р — рифапентин; QTcF — інтервал QT, скоригований за формулою Фредерічя інтервал QT, Риф-ТБ — рифампіцин-стійкий ТБ; ТБ — туберкульоз; пре-ШЛС-ТБ — ТБ із пре-широкою лікарською стійкістю.

TB-PRACTECAL

TB-PRACTECAL — це багатоцентрове, відкрите, багатогрупове, рандомізоване, контрольоване, багатоетапне дослідження фази 2–3, в якому оцінювалися короткі схеми лікування, що містять бедаквілін та претоманід у комбінації з наявними та перепрофільованими протитуберкульозними препаратами (наприклад, лінезолідом) для лікування МЛС/Риф-ТБ легень з мікробіологічно підтвердженим діагнозом.²⁵

Дослідження було поділено на два етапи з плавним переходом між етапами, що означає, що набір до групи припинявся лише після того, як рішення було ухвалено після аналізу даних первинної кінцевої точки на етапі 1. На першому етапі, еквівалентному випробуванню безпеки та попередньої ефективності фази 2В, пацієнтам випадковим чином призначали одну з чотирьох схем, стратифікованих за дослідницькими центрами. Досліджувані схеми включали пероральний прийом бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду. Дві схеми також включали моксифлоксацин (група 1) та клофазимін (група 2). Головною метою 1 етапу був вибір

²⁵ Протокол випробувань доступний за адресою <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06331-8>

схеми для оцінювання на етапі 2 на підставі 8-тижневих кінцевих точок безпеки та ефективності. Групи досліджуваного лікування, які не відповідали заздалегідь визначеним критеріям безпеки та ефективності, не розглядалися для подальшого оцінювання.

Другий етап дослідження був еквівалентний дослідженню безпеки та ефективності фази 3 найперспективнішої схеми. Як і передбачалося в протоколі дослідження, схему оцінювали на безпеку та ефективність у порівнянні з групою СЛ за 72 тижні після рандомізації. Етап 2 дослідження включав групу втручання BPaLM в порівнянні зі схваленим на національному рівні СЛ, відповідно до рекомендацій ВООЗ з лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ на момент проведення дослідження (включаючи 9-12-місячну схему, що містить ін'єкційні препарати; 18-24-місячну схему, рекомендовану ВООЗ [до 2019 р.]; 9-12-місячну цілковито пероральну схему; 18-20-місячну цілковито пероральну схему). У дослідженні TB-PRACTECAL було припинено набір пацієнтів незабаром після того, як його незалежні дані з безпеки та моніторингу показали, що схема BPaLM ефективніша за СЛ, оскільки вважалося, що додаткові дані навряд чи змінять результати дослідження. Це випробування був розроблено для порівняння досліджуваних схем одну з іншою.

Щоб відповідати критеріям, пацієнти мали бути віком 15 років і старші і мати бактеріологічно (молекулярно або фенотипічно) підтверджений ТБ та стійкість принаймні до рифампіцину за допомогою молекулярного або фенотипічного тесту медикаментозної чутливості. Первинним результатом ефективності була комбінована кінцева точка несприятливих наслідків (невдача лікування, смерть, припинення лікування, рецидив чи ВПС за 72 тижні після рандомізації). Відповідні вторинні результати ефективності охоплювали конверсію посіву за 12 та 24 тижні, несприятливі результати за 24 тижні після рандомізації, несприятливі результати за 108 тижнів після рандомізації, середній час до конверсії посіву та рецидив до 48 тижня у групах досліджуваного лікування. Учасники були рандомізовані в співвідношенні 1:1:1 або в групу СЛ, або в одну з трьох груп втручання:

- Група 1: 24 тижні B-Pa-Lzd-Mfx (BPaLM);
- Група 2: 24 тижні B-Pa-Lzd-Cfz (BPaLC); і
- Група 3: 24 тижні B-Pa-Lzd (BPaL).

У всіх групах втручання лінезолід призначали в дозі 600 мг/добу протягом 16 тижнів, потім в дозі 300 мг/добу протягом 8 тижнів, що залишилися (або менше за помірної переносимості). Бедаквілін призначали в дозі 400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, потім по 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів. Моніторинг безпеки для більшості учасників охоплював кілька електрокардіограм (ЕКГ) на початку дослідження, потім щотижня до тижня 8, кожні 4 тижні до тижня 24 і потім кожні 8 тижнів після цього. Мікробіологічний моніторинг охоплював мікроскопію і посів мазка на вихідному рівні та на 7-й день, потім кожні 4 тижні до тижня 24 та кожні 8 тижнів після цього.

ZeNix

ZeNix — це частково сліпе рандомізоване дослідження фази 3, в якому оцінювали безпеку та ефективність різних доз та тривалості лікування лінезолідом у комбінації з бедаквіліном та претоманідом в осіб з МЛС/Риф-ТБ легень та додатковою стійкістю до фторхінолонів (з або без стійкості до ін'єкційних препаратів) або МЛС/Риф-ТБ з непереносимістю лікування або МЛС/Риф-ТБ, що не відповідає на лікування. Щоб відповідати критеріям, пацієнти мали бути віком 14 років і старші, завважки не менше ніж 35 кг, мали документально підтверджений результат аналізу на ВІЛ та бактеріологічно підтверджений позитивний результат посіву мокротиння на ШЛС-ТБ (визначення до 2021 р.) або бактеріологічно підтверджений МЛС/Риф-ТБ, але мати непереносимість лікування МЛС/Риф-ТБ чи відсутність відповіді на попереднє лікування МЛС/Риф-ТБ. Первинним результатом дослідження була частота бактеріологічної невдачі або рецидиву чи клінічної невдачі під час подальшого спостереження до тижня 26 після закінчення лікування. Вторинні результати охоплювали частоту бактеріологічної невдачі або рецидиву чи клінічної невдачі під час подальшого спостереження до тижня 78 після закінчення лікування. Учасники отримали 26 тижнів лікування за допомогою схеми BPaL. У кожній з чотирьох груп доза та тривалість прийому лінезоліду була змінною: 1200 мг 26 тижнів, 1200 мг 9 тижнів, 600 мг 26 тижнів або 600 мг 9 тижнів. Бедаквілін призначали в дозі 200 мг один раз на добу протягом 8 тижнів, потім по 100 мг один раз на добу протягом 18 тижнів. Цей графік дозування не за показанням підтверджується фармакокінетичним моделюванням для альтернативної схеми дозування бедаквіліну, яка забезпечує порівнянний вплив та була розроблена для підтримки прихильності та полегшення проведення лікування (всі лікарські засоби щодня протягом усієї схеми) (31). Моніторинг безпеки охоплював заплановані лабораторні аналізи, ЕКГ, оцінювання показників життєво

важливих функцій та інші медичні обстеження (32). Мікробіологічний моніторинг охоплював мікроскопію мазка, молекулярний аналіз та посів на рідке поживне середовище на початку дослідження та посів на рідке поживне середовище під час всіх візитів пацієнтів після цього (32).

Таблиця 1.2. Дозування, введення лікування та переносимість модифікацій лікування, пов'язаних з токсичними ефектами

TB-PRACTECAL	ZeNix (лінезолід 600 мг/26-тижнева група)
24 тижні	26 тижнів з можливістю продовження до 39 тижнів
Бедаквілін (В) 400 мг один раз на добу протягом перших 2 тижнів лікування, потім по 200 мг 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів (за показанням)	Бедаквілін (В) 200 мг один раз на добу протягом перших 8 тижнів лікування, потім по 100 мг один раз на добу протягом 18 тижнів (не за показанням)
Претоманід (Ра) 200 мг один раз на добу протягом 24 тижнів	Претоманід (Ра) 200 мг один раз на добу протягом 26 тижнів
Лінезолід (Л) 600 мг/добу протягом 16 тижнів, потім 300 мг/добу протягом 8 тижнів, що залишилися.	Лінезолід (Л) 600 мг/добу протягом 26 тижнів (можна зменшити до 300 мг)
Терапія вводиться 7 днів на тиждень під безпосереднім наглядом чи відеонаглядом.	Терапія вводиться 7 днів на тиждень. Прихильність до терапії контролювали шляхом безпосереднього нагляду чи перевірки карток прийому лікарських засобів під час візитів до центру.
Максимально допустимі 2 тижні перерви у лікуванні	Максимально допустима загальна кількість перерв у лікуванні — 5 тижнів (за тривалості лікування 26 тижнів) та 8 тижнів (за тривалості лікування 39 тижнів). Усі перерви в лікуванні понад 7 днів поспіль мають бути компенсовані внаслідок збільшення тривалості лікування. Мінімальні сумарні дози лінезоліду, що приймаються, — не менше 9 тижнів.

Вставка 2. Підхід до дозування бедаквіліну в дослідженні ZeNix

У фармакокінетичному дослідженні моделювання оцінювалася можливість розроблення схеми дозування бедаквіліну, яка б дозволяла приймати його щодня, зберігаючи водночас рівні впливу лікарського засобу згідно з показаною схемою дозування. Основні результати моделювання (31) запропонованої схеми в дослідженні ZeNix для бедаквіліну, що призначається по 200 мг щодня протягом 8 тижнів з наступним прийомом 100 мг щодня протягом додаткових 16 тижнів, були такими:

- Очікувалося, що вплив (C_{max} , середня або мінімальна) запропонованої схеми дозування не перевищить вплив, пов'язаний з показаною схемою, на день 14 наприкінці застосування добової дози 400 мг. У разі використання показаної схеми максимальний вплив спостерігали на день 14 наприкінці застосування навантажувальної добової дози 400 мг.
- Середньодобовий вплив за запропонованої схеми дозування протягом 6 місяців перебував в межах (або значуще не відрізнявся) діапазону впливу протягом 6 місяців для показаної схеми дозування.
- Кумулятивний вплив з погляду площі під кривою концентрація/час (AUC) подібний для запропонованої схеми дозування та показаної схеми.

ІДП ВООЗ 2021 р.

У 2021 р. ВООЗ опублікувала публічний заклик до збирання даних для використання як групи порівняння (СЛ), з якою можна порівнювати 6–9-місячні схеми лікування. Ці когорти отримували лікування бедаквіліном і лінезолідом відповідно до настанови ВООЗ щодо ЛС-ТБ від 2020 р. протягом 6–24 місяців. Не було включено пацієнтів, які отримували ін'єкційні антибіотики.

Включені набори даних охоплювали осіб, які використовують один із таких схем:

- 6–12-місячні пероральні схеми з використанням щонайменше бедаквіліну та лінезоліду; або
- рекомендована ВООЗ (2019 р.) 9–12-місячна цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, у комбінації, така як 4-6 Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5m Lfx/Mfx-Cfz- Z-E; або
- рекомендована ВООЗ (2018 р.) цілковито пероральна схема тривалістю ≥ 18 місяців, що містить щонайменше бедаквілін та лінезолід.

Окремі набори даних, включені до цієї когорти, докладно описані в плані статистичного аналізу (**додаток 6**). Щоб відповідати критеріям включення в групу короткої схеми порівняння (цільовий період 9-12 місяців на момент початку лікування), пацієнти повинні задовольнити кожну з таких умов:

- попередня тривалість лікування не перевищувала 12 місяців;
- приймали шість та більше препаратів під час лікування, зокрема бедаквілін; і
- якщо результатом є «вилікування» або «лікування завершено», тривалість лікування становила 8,5 місяців або більше.

Щоб відповідати критеріям включення в групу довшої схеми порівняння (цільовий період 18–24 місяці), пацієнти повинні задовольнити кожну з таких умов:

- класифікуватися в наборі даних як такі, що отримали тривалішу схему (якщо зазначено);
- попередня тривалість лікування не перевищувала 24 місяці;
- приймали чотири або більше препаратів (незалежно від медикаментозної чутливості, тобто незалежно від їхньої ефективності), зокрема бедаквілін; і
- якщо результатом є «вилікування» або «лікування завершено», тривалість лікування становила 17,5 місяця або більше.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Було проведено **описовий аналіз** вихідних показників учасників всіх включених досліджень; характеристики включали демографію, результати діагностичних досліджень, схеми лікування та результати лікування.

Порівняльний аналіз проводився в межах окремих досліджень і між декількома дослідженнями:

- У межах порівнянь досліджень — для досліджень, у яких використовується як короткострокова схема (тривалістю 6 місяців), так і відповідний препарат порівняння, було проведено попарні порівняння між кожною із короткострокових схем і препаратом порівняння. Для включених РКВ (наприклад, дослідження TB-PRACTECAL та дослідження NExT) також розраховувався та повідомлявся первинний результат заздалегідь заданого аналізу.
- Попарні порівняння між дослідженнями — Порівняння з кожного запитання PICO проводилися шляхом порівняння результатів серед когорт, у яких учасники отримували або схему втручання, або схему порівняння, що відповідає цьому питанню.

Статистичні моделі

Для порівняння між набором даних або когортами результати були представлені як нескориговані та скориговані відношення ризиків (ВР). Скориговані відношення ризиків (сВР) були розраховані з використанням логарифмічно-біноміальної узагальненої лінійної регресії (біноміальний розподіл помилок з функцією логіт-зв'язку). Заздалегідь зазначені потенційні спотворювальні чинники були скориговані для використання вагового коефіцієнта схильності зворотної ймовірності. У разі використання логарифмічної моделі проблем з конвергенцією не виникало. Коли частота результатів була близька до межі, сВР не розраховувалося й зазначалося нескориговане ВР. Для результатів, у яких кількість результатів дорівнювала нулю, розраховувалася нескоригована різниця ризиків (РР). Для нескоригованих РР або ВР 95% були розраховані довірчі інтервали

(ДІ) з використанням методу оцінки. Вибір коваріатів для розрахунку показників схильності ґрунтувався на наявності даних та клінічних знаннях. Коваріати, що розглядаються для включення в аналіз показників схильності, охоплювали вік, стать, вихідний результат мазка, ВІЛ-статус (включаючи статус АРТ), попереднє лікування (зокрема, чи була попередня інфекція лікарсько-стійкою), індекс маси тіла (ІМТ), статус куріння, діагноз діабету, кавітація на вихідному рівні, наявність двобічного захворювання та стійкість до фторхінолонів. Для розрахунку cVR використовувалося метод множинних підстановок за допомогою ланцюгових рівнянь з використанням підходу оцінки схильності «всередині» для обліку відсутніх даних у потенційних спотворювальних чинниках, коли частка пропущених значень для спотворювального чинника становила менш ніж 45%.

Терміни подальшого спостереження для порівнянь між схемами

Аналізи для цих доказів об'єднують результати когорт з різним часом подальшого спостереження після початку лікування. Існували відмінності в часі подальшого спостереження між когортами (від 5,5 місяця до 24 місяців) та всередині окремих когорт (наприклад, набір даних ІДП ВООЗ 2021 об'єднував кілька когорт з різним терміном подальшого спостереження). Термін подальшого спостереження був поділений на час між початком лікування та його завершенням та період від завершення лікування до закінчення спостереження. Для коротших схем особливо важливим є подальше спостереження після лікування, оскільки вища частота рецидивів може бути наслідком коротших курсів лікування, під час яких не повністю усувають *M. tuberculosis*. Там, де це можливо, було важливо, щоб термін подальшого спостереження між двома групами в порівнянні був еквівалентним, щоб учасники мали однакову ймовірність смерті або рецидиву. У цих аналізах час подальшого спостереження вимірювався від дати початку лікування, а не після дати завершення лікування, щоб мінімізувати вплив відмінностей у загальному часі подальшого спостереження.

Принципи обліку періодів подальшого спостереження були такими:

- За можливості здійснювати подальше спостереження за учасниками групи втручання та контрольної групи протягом однакового загального часу, щоб ймовірність несприятливих наслідків (наприклад, смерті) була однаковою в обидвох групах.
- Обмежити подальше спостереження до 24 місяців після початку лікування у всіх когортах. Не було аналізів, у яких і когорта втручання, і когорта порівняння мали можливість подальшого спостереження понад 24 місяці. Доказові дані, накопичені в ході досліджень з лікування ТБ, показують, що висока частка рецидивів, ймовірно, виникає протягом 12 і навіть 6 місяців після припинення лікування (33).
- Обрати первинний аналіз, який оптимізує кількість учасників, включених в обидві групи. Для коротших (6-9 місяців) схем порівняння включався термін подальшого спостереження, щоб можна було зафіксувати рецидив.

Там, де це було можливо, було проведено додатковий аналіз чутливості з метою оцінки впливу терміну подальшого спостереження на результати лікування.

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Доказові дані щодо нових схем для інформування запитань PICO були отримані внаслідок двох клітинних випробувань. Вони включали інформацію про 419 з 423 учасників, включених до чотирьох груп дослідження TB-PRACTECAL, і про 172 з 181 учасників, включених до чотирьох груп дослідження ZeNix²⁶.

Дані пацієнтів у відповідних групах цих досліджень використовувалися в кожному з порівнянь, що призвело до формування висновків та остаточних рекомендацій щодо використання схеми BPaLM/BPaL. Попри те що дослідження TB-PRACTECAL не було призначеним для порівняння досліджуваних схем одна з іншою та з СЛ було проведено порівняння різних груп дослідження з групою BPaLM (Підпитання PICO 6.2–6.6), щоб допомогти ГРН в ухваленні остаточних рішень.

²⁶ Кілька учасників виключені з кожного набору даних через непідтверджену стійкість до рифампіцину.

Підпитання PICO 3.2

Групу BPaL 1200-9 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 1200 мг на добу протягом 9 тижнів) порівнювали з групою BPaL 1200-26 (де лінезолід 1200 мг на добу протягом 26 тижнів) в однаковій групі пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL з лінезолідом 1200-9 ($n=43$), у порівнянні з учасниками з такими самими формами стійкості, які отримували BPaL з лінезолідом 1200-26 ($n=44$), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (93% проти 98%); тобто відносне зменшення на 5% ($BP=0,95$, 95% ДІ: від 0,87 до 1,05);
- вищий рівень невдачі лікування та рецидивів (4,7% проти 2,3%); тобто дворазове відносне збільшення ($BP=2,1$, 95% ДІ: від 0,19 до 22);
- вищий рівень смертності (2,3% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% ($PP=0,02$, 95% ДІ: від -0,06 до 0,12);
- однакові рівні ВПС (0% проти 0%); тобто 0% абсолютна різниця ($PP=0,00$, 95% ДІ: від -0,08 до 0,08);
- нижчий рівень ПР (16% проти 18%); тобто відносне зменшення на 10% ($BP=0,90$, 95% ДІ: від 0,36 до 2,3); і
- однакові рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 0%); тобто абсолютна різниця 0% ($PP=0,00$, 95% ДІ: від -0,08 до 0,08).

Група ГРН оцінила переваги схеми BPaL з лінезолідом 1200-9 як невеликі, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з BPaL з лінезолідом 1200-26. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 1200-26.

Висновок

В межах схеми BPaL у дорослих з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ пропонується використовувати 26-тижневу схему 1200 мг, а не 9-тижневу схему 1200 мг лінезоліду.

Підпитання PICO 3.3

Групу BPaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг на добу протягом 26 тижнів) порівнювали з групою BPaL 1200-26 (де лінезолід 1200 мг на добу протягом 26 тижнів) в однаковій групі пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL з лінезолідом 600-26 ($n=43$), у порівнянні з учасниками з такими самими формами стійкості, які отримували BPaL з лінезолідом 1200-26 ($n=44$), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 98%); тобто відносне збільшення на 2% ($BP=1,02$, 95% ДІ: від 0,98 до 1,07);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 2,3%); тобто абсолютне зменшення на 2% ($PP=-0,02$, 95% ДІ: від -0,12 до 0,06);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (14% проти 18,6%); тобто відносне зменшення на 23% ($BP=0,77$, 95% ДІ: від 0,29 до 2,03); і
- однакові рівні смертності (0% проти 0%), ВПС (0% проти 0%) чи посилення лікарської стійкості (0% проти 0%).

Група ГРН оцінила переваги BPaL з лінезолідом 600-26 як помірні, а несприятливі ефекти як незначні в порівнянні з BPaL з лінезолідом 1200-26. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

В межах схеми ВРАL у дорослих з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ пропонується використовувати 26-тижневу схему 600 мг, а не 26-тижневу схему 1200 мг лінезоліду.

Підпитання РІСО 3.4

Групу ВРАL 600-9 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг на добу протягом 9 тижнів) порівнювали з групою ВРАL 1200-26 (де лінезолід 1200 мг на добу протягом 26 тижнів) в однаковій групі пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували ВРАL з лінезолідом 600-9 ($n=42$), у порівнянні з учасниками з такими самими формами стійкості, які отримували ВРАL з лінезолідом 1200-26 ($n=44$), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (93% проти 98%); тобто відносне зменшення на 5% ($BP=0,95$, 95% ДІ: від 0,86 до 1,05);
- вищий рівень невдачі лікування та рецидивів (4,8% проти 2,3%); тобто дворазове збільшення ($BP=2,10$, 95% ДІ: від 0,20 до 22,26);
- вищі рівні ВПС (2,4% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% ($PP=0,02$, 95% ДІ: від -0,06 до 0,12);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (14,3% проти 18,2%); тобто відносне зменшення на 21% ($BP=0,79$, 95% ДІ: від 0,30 до 2,07); і
- однакові рівні смертності (0% проти 0%) чи посилення лікарської стійкості (0% проти 0%).

Група ГРН оцінила переваги схеми ВРАL з лінезолідом 600-9 як невеликі, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з ВРАL з лінезолідом 1200-26. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРАL під час застосування лінезоліду 1200-26.

Висновок

В межах схеми ВРАL у дорослих з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ пропонується використовувати 26-тижневу схему 1200 мг, а не 9-тижневу схему 600 мг лінезоліду.

РІСО 3 — Проміжний підсумковий висновок

Оцінювання запитання РІСО 3 дозволило ухвалити рішення про оптимальне дозування та тривалість прийому лінезоліду в межах схеми ВРАLM/ВРАL, а також звузило подальші порівняння з схемою втручання з цією конкретною дозою та тривалістю прийому лінезоліду — ВРАL (600 мг — 26 тижнів).

Підпитання РІСО 4.1

Групу ВРАL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався у дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів з ІДП 2021 р., які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, розроблені відповідно до настанови ВООЗ 2020 р. Первинний аналіз було проведено за 18 місяців від початку лікування.

Учасники з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів), які отримували ВРАL 600-26 ($n=33$), в порівнянні з учасниками, які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ ($n=839$), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 75%); тобто відносне збільшення на 34% (BP=1,34, 95% ДІ: від 1,20 до 1,40);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 6,6%); тобто абсолютне зменшення на 7% (PP=-0,07, 95% ДІ: від -0,08 до -0,04);
- нижчий рівень смертності (0% проти 9,9%); тобто абсолютне зменшення на 10% (PP=-0,10, 95% ДІ: від -0,12 до -0,01);
- вищі рівні ВПС (0% проти 9,1%); тобто абсолютне зменшення на 9% (PP=-0,09, 95% ДІ: від -0,11 до -0,01); вищий рівень ПР (15% проти 4,4%); тобто збільшення в 3,4 рази (BP=3,44, 95% ДІ: від 1,44 до 8,17); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 7,4%); тобто абсолютне зменшення на 7% (PP=-0,07, 95% ДІ: від -0,09 до -0,03).

Група ГРН оцінила переваги ВРaL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами, рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРaL), а не тривалішу (18-місячну) схему.

РІСО 4 — Проміжний висновок

Оцінювання запитання РІСО 4 призвело до умовної рекомендації щодо використання схеми ВРaL (600 мг — 26 тижнів) в порівнянні з рекомендованими зараз тривалішими схемами в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та додатковою стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ).

Підпитання РІСО 5.1

Групу ВРaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів, які отримували лікування в ПАР за рекомендованою ВООЗ 9-місячною схемою з етіонамідом протягом 4 місяців. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему ВРaL 600-26 ($n=43$), в порівнянні з учасниками з МЛС/Риф-ТБ (без стійкості до фторхінолонів), які отримували 9-місячну схему з етіонамідом ($n=785$), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 69%); тобто відносне збільшення на 45% (BP=1,45, 95% ДІ: від 1,32 до 1,53);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 1,3%); тобто абсолютне зменшення на 1% (PP=-0,01, 95% ДІ: від -0,02 до 0,07);
- нижчий рівень смертності (0% проти 19%); тобто абсолютне зменшення на 19% (PP=-0,19, 95% ДІ: від -0,22 до -0,1);
- вищі рівні ВПС (0% проти 11%); тобто абсолютне зменшення на 11% (PP=-0,11, 95% ДІ: від -0,14 до -0,03); і
- однакові рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 0%); тобто абсолютна різниця 0% (PP=0,00, 95% ДІ: від -0,01 до 0,08).

ПР 3-5 ступеня були відзначені у 14% учасників, які отримували ВРaL 600-26, але порівняння неможливо було провести, оскільки дані щодо учасників, які отримували 9-місячну схему етіонаміду, були відсутні.

Група ГРН оцінила переваги ВРaL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з рекомендованою ВООЗ 9-місячною схемою з етіонамідом. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, рекомендується використання 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРaL), а не 9-місячної схеми (з етіонамідом).

Підпитання РІСО 5.2

Групу ВРaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів з ІДП 2021 р., які отримували лікування за тривалішими схемами лікування МЛС/Риф-ТБ, розробленими відповідно до настанови ВООЗ 2020 р. Первинний аналіз було проведено за 18 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему ВРaL 600–26 ($n=43$), в порівнянні з учасниками з МЛС/Риф-ТБ (без стійкості до фторхінолонів), які отримували триваліші схеми, рекомендовані ВООЗ ($n=850$), мали:

- вищий рівень успіху лікування (98% проти 74%); тобто відносне збільшення на 32% (ВР=1,32, 95% ДІ: від 1,19 до 1,39);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (2,3% проти 3,3%); тобто відносне зменшення на 29% (ВР=0,71, 95% ДІ: від 0,12 до 3,8);
- нижчий рівень смертності (0% проти 11%); тобто абсолютне зменшення на 11% (РР=-0,11, 95% ДІ: від -0,13 до -0,03);
- вищі рівні ВПС (0% проти 12%); тобто абсолютне зменшення на 12% (РР=-0,12, 95% ДІ: від -0,14 до -0,04);
- вищі рівні ПР 3-5 ступеня (14% проти 5%); тобто чотириразове відносне збільшення (сВР=3,99, 95% ДІ: від 1,67 до 9,57); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 2,4%); тобто абсолютне зменшення на 2% (РР=-0,02, 95% ДІ: від -0,04 до 0,06).

Група ГРН оцінила переваги ВРaL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами, рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, рекомендується використання 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (ВРaL), а не триваліших (18-місячних) схем.

Підпитання PICO 5.3

Групу BPAL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів, які отримували лікування в ПАР за 9-місячною схемою з лінезолідом протягом 2 місяців. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPAL з лінезолідом 600-26 ($n=43$), в порівнянні з учасниками з МЛС/Риф-ТБ (без стійкості до фторхінолонів), які отримували 9-місячну схему лікування з лінезолідом ($n=4216$), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 66%); тобто відносне збільшення на 52% ($BP=1,52$, 95% ДІ: від 1,38 до 1,55);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 1,2%); тобто абсолютне зменшення на 1% ($PP=-0,01$, 95% ДІ: від -0,02 до 0,07);
- нижчий рівень смертності (0% проти 18%); тобто абсолютне зменшення на 18% ($PP=-0,18$, 95% ДІ: від -0,19 до -0,1);
- вищі рівні ВПС (0% проти 15%); тобто абсолютне зменшення на 15% ($PP=-0,15$, 95% ДІ: від -0,16 до -0,07);
- вищий рівень ПР 3–5 ступеня (14% проти 4,9%); тобто триразове збільшення ($сBP=2,92$, 95% ДІ: від 1,38 до 6,18); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 0,6%); тобто абсолютне зменшення на 1% ($PP=-0,01$, 95% ДІ: від -0,01 до 0,08).

Група ГРН визнала переваги BPAL з лінезолідом 600-26 значними, а несприятливі ефекти помірними в порівнянні з 9-місячною схемою лікування з лінезолідом. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPAL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, рекомендується використання 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPAL), а не 9-місячної схеми (з лінезолідом).

PICO 5 — Проміжний підсумковий висновок

Три оцінювання, проведені в межах запитання PICO 5, призвели до умовних рекомендацій щодо схеми BPAL (600 мг — 26 тижнів) в порівнянні з нині рекомендованою 9-місячною схемою з етіонамідом (Підпитання PICO 5.1), тривалішими (18 місяців) схемами (Підпитання PICO 5.2) та новою 9-місячною схемою, при якій етіонамід замінюється 2-місячним курсом лінезоліду (Підпитання PICO 5.3) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень без стійкості до фторхінолонів.

Підпитання PICO 6.1

Група BPALM дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, які включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з контрольною групою дослідження TB-PRACTECAL, яка складалася з пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували кілька національних схем СЛ, рекомендованих ВООЗ на момент проведення дослідження (включаючи 9-12-місячну схему, містить ін'єкційні препарати, 18–24-місячну схему, рекомендовану ВООЗ [до 2019 р.], 9-12-місячну цілковито пероральну схему та 18-20-місячну цілковито пероральну схему). Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему ВРaLM ($n=62$), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані у дослідженні TB-PRACTECAL ($n=66$), мали:

- вищий рівень успіху лікування (89% проти 52%); тобто відносне збільшення на 73% (сВР=1,73, 95% ДІ: від 1,31 до 2,27);
- нижчі рівні невдачі лікування та рецидивів (8% проти 26%), що становить відносне зменшення на 74% (сВР=0,26, 95% ДІ: від 0,10 до 0,71);
- нижчий рівень смертності (0% проти 3,0%); тобто абсолютне зменшення на 3% (РР=-0,03, 95% ДІ: від -0,10 до 0,03);
- нижчі рівні ВПС (3,2% проти 20%); тобто відносне зменшення на 84% (ВР=0,16, 95% ДІ: від 0,04 до 0,61);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (21% проти 51%); тобто відносне зменшення на 59% (сВР=0,41, 95% ДІ: від 0,26 до 0,63); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 1,9%); тобто абсолютне зменшення на 2% (РР=-0,02, 95% ДІ: від -0,07 до 0,02).

Група ГРН визнала переваги ВРaLM значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaLM.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (ВРaLM), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схему.

Підпитання РІСО 6.2

Група схеми ВРaLM дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з групою ВРaL дослідження TB-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (і стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему ВРaLM ($n=62$), в порівнянні з учасниками, які отримували ВРaL у дослідженні TB-PRACTECAL ($n=60$), мали:

- вищий рівень успіху лікування (89% проти 77%); тобто відносне збільшення на 15% (сВР=1,15, 95% ДІ: від 0,95 до 1,38);
- нижчі рівні невдачі лікування та рецидивів (8,1% проти 13%), що становить відносне зменшення на 47% (сВР=0,53, 95% ДІ: від 0,17 до 1,63);
- нижчі рівні ВПС (3,2% проти 10%); тобто відносне зменшення на 68% (сВР=0,32, 95% ДІ: від 0,08 до 1,34);
- немає різниці у смертності (0% проти 0%); тобто абсолютна різниця 0% (РР=0, 95% ДІ: від -0,06 до 0,06);
- вищі рівні ПР 3-5 ступеня (21% проти 20%); тобто відносне збільшення на 7% (сВР=1,07, 95% ДІ: від 0,62 до 1,88); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 2,9%); тобто абсолютне зменшення на 3% (РР=-0,03, 95% ДІ: від -0,08 до 0,01).

Група ГРН оцінила переваги ВРaLM як помірні, а несприятливі ефекти як незначні в порівнянні з ВРaL. Вірогідність доказів була дуже низькою. Ґрунтуючись на цьому, група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaLM.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (BPaLM), а не схему BPaL.

Підпитання PICO 6.3

Група схеми BPaLM дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з групою BPaL дослідження TB-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему BPaLM ($n=62$), в порівнянні з учасниками, які отримували схему BPaL ($n=64$) у дослідженні TB-PRACTECAL, мали:

- вищий рівень успіху лікування (89% проти 81%); тобто відносне збільшення на 11% (сВР 1,11, 95% ДІ: від 0,94 до 1,31);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (8,1% проти 9,4%); тобто відносне зменшення на 30% (сВР=0,70, 95% ДІ: від 0,2 до 2,29);
- нижчий рівень смертності (0% проти 1,6%); тобто абсолютне зменшення на 2% (РР=-0,02, 95% ДІ: від -0,08 до 0,04);
- нижчі рівні ВПС (3,2% проти 7,8%); тобто відносне зменшення на 59% (ВР=0,41, 95% ДІ: від 0,09 до 1,77);
- нижчі рівні PR 3-5 ступеня (21% проти 34%); тобто відносне зменшення на 39% (сВР=0,61, 95% ДІ: від 0,37 до 1,00); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 1,9%); тобто абсолютне зменшення на 2% (РР=-0,02, 95% ДІ: від -0,07 до 0,02).

ГРН оцінила переваги BPaLM як помірні, а несприятливі ефекти як незначні в порівнянні з BPaL. Вірогідність доказів була дуже низькою. Ґрунтуючись на цьому, група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaLM.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (BPaLM), а не BPaL.

Підпитання PICO 6.4

Група BPaL дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, які включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з контрольною групою дослідження TB-PRACTECAL, яка складалася з пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували кілька національних схем СЛ, рекомендованих ВООЗ на момент проведення дослідження (включаючи 9-12-місячну схему, містить ін'єкційні препарати, 18--24-місячну схему, рекомендовану ВООЗ [до 2019 р.], 9-12-місячну цілковито пероральну схему та 18-20-місячну цілковито пероральну схему). Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL ($n=64$), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL ($n=66$), мали:

- вищий успіх лікування (81% проти 52%); тобто відносне збільшення на 55% (сВР=1,55, 95% ДІ: від 1,15 до 2,11);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (9,4% проти 26%); тобто відносне зменшення на 66% (сВР=0,34, 95% ДІ: від 0,14 до 0,87);
- нижчий рівень смертності (1,6% проти 3,0%); тобто відносне зменшення на 48% (ВР=0,52, 95% ДІ: від 0,07 до 3,85);
- нижчі рівні ВПС (7,8% проти 20%); тобто відносне зменшення на 57% (сВР=0,43, 95% ДІ: від 0,15 до 1,23);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (34% проти 51%); тобто відносне зменшення на 33% (сВР=0,67, 95% ДІ: від 0,46 до 0,97); і
- вищі рівні посилення лікарської стійкості (1,9% проти 1,9%); тобто відносне збільшення на 4% (ВР=1,04, 95% ДІ: від 0,19 до 5,80).

Група ГРН визнала переваги ВРaLC значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами стандарту лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми ВРaLC.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (ВРaLC), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячний) схему (скасовано висновками підпитань PICO 6.5 та PICO 6.6).

Підпитання PICO 6.5

Група схеми ВРaLC дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з групою ВРaL дослідження TB-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ легень, які отримували ВРaLC ($n=64$), в порівнянні з учасниками, які отримували ВРaL 600–300 ($n=60$), мали:

- вищий рівень успіху лікування (81% проти 77%); тобто відносне збільшення на 4% (сВР=1,04, 95% ДІ: від 0,84 до 1,30);
- нижчі рівні невдачі лікування та рецидивів (9,4% проти 13%); що становить відносне зменшення на 14% (сВР=0,86, 95% ДІ: від 0,28 до 2,69);
- вищий рівень смертності (1,6% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% (РР=0,02, 95% ДІ: від -0,05 до 0,08);
- нижчі рівні ВПС (7,8% проти 10%); тобто відносне зменшення на 28% (сВР=0,72, 95% ДІ: від 0,21 до 2,47);
- вищий рівень ПР (34% проти 20%); тобто відносне збільшення на 64% (сВР=1,64, 95% ДІ: від 0,97 до 2,79); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (1,9% проти 2,9%); тобто відносне зменшення на 35% (ВР=0,65, 95% ДІ: від 0,13 до 3,21).

ГРН оцінила як бажані, і несприятливі ефекти ВРaLC як незначні в порівнянні з ВРaL. Вірогідність доказів була дуже низькою. Баланс впливу на здоров'я не на користь ні схеми втручання, ні схеми порівняння; однак, беручи до уваги вищу вартість схеми, більше добову кількість таблеток, меншу прийнятність через знебарвлення шкіри та інші потенційні побічні ефекти, пов'язані з клофазиміном, без помітної чистої користі з погляду впливу на здоров'я, ГРН відхилила схему втручання.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), а не BPaLC.

Підпитання PICO 6.6

Група BPaL дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, які включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з контрольною групою дослідження TB-PRACTECAL, яка складалася з пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували кілька національних схем СЛ (включаючи 9–12-місячну схему, що містить ін'єкційні препарати, 18–24-місячну схему, рекомендовану ВООЗ [до 2019 р.], 9-12-місячну цілковито пероральну схему та 18–20-місячну цілковито пероральну схему). Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL ($n=60$), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL ($n=66$), мали:

- вищий рівень успіху лікування (77% проти 52%); тобто відносне збільшення на 47% (сBP=1,47, 95% ДІ: від 1,09 до 1,99);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (13% проти 26%); тобто відносне зменшення на 48% (сBP=0,52, 95% ДІ: від 0,22 до 1,18);
- нижчий рівень смертності (0% проти 3,0%); тобто абсолютне зменшення на 3% (PP=-0,03, 95% ДІ: від -0,10 до 0,03);
- нижчі рівні ВПС (10% проти 20%); тобто відносне зменшення на 40% (сBP=0,60, 95% ДІ: від 0,24 до 1,56);
- нижчий рівень ПР (20% проти 51%); тобто відносне зменшення на 62% (BP=0,38, 95% ДІ: від 0,24 до 0,60); і
- вищі рівні посилення лікарської стійкості (2,9% проти 1,9%); тобто відносне збільшення на 59% (BP=1,59, 95% ДІ: від 0,32 до 7,84).

Група ГРН визнала переваги BPaL значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схему.

PICO 6 — Проміжний підсумковий висновок

Основним оцінюванням, яка визначило загальне рішення, була оцінка підпитання PICO 6.1, результатом якого стала умовна рекомендація щодо використання схеми BPaLM замість національного поєднання схем рекомендованих ВООХ СЛ або 9-місячних або триваліших схем. Оцінка досліджуваних схем щодо одна з іншою та з СЛ за підпитаннями PICO 6.2–6.6 допомогла групі ухвалити остаточні рішення.

Резюме інших доказових даних

Додаткові дані, розглянуті ГРН, що стосуються цих питань PICO, охоплювали аналіз економічної ефективності, дослідження прийнятності та ймовірності застосування схеми BPaL,

змодельовані фармакокінетичні дані, що ґрунтуються на розробці фармакокінетичної токсикодинамічної моделі, та резюме даних про потенційну репродуктивну токсичність претоманіду. Під час розгляду питань підпитань PICO 3.2–3.5 не було жодних додаткових даних досліджень.

Фармакокінетичні дані

Перші дані дослідження фармакокінетики, включені до TB-PRACTECAL, були надані групі ГРН на одному з підготовчих вебінарів. Остаточні результати цього піддослідження були надані під час оцінювання та були повністю розглянуті.

Фармакокінетика лінезоліду сильно коливається; водночас ефективність та токсичність залежать від таких чинників, як чутливість патогенів, тривалість та доза впливу препарату та комбінація супутніх препаратів. Токсичність лінезоліду, особливо при використанні у вищих дозах і протягом тривалого часу, є відомим явищем, і для її зниження були запропоновані різні стратегії. Однак, за винятком даних, отриманих у ході випробувань ZeNix та TB-PRACTECAL, жодні інші стратегії не було випробовано у клінічних випробуваннях.²⁷

Дані про репродуктивну токсичність претоманіду

Були оцінені нові дані про безпеку претоманіду, що ґрунтуються на оцінюванні рівнів гормонів у чотирьох клінічних випробуваннях та дослідженні батьківства; ці дані значною мірою розвіяли колишні побоювання з приводу репродуктивної токсичності, що спостерігалися в дослідженнях на тваринах,²⁸ припускаючи, що несприятливий вплив на чоловічу фертильність є малоімовірним. Зараз проводиться дослідження з оцінювання сім'яної рідини чоловіків, які проходять лікування, що включає претоманід, в ході якого будуть розглянуті всі проблеми, що залишаються. Нижче наводиться зведення доклінічних і клінічних даних щодо тестикулярної токсичності претоманіду:

- токсикологічні дослідження на гризунах — наявні докази прямої тестикулярної токсичності;
- токсикологічні дослідження на мавпах — відсутні докази прямої тестикулярної токсичності; аномальні результати аналізу сім'яної рідини, які вважаються вторинними щодо погіршення фізичного стану;
- дані про рівні гормонів з клінічних досліджень — жодних змін у фолікулостимулювальному гормоні (ФСГ), лютеїнізуючому гормоні (ЛГ) та інгібіні В, що відповідають тестикулярній токсичності ти;
- дослідження батьківства — 44 дитини, народжені від 38 чоловіків (12%), які брали участь у дослідженнях претоманіду тривалістю лікування 4–6 місяців; і
- дослідження сім'яної рідини — дослідження з оцінювання сперми чоловіків, що проходять лікування претоманідом.

Необхідні ресурси та економічна ефективність

Орієнтовна вартість схеми (в дорослих) за цінами GDF²⁹ становить приблизно 688 дол. США для BPaL (600-26), 716 дол. США для BPaLM (600-26), у середньому 771 долар США для триваліших схем (залежить від тривалості та складу) та 535–557 дол. США за 9-місячних схем лікування. Були отримані дані трьох досліджень щодо докладнішого аналізу необхідних ресурсів та економічної ефективності; у двох з цих досліджень схему BPaL порівнювали з тривалішими (18 місяців) схемами (34, 35), а в одному порівнювали схеми BPaL, BPaLM і BPaLC з тривалішими (18 місяців) схемами та з 9-місячною схемою з етіонамідом (36). Застосовність результатів цих досліджень коливається залежно від запитання PICO та підпитання PICO, і під час обговорення цих результатів ГРН відзначила відповідні застереження (подробиці доступні в таблицях EtD GRADE у **додатку 5**). Загалом, на підставі цих трьох публікацій, розрахункові значення порівняльних загальних витрат (лікарські засоби та доставлення) всередині країни, мабуть, у 1,4–6 разів вищі (тривалі схеми) або на 1–18% вищі (9-місячні схеми) ніж для BPaLM/ BPaL. Отже, група ГРН висновку, що впровадження BPaLM/BPaL, імовірно, призведе до значної економії при заміні триваліших (18-місячних) схем та помірної економії при заміні 9-місячних схем.

²⁷ Як подано в експертному огляді (д-р J-W. Alffenaar, Сіднейський університет) для групи ГРН на одному з підготовчих вебінарів.

²⁸ Було показано, що претоманід спричиняє атрофію яєчок та порушення фертильності в самців пацюків.

²⁹ Розрахункові ціни на схеми були розраховані з використанням середньозваженої ціни для кожного лікарського засобу (середньозважена ціна враховує різні ціни для кожного постачальника цих препаратів, зважені за часткою ринку, отриманою в результаті кожного тендеру GDF), зазначеною тривалістю (у місяцях) та з розрахунку 30 днів лікування на місяць. Фактичні остаточні витрати можуть відрізнятися залежно від лікарських засобів, що постачаються.

Дослідження економічної ефективності (36) показало, що в більшості випадків схема BPaLM/BPaL забезпечує економію коштів, переважно внаслідок скорочення часу лікування й, отже, скорочення кількості амбулаторних відвідувань, ліжко-днів у стаціонарі та лабораторних аналізів. ГРН дійшла висновку, що економічна ефективність, ймовірно, на користь BPaLM/BPaL.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та здійсненність

ГРН визнала, що тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливають на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Попри те що ГРН не змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб дійти висновку про те, що, ймовірно, будуть переваги, пов'язані з використанням схеми BPaLM/BPaL через її меншу складність та меншу тривалість. Отже, група дійшла висновку, що використання схеми BPaLM/BPaL, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Дослідження прийнятності та здійсненності схеми BPaL з погляду медичних працівників (37) визнали важливим доказом оцінки BPaL і, побічно, оцінки BPaLM. Це дослідження з використанням змішаних методів, проведене серед різних медичних працівників, а також програмних та лабораторних зацікавлених сторін у період із травня 2018 р. до травня 2019 р. в Індонезії, Киргизстані та Нігерії. Результати цього дослідження показали, що прийнятність та здійсненність загалом були високими. Схему BPaL оцінили як прийнятну понад 80% учасників з різних галузей та зацікавлених сторін, а 88% опитаних зацікавлених сторін заявили, що вони, ймовірно, запровадять схему BPaL, як тільки вона стане доступною. Зацікавлені сторони визнали, що BPaL зменшить робоче та фінансове навантаження на систему охорони здоров'я; висловили стурбованість щодо безпеки (моніторингу) BPaL, довгострокової ефективності та національних нормативних вимог; та наголосили на важливості усунення наявних обмежень систем охорони здоров'я, особливо в системах моніторингу лікування та безпеки. ГРН були надані результати другого якісного дослідження (38) з акцентом на ставлення пацієнтів; це дослідження показало, що пацієнти вітали б позитивний вплив коротшого лікування на свій статус зайнятості на робочому місці.³⁰

ГРН взяла до уваги ці результати дослідження і в межах свого обговорення визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. ГРН визнала такі аспекти критичними щодо прийнятності BPaLM/BPaL: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН визнала, що схема BPaLM/BPaL, ймовірно, буде прийнятною. Що стосується здійсненності, ГРН на обмеженій доступності чистих речовин лікарських засобів, що входять до схеми BPaLM/BPaL, для використання в ТМЧ, як на потенційному бар'єрі для впровадження; ГРН також зазначила, що дані про критичну концентрацію претоманіду для використання при ТМЧ обмежені. Однак, враховуючи меншу тривалість, складність і пов'язане з цим менше робоче навантаження щодо схеми BPaLM/BPaL, ГРН визнала, що впровадження схеми BPaLM/BPaL, ймовірно, здійсненне.

Доказові дані для рекомендацій: міркування

На підставі рішень, ухвалених в ході огляду, та комбінації оцінок, описаних вище, рекомендація полягає в тому, щоб використовувати схему BPaLM як перший вибір у певній групі пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ; водночас схема має використовуватися в межах рутинних програмних умов. Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які не можуть застосовувати схему BPaLM через невідповідність або відсутність її компонентів, можуть замість цього отримувати лікування 6-місячною схемою BDLLfxC (див. Рекомендацію 1.2) або однією з 9-місячних схем (див. **«Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем»**). Використання тривалішої схеми зарезервовано (див. **розділ «Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням триваліших схем»**) для осіб з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів зі стійкістю або непереносимістю бедаквіліну, лінезоліду (ШЛС-ТБ) або претоманіду, які потім будуть отримувати тривалішу схему, складену з ефективних препаратів з груп А, В та С, що залишилися, за профілем медикаментозної чутливості та іншим параметрам.

²⁷ Неопубліковані дані: люб'язно надано Беверлі Стрінгер (Beverley Stringer), підрозділ Менсона, «Лікарі без кордонів».

У **таблиці 1.3** перераховані порівняння та рішення щодо кожного з запитань PICO, які в кінцевому підсумку були використані ГРН для укладання цієї зведеної рекомендації. Протягом усього обговорення група ГРН зосередилася на прямому (всередині дослідження) порівнянні груп дослідження TB-PRACTECAL, щоб забезпечити узгодженість і тому, що вважалося, що результати, які ґрунтуються на випадковому розподілі для отримання втручання, були набагато надійнішими за непрямі, нерандомізовані порівняння. У той час як вірогідність доказів цих (TB-PRACTECAL-internal) порівнянь, як і раніше, було оцінено як дуже низьку, група визнала її вищою, ніж вірогідність інших (непрямих, між випробуваннями чи когортами) порівнянь.

Хоча оцінювання питань PICO 3, 4, 5 і 6 зробили свій внесок у зведену рекомендацію, основною оцінкою, основним оцінюванням, яке визначило загальне рішення, було оцінювання підпитання PICO 6.1 у порівнянні зі схемою BPaLM стадії 2 (відповідає фазі 3) у дослідженні TB-PRACTECAL із поєднання схем СЛ (відповідно до рекомендованих ВООЗ 9-місячних або триваліших схем). Попри те що дослідження TB-PRACTECAL не було призначеним для порівняння досліджуваних схем одна з іншою та з СЛ було проведено порівняння різних груп дослідження з групою BPaLM (підпитання PICO 6.2–6.6), щоб допомогти ГРН у ухваленні остаточних рішень.

Оцінювання запитання PICO 3 дозволило ухвалити рішення про оптимальне дозування та тривалість прийому лінезоліду в межах схеми BPaLM/BPaL також звузило подальші порівняння з схемою втручання з цією конкретною дозою та тривалістю прийому лінезоліду — BPaL (600 мг — 26 тижнів). Обґрунтування внеску інших оцінювань у формування загальної рекомендації можна резюмувати так:

- a) Оцінювання запитання PICO 4 призвело до умовної рекомендації щодо використання схеми BPaL (600 мг — 26 тижнів) в порівнянні з рекомендованими зараз тривалішими схемами в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та додатковою стійкістю до фторхінолонів.
- b) Три оцінювання, проведені в межах запитання PICO 5, призвели до умовних рекомендацій щодо схеми BPaL (600 мг — 26 тижнів) в порівнянні з 9-місячною схемою з етіонамідом (Підпитання PICO 5.1), що рекомендується зараз, тривалішими схемами (Підпитання PICO 5.2) та новою 9-місячною схемою, при якій етіонамід замінюється 2-місячним курсом лінезоліду (Підпитання PICO 5.3) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень без стійкості до фторхінолонів.
- c) Оцінювання підпитання PICO 6.1 призвело до умовної рекомендації щодо використання схеми BPaLM з дослідження TB-PRACTECAL а не схем порівняння, поєднання схем СЛ у цьому дослідженні, що відповідає рекомендаціям ВООЗ щодо 9-місячних або триваліших схем, залежно від досліджуваного центру.
- d) Оцінювання підпитання PICO 6.4 та 6.6 призвели до умовних рекомендацій для BPaLC та BPaL в порівнянні з СЛ у дослідженні TB-PRACTECAL; отже, усі три 6-місячні схеми на основі BPaL були оцінені як кращі, ніж поєднання схем СЛ в цьому випробуванні.
- e) Оцінювання підпитання PICO 6.3 та 6.5 призвели до умовних рекомендацій для BPaLM та BPaL в порівнянні з BPaLC; на підставі цих оцінок ГРН дійшла висновку, що BPaLC не потрібно рекомендувати як схему лікування.
- f) Оцінювання підпитання PICO 6.2 призвело до умовних рекомендацій для BPaLM замість BPaL; отже, воно підкреслило використання схеми BPaLM як бажаної схеми за умов, зазначених у рекомендаціях та примітках. У порівнянні з BPaL, схема BPaLM призводила до більшого успіху лікування, меншої кількості невдачі лікування або рецидивів і меншої кількості посилення лікарської стійкості, водночас показуючи невелику різницю в ПР.

Таблиця 1.3. Запитання PICO та рішення групи ГРН

№	PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Підпитання PICO	Рекомендація
3	Чи потрібно використовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми BPaL у пацієнтів, яким показано схему BPaL? Схема BPaL?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ	BPaL (1200 мг — 9 тижнів)	BPaL 1200–26 [ZeNix] ^a	3.2	Умовна рекомендація проти втручання
			BPaL (600 мг — 26 тижнів)		3.3	Умовно рекомендація за втручання
			BPaL (600 мг — 9 тижнів)		3.4	Умовна рекомендація проти втручання
			BPaL (600 мг, потім 300 мг)		3.5	Немає рекомендацій, оскільки ГРН вважає, що порівняння даних із різних досліджень менш надійне та опосередковане.
4	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманід та лінезоліду, в пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?	Пре-ШЛС-ТБ	BPaL (600 мг — 26 тижнів) (дані тільки для пацієнтів зі стійкістю до FQ)	Триваліші схеми [ІДП] ^b	4.1	Умовно рекомендація за втручання
5	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?	МЛС/Риф-ТБ	BPaL (600 мг — 26 тижнів) (дані тільки для пацієнтів зі стійкістю до FQ та чутливістю до FQ)	9 місяців (Eto)	5.1	Умовно рекомендація за втручання
				Триваліші схеми [ІДП] ^b	5.2	Умовно рекомендація за втручання
				9 місяців (Lzd)	5.3	Умовно рекомендація за втручання

#	PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Підпитання PICO	Рекомендація
6	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ	BPaLM	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL] ^c	6.1	Умовно рекомендація за втручання
			BPaLM	BPaL (600 мг, потім 300 мг) [TB-PRACTECAL] ^c	6.2	Умовно рекомендація за втручання
			BPaLM	BPaLC [TB-PRACTECAL] ^c	6.3	Умовно рекомендація за втручання
			BPaLC	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL] ^c	6.4	Умовно рекомендація за втручання
			BPaLC	BPaL (600 мг, потім 300 мг) [TB-PRACTECAL] ^c	6.5	Умовна рекомендація проти втручання
			BPaL (600 мг, потім 300 мг)	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL] ^c	6.6	Умовно рекомендація за втручання

BPaL — бедаквілін, претоманід і лінезолід; BPaLC — бедаквілін, претоманід, лінезолід і клофазімін; BPaLM — бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин; Eto —етіонамід; FQ-res — стійкий до фторхінолонів; FQ-susc — чутливий до фторхінолонів; ГРН — група з розробки настанови; ІДП — індивідуальні дані пацієнтів; Lzd — лінезолід; МЛС/Риф-ТБ — ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий ТБ; PICO — Формула PICO (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes); ТБ — туберкульоз; пре-ШЛС-ТБ — ТБ із преширокою лікарською стійкістю.

^a ZeNix trial.

^b ІДП 2021 р.

^c TB-PRACTECAL.

Група ГРН обговорила підгрупи та питання впровадження, а також пріоритети моніторингу, оцінки та досліджень, оскільки вони належать до зведеної рекомендації, а не до кожного окремого підпитання PICO.

Міркування щодо підгруп

Діти та підлітки

Діти не були включені в випробування ZeNix (віком 0–13 років) та випробування TB-PRACTECAL (віком 0–14 років); тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не могло бути виконано. Усі препарати схеми BPaLM застосовувалися в дітей, крім претоманіду. Нещодавно було проаналізовано нові дані щодо бедаквіліну; його використання було розширено для всіх вікових груп (див. додаткові рекомендації в розділі про триваліші схеми та (30)). Відсутність даних щодо безпеки застосування претоманіду в дітей віком до 14 років була основною перешкодою для можливої екстраполяції рекомендацій BPaLM/BPaL на вік до 14 років. Отже, рекомендація схеми BPaLM/BPaL поширюється на дорослих і підлітків віком 14 років і старше.

Люди, які живуть з ВІЛ

ВІЛ було діагностовано у 34 із 172 (19,8%) осіб, які брали участь у випробуванні ZeNix; однак провести скоригований стратифікований аналіз для людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), було неможливо через невеликий розмір вибірки в порівняннях підпитань PICO 3.2, 3.3, 3.4 та 3.5. ЛЖВ відповідали критеріям включення в дослідження ZeNix, якщо кількість CD4 у них перевищувала 100 клітин/мм³ і якщо вони приймали антиретровірусні препарати.³¹ У списку критеріїв невиключення TB-PRACTECAL не було аспектів щодо ВІЛ-статусу або кількості CD4, а ЛЖВ становили 27% зарахованих учасників. Медіана кількості клітин CD4 серед ЛЖВ становила 322 (міжквартильний розмах [IQR] 217–622) у чотирьох групах.

При комбінованому призначенні протитуберкульозних та ВІЛ-препаратів важливо брати до уваги взаємодії лікарських засобів; такі взаємодії обговорюються нижче в розділі «Міркування щодо впровадження». Хоча деяких методів лікування потрібно уникати, є альтернативні антиретровірусні препарати, які можна розглянути при використанні претоманіду. Отже, рекомендації щодо схеми BPaLM/BPaL застосовні до всіх людей, незалежно від ВІЛ-статусу, хоча потрібно виявляти деяку обережність при включенні пацієнтів із числом клітин CD4 нижче 100 клітин/мм³.

Вагітні жінки та жінки, що годують груддю

Вагітні жінки та жінки, що годують груддю, не були виключені у випробування ZeNix та TB-PRACTECAL через невідомий вплив нового препарату претоманід на розвиток плода; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не могло бути виконано. Використання бедаквіліну під час вагітності було пов'язане з немовлятами, народженими з нижчою середньою масою тіла при народженні, ніж немовлята, матері яких не приймали бедаквілін; проте при подальшому спостереженні за немовлятами не було виявлено ознак пізніх несприятливих впливів (див. **Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням довгих схем**). Грудне вигодовування не рекомендується жінкам, які приймають претоманід (39). Отже, рекомендація схеми BPaLM/BPaL не поширюється на вагітних та жінок, що годують груддю. Хоча безпека претоманіду під час вагітності та годування груддю незрозуміла, необхідно використовувати інші варіанти лікування.

³⁰ У дослідженні ZeNix дозволеними антиретровірусними препаратами були невірапін у комбінації з будь-якими нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ); лопінавір/ритонавір у комбінації з будь-якими НІЗТ; тенофовір/ламівудин/абакавір (при нормальній функції нирок); потрійна терапія НІЗТ, що складається з зидовудину, ламівудину та абакавіру (відзначається підвищений ризик токсичності периферичних нервів під час застосування зидовудину та лінезоліду); та ралтегравір у комбінації з НІЗТ.

Позалегеневий ТБ

Пацієнти з позалегеневим ТБ не були включені у випробування ZeNix та TB-PRACTECAL; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не могло бути виконано. Наявні дані про проникнення бедаквіліну або претоманіду до центральної нервової системи (ЦНС) обмежені. Хоча пацієнти з всіма формами позалегеневого ТБ не були включені в клінічні випробування, ГРН визнала, що екстраполяція на позалегеневий ТБ та інші форми ТБ виправдана, за винятком випадків, пов'язаних з важкими формами ТБ, які можуть потребувати спеціальних заходів лікування та ухвалення рішень, особливо ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобової та дисеміновані форми ТБ. Отже, рекомендація схеми BPaLM/BPaL поширюється на людей з ТБ легень та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, а також кістково-суглобового та дисемінованого ТБ.

Міркування щодо впровадження

Високі показники успіху лікування, показані для схем BPaLM та BPaL у дослідженні Nix-TB та у випробуваннях ZeNix та TB-PRACTECAL, а також сприятливе порівняння з поточними схемами СЛ привели до ретельного обговорення на засіданні ГРН загальних рекомендацій щодо впровадження у межах звичайних програмних умов та міркування щодо впровадження цієї схеми. Враховуючи що ця рекомендація має умовний характер, результати додаткових або поточних операційних досліджень допоможуть отримані нові знання, які можна використовувати для коригування та покращення настанови із застосування схеми.

Відбір пацієнтів

Загалом, щоб відтворити показники успіху лікування, що спостерігаються у випробуваннях ZeNix та TB-PRACTECAL, важливо ретельно відбирати відповідних пацієнтів. Після відбору таких пацієнтів також важливо забезпечити ефективну підтримку пацієнтів, щоб забезпечити прихильність до терапії. Також важливо вести ретельний моніторинг ПР, відповіді на лікування та посилення лікарської стійкості, а також належним чином керувати побічні реакції на лікарські засоби та запобігати ускладненням від взаємодії лікарських засобів.

Найкраще відбирати пацієнтів за критеріями, що відповідають критеріям участі у двох випробуваннях (що також відображено у міркуваннях щодо підгруп вище). Щоб відповідати критеріям застосування схеми BPaLM/BPaL, пацієнти повинні мати бактеріологічно підтверджений МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї.

Тестування медикаментозної чутливості

Важливо звернути увагу на попереднє використання та статус чутливості медикаментозної чутливості, що входять до цієї схеми. Пацієнти з відомим анамнезом більше 1 місяця використання бедаквіліну, претоманіду (або деламаніду, враховуючи певний ступінь перехресної стійкості) та лінезоліду не відповідають критеріям застосування цієї схеми, якщо тільки результати недавнього ТМЧ цих препаратів не підтвердили чутливості. У тих випадках, коли ці препарати раніше не застосовувалися або не була підтверджена чутливість до них, перед початком лікування потрібно також провести тестування на стійкість до фторхінолонів. Однак визначення стійкості до фторхінолонів не повинно затримувати початок лікування (наприклад, у випадках, коли неможливо провести ТМЧ або одержання результатів затримується). Якщо результати ТМЧ підтвердять чутливість до фторхінолонів, лікування можна продовжити без будь-яких модифікацій.

У випадках стійкості до фторхінолонів потрібно скасувати моксифлоксацин і продовжити лікування у вигляді тільки комбінації BPaL. Ця зміна може здатися нелогічною, оскільки пацієнти з ТБ, стійкими до більшої кількості лікарських засобів, отримуватимуть менше протитуберкульозних препаратів. Однак малоімовірно, що моксифлоксацин принесе користь за наявності стійкості до фторхінолонів, і було показано, що схема BPaL має високу ефективність без моксифлоксацину. У контексті стійкості до фторхінолонів скасування моксифлоксацину допоможе уникнути потенційної токсичності, пов'язаної з цим препаратом. Натомість за відсутності стійкості до фторхінолонів використання моксифлоксацину додатково підвищує ефективність схеми та може забезпечити захист від набутої стійкості до бедаквіліну, тому рекомендується. Якщо неможливо провести ТМЧ

до фторхінолонів, ГРН розцінює ймовірні переваги збереження моксифлоксацину а складі схеми як такі, що переважають потенційну шкоду; тому в цій ситуації ВООЗ пропонує використовувати схема BPaLM.

Створення та зміцнення послуги ТМЧ є життєво важливим чинником для впровадження всіх схем лікування МЛС/Риф-ТБ. У пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ тести Xpert® MTB/XDR (Cepheid) або GenoType® MTBDRsl (Hain Lifescience) можуть використовуватися як початковий тест замість посіву та фенотипічного ТМЧ для виявлення стійкості до фторхінолонів (40, 41). Нещодавно ВООЗ схвалила використання цільового секвенування наступного покоління (NGS) для виявлення лікарської стійкості, як зазначено в «Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу». Модуль 3: Встановлення діагнозу — швидка діагностика для виявлення туберкульозу, третє видання / *Diagnosis — rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition* (Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2024). Цільове NGS передбачає ампліфікацію певних генів, а потім використання технології секвенування для виявлення маркерів стійкості до декількох лікарських засобів в одному тесті. Цей метод дозволяє ретельно досліджувати цілі гени на наявність мутацій, пов'язаних зі стійкістю, що потенційно забезпечує більшу точність, ніж інші молекулярні тести, рекомендовані ВООЗ. Він особливо корисний для виявлення стійкості до трьох препаратів у схемі BPaLM — бедаквіліну, лінезоліду та моксифлоксацину. Для претоманіду, четвертого препарату в цій схемі, були встановлені нові критерії тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ). Країни, які впроваджують програми лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ), повинні розвивати лабораторну інфраструктуру для проведення фенотипічного ТМЧ для препаратів, що використовуються для лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю/стійкістю до рифампіцину (МЛС/Риф-ТБ), якщо існують надійні методи (наприклад, бедаквілін, лінезолід, претоманід, циклосерин, клофазимін і деламанід). Крім того, останні настанови включають новий молекулярний тест для піразинаміду, що має спростити процес тестування перед його призначенням (42).

Зараз можливості проведення ТМЧ до бедаквіліну та лінезоліду у світі обмежені. Оскільки ці препарати та схеми, що містять ці препарати, стають ширше використовуваними, лабораторний потенціал у цій галузі має бути посилено. Національні та референс-лабораторії повинні мати необхідне обладнання та реактиви для проведення ТМЧ; крім того, їм знадобляться дані про розподіл мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) всіх ліній *M. tuberculosis*, які циркулюють по всьому світу. Створення або розширення можливостей для секвенування *M. tuberculosis* може забезпечити надійну та перспективну платформу для ТМЧ. Якщо виявлена стійкість до будь-яких компонентних лікарських засобів у схемі BPaL, потрібно розпочати лікування іншою рекомендованою схемою. Мережа наднаціональних референс-лабораторій з ТБ ВООЗ (НРЛ) надає підтримку національним референс-лабораторіям з ТБ у виконанні якісного ТМЧ. Технічна консультація ВООЗ встановила критичні концентрації для ТМЧ до фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну, претоманіду та лінезоліду (42, 43). Коли будуть доступні методи ТМЧ, країнам доведеться додати нагляд за стійкістю до нових препаратів у свої рутинні заходи чи обстеження. Ці дані можуть допомогти в запровадженні та використанні нових схем, а також можуть захистити від посилення профілів стійкості.

Взаємодія між лікарськими засобами

При комбінованому призначенні протитуберкульозних та ВІЛ-препаратів важливо враховувати лікарські взаємодії, включаючи задокументовані взаємодії між бедаквіліном та ефавіренцом (44). Ефавіренц значно знижує експозицію претоманіду; тому потрібно розглянути альтернативний антиретровірусний препарат, якщо претоманід є частиною схеми BPaLM/BPaL (39). Бажаними схемами АРТ для спільного застосування з BPaLM/BPaL є схеми на основі долутегравіру в комбінації з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази.

Інші міркування

Декілька інших груп пацієнтів не були включені у два випробування; наприклад, пацієнти з показниками ферментів печінки в три або більше разів вище за верхню межу норми; люди зі скоригованим за формулою Фредерічія інтервал QT (QTcF) більше 500 мс, або пацієнти з наявними в анамнезі серцевими захворюваннями, непритомністю, значними аритміями, вродженим подовженням інтервалу QT, тахікардією типу «пірует» або кардіоміопатією; пацієнти з поточною периферичною нейропатією 3-4 ступеня; та пацієнти в агноїстичному стані з дуже низьким ІМТ (<17). Ці

групи пацієнтів можуть отримувати лікування тільки в тому разі, якщо лікар вважає це кращим варіантом, попри ці протипоказання.

Склад схеми, дозування препаратів, що входять до неї, і кратність

Схема BPaLM/BPaL складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з моксифлоксацином або без нього протягом усього курсу лікування. Претоманід призначають по 200 мг 1 раз на добу протягом усього курсу лікування. Якщо моксифлоксацин входить до схеми лікування, його призначають у дозі 400 мг один раз на добу протягом усього курсу лікування. Фторхінолоном вибору, використаним у дослідженні TB-PRACTECAL, був моксифлоксацин; враховуючи що на момент оцінки ГРН не було даних про використання інших фторхінолонів, заміна моксифлоксацину на левофлоксацин або будь-який інший фторхінолон не може бути рекомендована на цьому етапі. Частота прийому повинна становити 7 днів на тиждень під безпосереднім наглядом чи відеонаглядом; тобто так, як його вводили в обидвох випробуваннях.

Схеми дозування бедаквіліну

У випробуваннях TB-PRACTECAL та ZeNix використовувалися трохи різні схеми дозування бедаквіліну, хоча загальний вплив препарату був порівняним (31). Схеми дозування, використані у випробуванні TB-PRACTECAL, відповідали показанням препарату, тоді як схеми дозування, використані у випробуванні ZeNix, демонстрували перевагу щоденного дозування протягом усієї схеми і може використовуватися як один з варіантів введення. Будь-яка із схем дозування бедаквіліну може бути використана для впровадженні в національній програмі:

- щодня протягом лікування: 200 мг 1 раз на добу протягом 8 тижнів, потім по 100 мг один раз на добу; і
- щодня для навантажувальної дози і три рази на тиждень після цього: 400 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень.

Дозування лінезоліду

У дослідженні ZeNix використовувалося кілька різних схем дозування та тривалості прийому лінезоліду з метою визначення оптимальної схеми прийому цих препаратів. Відомо, що лінезолід спричиняє кілька потенційно серйозних побічних реакцій; найнебезпечнішими є периферична нейропатія, неврит зорового нерва та мієлосупресія (45). Під час огляду даних випробуванні ZeNix ГРН визначила, що оптимальна доза лінезоліду становить 600 мг один раз на добу протягом 26 тижнів і ця група випробування ZeNix використовувалася для основних порівнянь. Учасники цієї групи випробування отримували лінезолід у дозі 600 мг один раз на добу протягом 26 тижнів із допустимим зниженням дози до 300 мг на добу в разі специфічної токсичності лінезоліду. У дослідженні TB-PRACTECAL дозування лінезоліду трохи відрізнялося: учасникам давали 600 мг щодня протягом 16 тижнів, а потім 300 мг щодня протягом 8 тижнів, що залишилися (тривалість BPaLM у цьому дослідженні становила 24 тижні).

Група ГРН визнала, що було б краще використовувати лінезолід у дозі 600 мг на добу протягом усієї схеми, але при необхідності доза може бути зменшена до 300 мг на добу для зниження токсичності.

Тривалість схеми, зміни та продовження

Схеми BPaLM та BPaL вивчалися як стандартизовані курси лікування. Отже, зміна схеми шляхом передчасного скасування або заміни будь-якого з лікарських засобів, що входять до його складу, може призвести до інших (і, можливо, гірших) результатів лікування. У випробуванні TB-PRACTECAL пацієнти отримували BPaLM протягом 24 тижнів. У випробуванні ZeNix лікування було продовжено загалом до 9 місяців у пацієнтів, які отримували лікування за схемою BPaL, у яких залишався позитивний результат посіву мокротиння або у яких знову з'являвся позитивний результат посіву мокротиння між 4 і 6 місяцями, або чий клінічний стан передбачав, що у них може бути прогресивний ТБ. У випадках, коли лікування було перервано та тривалість лікування була збільшена, щоб компенсувати пропущені дози, пацієнтам необхідно було завершити 6 місяців

схеми (тобто 26 тижнів призначених доз) протягом 8 місяців; також для пацієнтів, у яких лікування було продовжено, необхідно було завершити 9 місяців лікування (тобто 39 тижнів лікування). пропонує дозу) протягом 12 місяців.

Відповідним пацієнтам з чутливістю до фторхінолонів можна розпочинати лікування за схемою BPaLM протягом 6 місяців з дозуванням окремих препаратів, як описано вище. Цю комбінацію препаратів потрібно застосовувати протягом усього курсу лікуванні без будь-якого продовження (якщо не потрібно компенсувати пропущені дози). У випадках виявлення стійкості до фторхінолонів до або після початку лікування моксифлоксацин можна скасувати. Коли схемою з самого початку є BPaL або її змінено на BPaL, вона може бути продовжена до 39 тижнів (рахуючи з початку терапії BPaLM/BPaL). Це продовження виправдане у разі відсутності конверсії посіву між 4 та 6 місяцями лікування; альтернативно, це рішення може ґрунтуватися на клінічному висновку лікаря. До загальної тривалості лікування можна додати до 1 місяця, якщо необхідно заповнити пропущені дози.

Група ГРН визнала ці невеликі відмінності в тривалості лікування схемами BPaLM та BPaL, вивченими в цих двох дослідженнях, і запропонувала стандартизувати тривалість лікування BPaLM до 6 місяців (26 тижнів) під час впровадження в межах національних програм; для BPaL вони запропонували можливість продовження до 9 місяців (39 тижнів), якщо посів мокротиння буде позитивним між 4 та 6 місяцями. Усі препарати в схемі повинні використовуватись протягом усього періоду лікування, включаючи потенційне продовження з 26 до 39 тижнів (у разі використання BPaL). В ідеалі потрібно уникати пропущення доз усіх трьох або чотирьох препаратів у схемі; однак, якщо дози пропущені, будь-яка перерва більш ніж на 7 днів має бути компенсована збільшенням тривалості лікування (на кількість пропущених доз); отже, 26 або 39 тижнів застосування призначених доз мають бути завершені протягом загального періоду 7 або 10 місяців, відповідно.

Пропущені дози та переносимість перерв у лікуванні

У дослідженнях TB-PRACTECAL та ZeNix використовувалися різні допустимі норми для переривання лікування та пропусків доз, а протокол дослідження ZeNix передбачав конкретні правила введення лінезоліду.

Група ГРН запропонувала стандартизувати допустимі пропущені дози та підхід до призначення лінезоліду. Пропонується наступний прагматичний підхід для керівництва клінічною оцінкою та можливими незначними відхиленнями в окремих випадках:

- потрібно докласти всіх можливих зусиль для підтримки пацієнта та управління ПР, щоб забезпечити безперервне лікування та прийом усіх лікарських засобів за схемою; однак, якщо виникає непереносність на препарат, його застосування потрібно припинити;
- послідовну перерву в лікуванні (усі препарати схеми) до 2 тижнів компенсують і додають до тривалості лікування;
- непослідовні пропущені дози всіх препаратів у схемі до загальної кумулятивної кількості 4 тижнів повинні бути заповнені й додані до тривалості лікування; і
- після послідовного прийому лінезоліду в рекомендованих дозах (600 мг на добу) протягом не менше 9 тижнів, у разі непереносимості дозу можна або знизити (до лінезоліду 300 мг на добу), або виключити (при продовженні прийому інших препаратів у схемі) загалом максимум 8 тижнів протягом всього курсу лікування.

у разі перевищення будь-якого з цих допусків потрібна ретельна оцінка стану пацієнта, щоб вирішити, чи потрібно продовжувати стратегію лікування або змінити її.

Рекомендація 1.2 6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfxC)

№	Рекомендація (НОВА)
1.2	ВООЗ рекомендує використовувати 6-місячну схему лікування, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід (600 мг), левофлоксацин і клофазимін (BDLLfxC) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>

Примітки

- У людей з МЛС/Риф-ТБ настійно рекомендується проведення тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів. Хоча це не повинно затримувати початок застосування схеми BDLLfxC, результати тесту мають бути основою для прийняття рішення про доцільність продовження лікування левофлоксацином або клофазиміном.
- Ця рекомендація застосовується до:
 - людей з МЛС/Риф-ТБ чи пре-ШЛС-ТБ (або з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів);
 - пацієнтів з попереднім прийомом бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду або клофазиміну менш ніж 1 місяць. У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати цю схему, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
 - людей з діагнованим ТБ легень різного віку, включаючи дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.
 - людей з всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобової, ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганичним ураженням.
 - дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).
- Якщо стійкість до фторхінолонів не відома, схему лікування слід розпочинати з BDLLfxC, а потім коригувати на основі результатів ТМЧ. У разі чутливості до хінолонів клофазимін слід відмінити і розпочати або продовжити лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом та левофлоксацином (BDLLfx). У разі стійкості до фторхінолонів левофлоксацин слід відмінити і розпочати або продовжити лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом і клофазиміном (BDLC).

Обґрунтування

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на доказах та міркуваннях, докладно описаних у наступних двох підрозділах. Дані PKB (дослідження BEAT Tuberculosis: NCT04062201) показали, що ефективність та безпека схеми BDLLfxC була подібною до схеми контрольної групи (рекомендовані ВООЗ 9-місячні або довші схеми) і має переваги завдяки меншій тривалості та меншому навантаженню на організм порівняно зі схемами, що порівнюються. Було вирішено, що впровадження цієї схеми, ймовірно, є можливим і прийнятним, при цьому, ймовірно, покращиться рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, і що впровадження цієї схеми, ймовірно, підходить для більшості груп населення, включаючи вагітних жінок і жінок, які годують груддю, дітей і ЛЖВ.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлено запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних, зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході

розроблення рекомендації. Додаткові відомості про доказові дані наявні у вебдодатках, які містять зведені таблиці доказових даних GRADE та таблиці EtD GRADE (додаток 5).

Запитання PICO

Рекомендація у цьому розділі є результатом оцінювання запитань PICO, нижче:

Запитання PICO 1-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.): Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазіміну чи обох (BDLLfxC), в пацієнтів з Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї) замість нині рекомендованої 9-місячної схеми лікування?

Розглянуті дані та дослідження

Розгляд цієї групи запитань PICO під час засідання ГРН, скликаного ВООЗ у червні 2024 року, ґрунтувався на нових даних дослідження BEAT-TB, проведеного в ПАР. Це було РКВ під керівництвом Університету Вітватерсранда, метою якого було порівняти безпеку та ефективність нової схеми лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ з 9-місячною пероральною схемою (лінезолід, що містить лінезолід) або тривалішою індивідуальною схемою лікування. Популяції пацієнтів, включені в це дослідження, були відібрані на основі критеріїв, наведених у **таблиці 1.4**.

Таблиця 1.4. Короткий виклад основних критеріїв включення та невключення: Дослідження BEAT-TB

BEAT-TB	
Критерії включення	1. Чоловіки або жінки, віком від 6 років, включаючи жінок, які годують груддю, та вагітних 2. Вага більше або дорівнює 16 кг 3. Учасники віком від 12 років повинні були мати підтверджений ТБ легень з початковим лабораторним результатом стійкості щонайменше до рифампіцину, підтвердженим генотипічним або фенотипічним тестуванням чутливості за останні три місяці 4. Учасники віком 6-12 років повинні були мати або підтверджений ТБ легень з множинною лікарською стійкістю, або ймовірний Риф-ТБ легень, і лікар або дослідник, який направив дитину, прийняв рішення лікувати дитину від Риф-ТБ 5. Вагітні учасниці повинні були пройти УЗД для підтвердження життєздатності внутрішньоутробної вагітності до початку участі 6. Бажання пройти тест на ВІЛ, і в разі позитивного результату, бажання отримувати відповідну АРТ

BEAT-TB	
Критерії невиключення	1. Приймали більше 28 днів, але менше 24 тижнів протитуберкульозні препарати другого ряду, включаючи бедаквілін, лінезолід, клофазимін, FQ або деламанід. 2. Мають ускладнені або тяжкі позалегеневі прояви ТБ, включаючи кістково-суглобову, перикардіальну інфекцію та інфекцію ЦНС, за оцінкою дослідника. 3. Мають інтервал QTcF > 480 мс. Мають клінічно значущі відхилення на ЕКГ, на думку дослідника дослідницького центру, протягом 60 днів до початку участі, включаючи, але не обмежуючись, атріовентрикулярну блокаду другого або третього ступеня або клінічно значущу аритмію. 4. Учасники з такими лабораторними відхиленнями під час скринінгу. Зверніть увагу: ці дослідження можуть бути повторені у разі виявлення відхилень від норми за умови, що результати будуть отримані протягом скринінгового періоду. a) Рівень гемоглобіну <8,0 г/дл b) Кількість тромбоцитів <75 000/мм³ c) Абсолютна кількість нейтрофілів <1000/мм³ d) Розрахунковий кліренс креатиніну <30 мл/хв за формулою Національної лабораторної служби охорони здоров'я e) Рівень аланінамінотрансферази $\geq 3 \times \text{ВМН}$ f) Рівень загального білірубіну 3 або вище ($>2,0 \times \text{ВМН}$, або $>1,50 \times \text{ВМН}$, якщо супроводжується будь-яким підвищенням інших показників печінкових проб) g) Калій сироватки крові <3,2 ммоль/л

ЦНС — центральна нервова система; ЕКГ — електрокардіограма; FQ — фторхінолон; ВІЛ — вірус імунodefіциту людини; Риф-ТБ — туберкульоз зі стійкістю до рифампіцину; Риф-ТБ — туберкульоз зі стійкістю до рифампіцину; QTcF — скоригований за формулою Фредерічія інтервал QT; ТБ — туберкульоз; ВМН — верхня межа норми.

Дослідження BEAT Tuberculosis

Це було відкрите РКВ не меншої ефективності фази 3, метою якого було встановити ефективність та безпеку схеми лікування, що включала 6 місяців (24 тижні) бедаквіліну (В), деламаніду (D) та лінезоліду (L) з левофлоксацином (Lfx) та клофазиміном (С), порівняно з чинним південноафриканським стандартом лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ.

Метою дослідження було порівняти частку учасників з успішним результатом наприкінці лікування та наприкінці подальшого спостереження через 76 тижнів після рандомізації при застосуванні досліджуваної схеми лікування з часткою учасників з успішним результатом при застосуванні контрольної схеми лікування, а також порівняти частку учасників, у яких під час лікування виникли побічні реакції 3-го або вищого ступеня важкості.

Відповідні учасники віком 6-12 років з діагнозом підтвердженого або ймовірного Риф-ТБ легень та віком старше 12 років з підтвердженим Риф-ТБ були рандомізовані для отримання експериментальної схеми лікування або схеми з використанням СЛ. Всі учасники перебували під подальшим спостереженням протягом 76 тижнів з моменту рандомізації.

У дослідженні використовувалася стратегія лікування, при якій левофлоксацин або клофазимін виключалися зі схеми залежно від результатів ТМЧ до FQ: Схему BDLLfxC розпочинали без затримки у випадку невідомої стійкості до FQ на момент встановлення діагнозу Риф-ТБ (і продовжували лікування як левофлоксацином, так і клофазиміном, якщо результати ТМЧ до FQ не були отримані); або продовжували лікування за схемою BDLLfx при чутливому до FQ ТБ; або за схемою BDLC при ТБ, стійкому до FQ. У рамках дослідження результати цієї стратегії лікування порівнювали з результатами рекомендованих пероральних схем лікування, що включають бедаквілін, тривалістю 9 місяців або довше (більшість пацієнтів контрольної групи отримували 9-місячну схему лікування, що включала лінезолід). Набір даних включав пацієнтів з тяжкою формою ТБ, ЛЖВ, дітей віком від 8 років, підлітків та невелику групу вагітних і жінок, які годують груддю. Схему лікування можна було призначити на 6 місяців або продовжити до 9 місяців, якщо не було клінічного або бактеріологічного поліпшення.

До контрольної групи були включені учасники, які отримували рекомендовану ВООЗ 9-місячну схему лікування з 2 місяцями лінезоліду (на той час основний препарат у ПАР), а також менша кількість пацієнтів, які отримували триваліші індивідуальні схеми лікування, розроблені для пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Було проведено **описовий аналіз** вихідних характеристик учасників дослідження. Характеристики включали демографічні дані, статус вагітності, лабораторні показники (наприклад, ВІЛ-статус та кількість клітин CD4, за необхідності), результати тестів медикаментозної чутливості та діагностичних тестів, лікування ТБ, отримане до рандомізації, ПР та схеми лікування, а також результати на кінець лікування та на кінець подальшого спостереження.

Статистичний аналіз базувався на визначеннях результатів лікування ВООЗ, наведених у **додатку 2**, децю модифікованих для використання в клінічному дослідженні, яке включало спостереження після лікування до 76 тижнів після рандомізації. Дослідницька група провела аналіз і представила його експертам ВООЗ. Для кінцевого результату подальшого спостереження, що вимірювався через 76 тижнів після початку лікування, успішний результат визначався таким чином:

- Вилікуваний — негативний результат на кінець подальшого спостереження або негативний результат на момент останнього візиту, якщо з учасником було втрачено зв'язок до кінця подальшого спостереження та за умови, що він мав успішний результат лікування під час останнього візиту в клініку.

Для кінцевого результату подальшого спостереження, виміряного через 76 тижнів після початку лікування, невдалий результат визначався як один з таких:

- Рецидив — два послідовні позитивні результати з інтервалом не менше 14 днів, або один позитивний результат після підтвердженої конверсії посіву з клінічними ознаками та симптомами ТБ, або відсутність покращення чи погіршення рентгенологічних змін порівняно з вихідним рівнем. Окремий позитивний мазок або посів без клінічного або рентгенологічного погіршення після завершення лікування не є достатнім доказом для визначення рецидиву ТБ.
- Смерть (з будь-якої причини) під час подальшого спостереження.
- Втрата зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження з клінічними ознаками або симптомами ТБ (або обома) під час останнього огляду, або з позитивним результатом посіву мокротиння під час останнього огляду, або без негативного результату посіву мокротиння, але з клінічними ознаками та симптомами ТБ під час останнього огляду.

Для первинного аналізу потрібен був успішний результат наприкінці лікування та наприкінці подальшого спостереження.

Якщо лікування було модифіковано або продовжено для учасників, розподілених для лікування за однією зі стратегій, ці люди могли продовжувати лікування під час останнього візиту для подальшого спостереження через 76 тижнів після рандомізації. У цій ситуації для класифікації первинних результатів ефективності визначався кінцевий результат лікування в цей момент часу (або під час останнього візиту учасника під час лікування), а кінцевий результат подальшого спостереження вважався таким же, як і кінцевий результат лікування.

Первинною кінцевою точкою безпеки була частота виникнення всіх ПР, пов'язаних з лікуванням, 3-го або вищого ступеня тяжкості, з використанням таблиці Відділу СНІДу (DAIDS) для класифікації тяжкості ПР у дорослих та дітей за групами лікування та впродовж 30 днів після закінчення лікування. Серйозні ПР реєстрували до кінця подальшого спостереження.

Таблиця 1.5. Перехресна табуляція результатів дослідження BEAT-TB та WHO

Результати дослідження BEAT-TB	Результати WHO на через 76 тижні				
	Стійкий успіх лікування	Невдача лікування або рецидив	Смерть	ВПС	Усього
Сприятливі^a	346				346
Несприятливі^a		31	20	6	57
Під час лікування			11		
Смерть					
ВПС під час лікування				6	
Невдача лікування (відсутність конверсії посіву або рецидиву)		17			
Після лікування					
Смерть			9		
Рецидив		14			
Усього	346	31	20 ^b	6	402

ВПС — втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; ТБ — туберкульоз; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я.

^a Негативний результат посіву на 76-му тижні або вилікування наприкінці лікування, негативний результат на момент останнього обстеження без симптомів ТБ.

^b Три учасники зазнали невдачі в лікуванні і згодом померли.

Пороги прийняття рішень

Ця рекомендація була розроблена з використанням нового методу визначення величини впливу на здоров'я. Підхід триангуляції було використано для розробки порогів прийняття рішень (ППР) щодо конкретного результату для оцінки величини впливу для таких наслідків для здоров'я: смерть, стійкий успіх лікування, невдача лікування або рецидив, ВПС, ПР та посилення лікарської стійкості. Члени ГРН визначили ці результати критично важливими або важливими для прийняття рішень на основі опитування щодо визначення пріоритетів з використанням підходу GRADE. Опитування включало дескриптори результатів для здоров'я, які були попередньо розроблені для кожного з них, щоб полегшити розуміння результатів членами ГРН під час прийняття рішень.

Спочатку ГРН проаналізувала судження щодо величини впливу на здоров'я, зроблені іншими ГРН для попередніх настанов ВООЗ щодо МЛС-ТБ (3, 14), щоб визначити приблизні діапазони величини впливу, які група вважала тривіальними, малими, помірними або великими. Потім члени групи визначили систематичний огляд, який би допоміг обґрунтувати запропоновані значення корисності для здоров'я для стану здоров'я, пов'язаного з наявністю ЛС-ТБ та успіхом лікування (за повідомленнями, близько 0,5 та 0,9, відповідно) (46). Для інших результатів (невдача лікування, ВПС, посилення лікарської стійкості та ПР) було використано значення корисності для здоров'я 0,5, враховуючи, що вони будуть подібними до стану здоров'я при ЛС-ТБ, а також для узгодження з попередніми оцінками, зробленими в інших настановах з питань ТБ.

Потім група використала емпіричні дані дослідження GRADE THRESHOLD (47) для розрахунку запропонованих порогових значень абсолютного ефекту для результатів для здоров'я, скоригованих на корисність. Розраховані порогові значення були такими (48):

- смерть (корисність для здоров'я: 0):
 - незначний ефект або відсутність ефекту: На ≤ 14 менше або більше смертей на 1000 осіб;
 - малий ефект: На 15-32 менше або більше смертей на 1000 осіб;
 - помірний ефект: На 33-63 менше або більше смертей на 1000 осіб;
 - великий ефект: На ≥ 64 менше або більше смертей на 1000 осіб;
- стійкий успіх лікування (корисність для здоров'я: 0,9):
 - незначний ефект або відсутність ефекту: На ≤ 15 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
 - малий ефект: На 16-35 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
 - помірний ефект: На 36-68 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
 - великий ефект: На ≥ 69 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
- невдача лікування або рецидив, ВПС, ПР та посилення (набуття) лікарської стійкості (усі — з корисністю для здоров'я 0,5):
 - незначний ефект або відсутність ефекту: На ≤ 30 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб;
 - малий ефект: На 31-59 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб;
 - помірний ефект: На 60-119 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб; і
 - великий ефект: На ≥ 120 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб.

Ці запропоновані порогові значення (які, за припущенням, будуть спостерігатися протягом усього періоду подальшого спостереження в дослідженнях) загалом відповідали судженням, викладеним у попередніх настановах ВООЗ щодо МЛС-ТБ (3).

Нарешті, в рамках підготовки до засідання ГРН, на якому мали бути сформульовані рекомендації, було проведено онлайн-опитування серед членів групи з метою отримання їхніх відгуків щодо запропонованих ППР. В опитуванні учасників просили погодитися із запропонованими пороговими значеннями або не погодитися і запропонувати альтернативні порогові значення на основі їхнього експертного досвіду. Узгоджені порогові значення були ще раз переглянуті на початку засідання ГРН, і група вирішила використовувати ці порогові значення для обґрунтування своїх суджень про величину впливу на здоров'я в рамках системи EtD GRADE. Для візуального представлення абсолютних ефектів і 95% довірчих інтервалів (ДІ), отриманих на основі наукових даних відповідного дослідження, були створені рисунки, що відображають ППР для кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення і прийняття рішень ГРН щодо того, чи були ефекти для здоров'я незначними, малими, помірними або великими, а також для оцінки рівня неточності оцінок (рис. А1.3). Ті ж самі порогові значення були використані для обґрунтування суджень групи щодо неточності, відповідно до рекомендацій GRADE щодо прийняття рішень (49).

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Результати серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до хінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), які отримували схему BDLLfxC, порівнювали з результатами серед пацієнтів, які отримували СЛ (9-12-місячні) цілковито пероральні схеми з лінезолідом для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ; 18-20-місячні цілковито пероральні схеми для пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ).

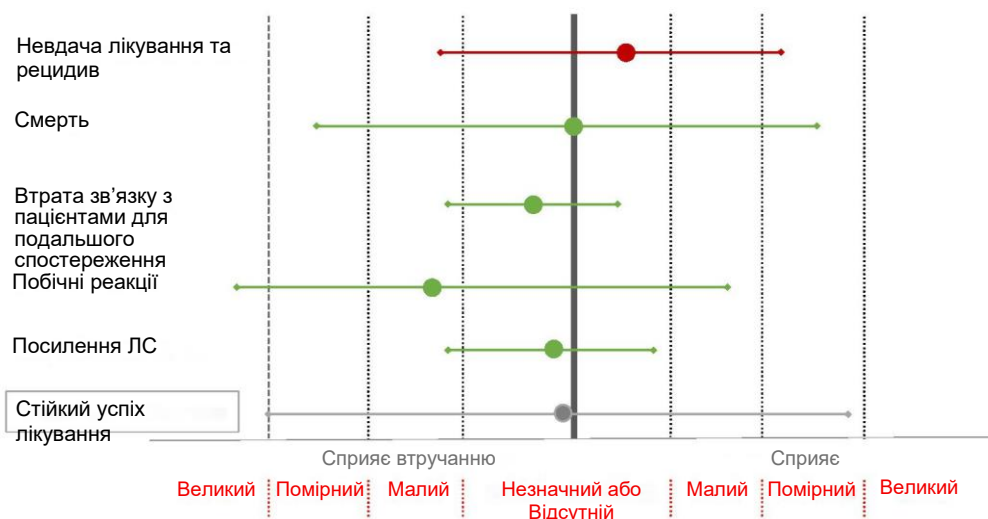
Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему BPaLM ($n=202$), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані у дослідженні BEAT-TB ($n=200$), мали:

- вищий рівень невдач або рецидивів: 8,4% проти 7,0%; PP=на 14 більше на 1000, 95% ДІ: від на 38 менше до на 66 більше на 1000)
- нижчий рівень смертності: 5,0% проти 5,0%; PP=на 0,5 менше на 1000 (95% ДІ: від на 43 менше до на 42 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 1,0% проти 2,0%; PP=на 10 менше на 1000 (95% ДІ: від на 34 менше до на 14 більше на 1000);
- нижчий рівень ПР 3-5 ступенів: 34% проти 38%; PP=на 38 менше на 1000 (95% ДІ: від на 132 менше до на 55 більше на 1000); і
- нижчі рівні посилення стійкості: 2,5% проти 3,0%; PP=на 5 менше на 1000 (95% ДІ: від на 37 менше до на 27 більше на 1000).

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Тривалість схеми втручання становить 24 тижні (5,5 місяця), тому тривалість лікування скорочується порівняно з контрольною групою на 3-18 місяців. Точна величина скорочення часу на лікування залежить від конкретної схеми порівняння, яка включає коротші (9-12 місяців) і довші (18-24 місяці) схеми. Кількість таблеток, що приймаються, при застосуванні основної схеми лікування є нижчою, ніж при застосуванні схем порівняння. Точна величина зниження кількості таблеток, що приймаються, залежить від конкретної схеми порівняння.

Група ГРН визнала переваги BDLLfxC неістотними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ. Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, насамперед через неточність оцінок ефекту. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BDLLfxC.

Рис. 1.1. Візуальне зображення абсолютних ефектів відносно порогів прийняття рішень, що використовуються ГРН



Примітка: Розміщення точкових оцінок та ДІ є орієнтовним і призначене лише для ілюстрації; точні цифри доступні в профілях доказів GRADE. Як зазначено вище в розділах, присвячених бажаним і небажаним ефектам, порогові прийняття рішень для деяких результатів різняться, і тому для осі x використовуються лише описові позначення (незначний, малий, помірний або великий), а не числові значення.

Резюме інших доказових даних

Необхідні ресурси та економічна ефективність

Додаткові дані, розглянуті ГРН, що стосуються цих запитань PICO, включали оцінку вартості схем лікування, надану GDF Партнерства «Покласти край ТБ», на основі цін на препарати, включених до онлайн-каталогу GDF (50) станом на 20 червня 2024 року.

Таблиця 1.6. Орієнтовна вартість схем лікування

	Схема лікування	Орієнтовна вартість схеми лікування (у дол. США)
Схеми в дослідженні BEAT-TB	6BDLLfx (FQ-Ч)	1374
	6BDLC (FQ-C)	1460
	6BDLLfxC (FQ — невідомо)	1479
Рекомендовані ВООЗ схеми	9-місячна схема	418
	9-місячна схема (з Lzd)	396
	Триваліша схема (18B ₆ LLC)	632

BDLLfx — бедаквілін, деламанід, лінезолід і левофлоксацин; FQ — фторхінолони; FQ-C — стійкі до FQ; FQ-Ч — чутливі до FQ; Lzd — лінезолід; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я.

ГРН також розглянула наведений нижче приклад витрат у конкретній країні (як витрат пацієнта, так і витрат системи охорони здоров'я) за 3-місячний період (за винятком витрат на ліки) на основі модельного аналізу, проведеного Ruckman et al. (2024) (51). Витрати можуть варіюватися залежно від складу використовуваної схеми лікування.

Таблиця 1.7. Витрати пацієнта та системи охорони здоров'я

Риф-ТБ			
Витрати за 3 місяці (дол. США)			
Країна	Пацієнт	Система охорони здоров'я	Усього
Індія	384	87	471
Філіппіни	774	234	1008
ПАР	342	642	984

Риф-ТБ — рифампіцин-стійкий ТБ; ТБ — туберкульоз.

ГРН зазначила, що економічна доступність залежить від країни (та наявних ресурсів), відмінностей у системі охорони здоров'я та популяції, для якої буде застосовуватися схема лікування; відповідно, ГРН вважає, що витрати варіюватимуться від помірних до значних.

Ціна деламаніду є одним з основних факторів, що впливають на вартість схеми BDLLfxC. Цей препарат використовується не за призначенням, а отже, ціни можуть знизитися з розробкою генериків. Було підкреслено, що довша тривалість лікування пов'язана з певними витратами (особливо для пацієнтів та їхніх родин, а також для системи охорони здоров'я) — деякі оцінки були доступні і обговорювалися групою. Врахування цих витрат разом з цінами на препарати може зменшити деякі з підвищених витрат для системи охорони здоров'я і призвести до економії коштів з точки зору пацієнта. Однак країни, які прагнуть впровадити певну схему лікування, зазвичай зосереджуються на вартості препаратів. Доказів економічної ефективності не було отримано.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та здійсненність

При розгляді впливу на рівність у сфері охорони здоров'я ГРН визнала, що тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливають на пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

ГРН підкреслила, що рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, підвищиться для певних груп населення, які матимуть доступ до скороченої схеми лікування та включених до неї препаратів (наприклад, вагітні жінки та діти, а також, можливо, інші групи). З іншого боку, певні групи населення можуть бути не в змозі дозволити собі таку схему лікування, і можуть бути відмінності у впливі на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я між країнами через різницю в доступності препаратів.

Попри те що ГРН не змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб зробити висновок про те, що використання схеми BDLLfxC, ймовірно, матиме переваги через її меншу складність та меншу тривалість. Група дійшла висновку, що використання схеми BDLLfxC, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Розглядаючи прийнятність втручання, ГРН визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. ГРН визнала такі аспекти критичними з погляду прийнятності: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН підкреслила, що деламанід передбачає застосування препарату двічі на день у цій схемі, що може вплинути на його переносимість. ГРН визнала, що схема BDLLfxC, ймовірно, буде прийнятною.

ГРН розглянула такі аспекти, які можуть вплинути на здійсненність (тобто стати потенційними перешкодами для впровадження): регуляторне схвалення препаратів у схемі, вимоги до моніторингу безпеки лікарських засобів та вимоги до ТМЧ.

BEAT-TB було дослідженням ефективності в умовах реальної клінічної практики. Подібні схеми лікування були представлені в інших дослідженнях у різних країнах, що підвищує ймовірність того, що впровадження схеми BDLLfxC можливе в умовах, відмінних від тих, в яких проводилося це дослідження в ПАР.

Схвалення регуляторних органів впливає на доступність і можливість впровадження схеми; крім того, альтернативні схеми не завжди доступні. Доступ до деяких препаратів ускладнюється через відмінності в реєстрації препаратів. Наприклад, у США деламанід не має реєстраційного посвідчення Управління США з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (FDA), він доступний лише в рамках обмежень механізму «ліки зі співчуття» (compassionate use).

Кільком пацієнтам з низьким рівнем гемоглобіну в дослідженні BEAT-TB було зроблено переливання крові перед початком лікування; потреба в цьому може бути обмежувальним фактором у деяких випадках для пацієнтів з низьким рівнем гемоглобіну.

Однак, враховуючи меншу тривалість, складність і пов'язане з цим менше робоче навантаження, ГРН визнала, що впровадження, ймовірно, здійсненне.

Висновок

Схема BDLLfxC пропонується замість нині рекомендованих 9-місячних або триваліших схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.

Доказові дані для рекомендацій: міркування

На основі рішень, прийнятих під час огляду, та комбінації оцінок, описаних вище, нова рекомендація полягає у використанні схеми BDLLfxC, а не 9-місячних або триваліших (18-місячних) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. Схема BDLLfxC призначена для застосування у звичайних програмних умовах, які включають вагітних, жінок, які годують груддю, та дітей віком до

14 років. Однак вартість схеми (зумовлена ціною деламаніду) залишається бар'єром для її широкого впровадження.

Міркування щодо підгруп

Ґрунтуючись на даних досліджень та досвіді експертів, ГРН визначила підгрупи людей, на яких ця рекомендація може вплинути інакше, ніж на більшість; ці підгрупи включали ЛЖВ, дітей, вагітних жінок, жінок, що годують груддю, хворих на позалегеновий ТБ і пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою та стійкістю до фторхінолонів. Було розглянуто нещодавню нову рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф-ТБ у віці до 6 років (30). ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче.

Діти та підлітки

До дослідження було залучено 30 учасників віком 8-17 років з підтвердженим Риф-ТБ, 17 з яких увійшли до контрольної групи, а 13 — до основної групи. Серед них семеро (24%) мали стійкість до FQ. В одного учасника віком 17 років було виявлено стійкість до бедаквіліну та клофазиміну на вихідному рівні, і він був переведений на індивідуальну схему лікування. Було зафіксовано три ПР 3 або 4 ступеня, пов'язані з лінезолідом (по 1 випадку анемії, периферичної нейропатії та неврити зорового нерва). Деламанід було відмінено в одного учасника контрольної групи через побічні реакції з боку нервової системи та психіки.

На додаток до даних дослідження, всі препарати в схемі BDLLfxC застосовувалися у дітей та підлітків, мають добре задокументовані профілі безпеки та ефективності, а також достатню кількість фармакокінетичних та фармакодинамічних даних. Отже, рекомендація схеми BDLLfxC поширюється на дорослих, підлітків і дітей будь-якого віку.

Люди, які живуть з ВІЛ

Всі учасники дослідження BEAT-TB були зобов'язані пройти тест на ВІЛ, але результат тесту та рівень CD4+, а також те, чи отримували вони АРТ на момент рандомізації, не впливали на їхню відповідність критеріям участі у дослідженні. Лікування ВІЛ-інфекції проводилося відповідно до рекомендацій Міністерства охорони здоров'я Південно-Африканської Республіки. АРТ включала або долутегравір, або інгібітор протеази для запобігання взаємодії між препаратами, а нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази були заборонені. У дослідження BEAT-TB було включено 202 ЛЖВ, 105 з яких були рандомізовані в досліджувану групу. Медіана кількості клітин CD4+ у цій групі становила 168 (95% ДІ: 85,0; 299). Не було виявлено суттєвого впливу ВІЛ-статусу на ефективність схеми втручання порівняно з контрольною групою (різниця ризиків 2,1% (95% ДІ: -7,9%, +12,2%). Таким чином, рекомендація щодо схеми BDLLfxC стосується всіх осіб, незалежно від ВІЛ-статусу або ступеня імуносупресії, і виявилася кращою за схему порівняння.

Вагітні жінки та жінки, що годують груддю

Компоненти схеми BDLLfxC застосовувалися під час вагітності у жінок з МЛС/Риф-ТБ. Вагітні жінки могли бути включені в дослідження BEAT-TB у будь-якому триместрі вагітності. Крім того, жінки, які завагітніли під час дослідження, могли продовжувати лікування без будь-яких змін. З 10 вагітних жінок (4 з яких приймали участь у дослідженні) всі вагітності завершилися народженням однієї дитини, одна з яких була передчасною. В однієї жінки в групі досліджуваної стратегії стався рецидив. У цій групі було два тяжких випадки ПР, але жоден з них не був пов'язаний із застосуванням лікарських засобів.

На основі існуючого досвіду застосування препаратів, що входять до складу схеми BDLLfxC, даних дослідження та інших наразі рекомендованих альтернатив, схему BDLLfxC рекомендовано для застосування у вагітних та жінок, які годують груддю.

Позалегеневий ТБ

Пацієнти з ускладненим позалегеневим ТБ із залученням ЦНС, кістково-суглобовими та перикардіальними формами ТБ не були включені в дослідження BEAT-TB. Тому для цієї підгрупи пацієнтів не було можливості провести окремий аналіз. Пацієнтів з неускладненим позалегеневим ТБ включали, якщо у них також був ТБ легень. Отже, рекомендація схеми BDLLfxC поширюється на людей з ТБ легень та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобових або дисемінованих форм ТБ з поліорганичним ураженням.

Запущений ТБ та стійкість до фторхінолонів

Пацієнти з ЛС-ТБ, які мають запущений ТБ, стикаються з більшими проблемами при лікуванні за всіма схемами і мають вищий ризик несприятливого результату та посилення лікарської стійкості. Цей ризик ще більше зростає у тих, хто інфікований збудниками, які мають розширені профілі стійкості, особливо з додатковою стійкістю до фторхінолонів. Такі пацієнти можуть мати дещо гірші результати лікування порівняно з тими, хто не мав пре-ШС-ТБ, і у них може розвинути стійкість до компонентів схеми лікування. У дослідженні BEAT-TB серед пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ результати також виявилися гіршими, ніж у пацієнтів з чутливістю до фторхінолонів. Зменшення частки пацієнтів з успішним результатом лікування було чисельно більшим у групі BDLLfxC, ніж у контрольній групі (14,3% проти 3,3%); однак ця різниця була в межах статистичної невизначеності, і ГРН вирішила, що це не повинно вплинути на рекомендацію або зауваження. Частота набуття стійкості до бедаквіліну була подібною між двома групами (11% у групі BDLLfxC та 9,1% у контрольній групі). Доказів дослідження BEAT-TB недостатньо для остаточних висновків через невелику вибірку, стратифіковану за стійкістю до фторхінолонів, і пов'язану з цим неточність. Проте клініцисти повинні залишатися пильними, уважно стежити за відповіддю на лікування в цій групі пацієнтів і оперативно вживати відповідних заходів (подовження тривалості лікування або зміна схеми).

Міркування щодо впровадження

Високі показники успіху лікування, продемонстровані для схеми BDLLfxC в дослідженні BEAT-TB, та сприятливі результати порівняння з існуючими схемами СЛ, дозволили сформулювати загальну рекомендацію для впровадження в умовах звичайної медичної практики. Зважаючи на те, що ця рекомендація є умовною, необхідно продовжувати операційні дослідження для отримання додаткових знань, які можуть бути використані для коригування та вдосконалення рекомендацій щодо впровадження схеми (8).

Відбір пацієнтів

Відповідність критеріям для застосування схеми BDLLfxC загалом має відповідати критеріям, визначеним у дослідженні BEAT-TB. Після початку лікування пацієнтам необхідно надавати ефективну підтримку для забезпечення прихильності до лікування. Ретельний моніторинг (для виявлення ПР, відповіді на лікування та розвитку лікарської стійкості), а також належне лікування побічних ефектів та запобігання ускладненням від взаємодії між препаратами є вкрай важливими.

Тестування медикаментозної чутливості

Необхідно зібрати повний анамнез попереднього контакту з компонентами схеми лікування та результатів попередніх епізодів ТБ. Попередня втрата зв'язку з пацієнтом під час лікування бедаквіліном, особливо якщо результат посіву все ще позитивний, збільшує ризик розвитку стійкості до бедаквіліну (52).

Наполегливо рекомендується проводити ТМЧ до FQ, хоча це не повинно ставати причиною відкладання початку лікування за схемою BDLLfxC. Якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість до FQ, прийом клофазиміну слід припинити, після чого можна продовжити BDLLfx. Якщо результати ТМЧ підтверджують стійкість до FQ, слід відмінити левофлоксацин, після чого можна продовжувати BDLC. Якщо ТМЧ не проводиться або немає можливості його провести, то слід призначати всі п'ять препаратів.

Існує можливість покращити глобальний потенціал для проведення ТМЧ до бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду, враховуючи, що поточні ресурси обмежені, а швидких молекулярних тестів для цих препаратів не існує. Вчасний початок лікування є життєво важливим, особливо для пацієнтів, які не мали попереднього контакту з препаратом; це особливо актуально в країнах з низьким рівнем використання бедаквіліну, що мінімізує ризик передачі стійкості. Особи, які в анамнезі отримували бедаквілін, деламанід (або претоманід) та лінезолід протягом більше ніж одного місяця, повинні мати нещодавні результати ТМЧ, що підтверджують чутливість, перед тим, як розпочати лікування за схемою BDLLfxC. В умовах, коли можна провести ТМЧ до бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду і підтверджено стійкість до будь-якого з цих препаратів, ці схеми не повинні застосовуватися.

Взаємодія між лікарськими засобами

Важливо враховувати взаємодію між препаратами при комбінованому застосуванні препаратів для лікування ТБ і ВІЛ. Бажаними схемами АРТ для спільного застосування BDLLfxC є схеми на основі долутегравіру в комбінації з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ). Слід уникати застосування НІЗТ зидовудину через перехресну токсичність у вигляді мієлосупресії. Не-НІЗТ (ефавіренц) протипоказаний з бедаквіліном. Щодо нових препаратів слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування.

Інші міркування

Не було виключень на основі ІМТ. У 85 (42%) пацієнтів, рандомізованих у групу BDLLfxC, ІМТ був нижчим за 18,5 г/м². Не було виявлено суттєвого впливу низького ІМТ на ефективність схеми BDLLfxC порівняно з контролем (PP -4,1% (95% ДІ: -16,5%, 8,3%), але докази є надто непевними, щоб зробити конкретні висновки.

У дослідженні BEAT-TB пацієнти з тяжкою анемією (гемоглобін <8 г/дл) могли отримати переливання крові перед початком лікування в обох групах. Якщо рівень гемоглобіну пацієнта відновлювався до рівня вище 8 г/дл, він міг бути включений у дослідження. У програмних умовах, якщо переливання крові неможливе або вважається занадто ризикованим, лікуючий лікар повинен зважити співвідношення користь/ризик початку лікування схемою BDLLfxC, що включає лінезолід, порівняно з 9-місячною схемою лікування, яка не включає лінезолід, або довшою індивідуальною схемою лікування, яка не включає лінезолід.

Деякі групи пацієнтів не були включені в дослідження BEAT-TB, наприклад, пацієнти з показниками печінкових ферментів, що в три або більше разів перевищують верхню межу норми, пацієнти зі скоригованим за формулою Фредеричія інтервал QT (QTcF) понад 480 мс або з поточною периферичною нейропатією 3-4 ступенів тяжкості. Ці групи пацієнтів можуть отримувати лікування тільки в тому разі, якщо лікар вважає це кращим варіантом, попри ці протипоказання та за можливості належного моніторингу.

Склад схеми, дозування препаратів, що входять до неї, і кратність

Частота застосування повинна становити 7 днів на тиждень. Схема BDLLfxC включає бедаквілін, деламанід та лінезолід з левофлоксацином та/або клофазиміном протягом усього курсу лікування, залежно від чутливості до хінолонів. Деламанід призначали двічі на день протягом 8 тижнів, а потім щодня протягом 16 тижнів.

Схеми дозування бедаквіліну

У дослідженні BEAT-TB використовувалася стратегія дозування: щоденна навантажувальна доза 400 мг протягом 2 тижнів, потім по 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів. Як альтернативу можна використовувати щоденну стратегію дозування (тобто щоденну навантажувальну дозу 200 мг) протягом перших 2 місяців, а потім продовжувати прийом щоденно по 100 мг протягом наступних 4 місяців.

Дозування лінезоліду

Для дорослих призначена доза лінезоліду становила 600 мг протягом усього курсу лікування, без будь-якого планового зниження дози. Ці пацієнти продовжували лікування за схемою BDLfx або BDLfxC. Клініцисти оцінювали відповідь на лікування, і в разі, якщо вони визначали, що відповідь була задовільною, пацієнтам дозволяли продовжувати лікування за схемою.

Тривалість схеми, зміни та продовження

Лікування може бути продовжено до дев'яти місяців, якщо конверсія посіву не була стійкою до 16-го тижня. У дослідженні BEAT-TB схема лікування була продовжена трьома пацієнтами через пізню конверсію посіву. Необхідно докласти всіх можливих зусиль для підтримки пацієнта та контролю ПР, щоб забезпечити безперервне лікування та прийом усіх препаратів, передбачених схемою; однак, якщо пацієнт не переносить препарат, його слід відмінити.

Лінезолід є основною причиною більшості ПР. Якщо лікар визначає, що пацієнт має добру відповідь на лікування і що продовження терапії лінезолідом не буде в найкращих інтересах пацієнта, може відбутися остаточна відміна лінезоліду.

З досліджуваних пацієнтів 159 (78,7%) завершили весь 6-місячний курс BDLLfxC без перерв. У вісімнадцяти пацієнтів лікування лінезолідом було остаточне припинено через виникнення ПР: у трьох пацієнтів виникла анемія, у шести — неврит зорового нерва і у дев'яти — периферична нейропатія. Найраніший термін відміни лінезоліду становив 6 тижнів, а найпізніший — 22 тижні. Схема BDLLfxC вивчалася як стандартизований курс лікування. Тому не рекомендується змінювати схему лікування шляхом дострокової відміни або заміни будь-якого компонента препарату, за винятком побічних реакцій, пов'язаних з лінезолідом, оскільки це може призвести до інших (і, можливо, гірших) результатів лікування.

Пропущені дози та переносимість перерв у лікуванні

Застосування лінезоліду може бути призупинено або припинено, але інші препарати слід застосовувати протягом усього курсу лікування. В ідеалі слід уникати пропусків доз препаратів через побічні реакції або недотримання схеми лікування. Якщо пропущено дози всіх препаратів, будь-яку послідовну перерву в прийомі тривалістю 7 днів або більше, але менше одного місяця, слід компенсувати шляхом подовження тривалості лікування (на кількість пропущених доз).

2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем

Рекомендація 2.1 9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ

№ Рекомендація

- 2.1** ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

1. 9-місячна цілковито пероральна схема включає бедаквілін (використовується протягом 6 місяців) в комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (високі дози), піразинамідом і клофазиміном (протягом 4 місяців, з можливістю продовження до 6 місяців, якщо у пацієнта залишається позитивний мазок мокротиння після закінчення 4 місяців), з подальшим лікуванням левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном, етамбутолом і піразинамідом (протягом 5 місяців). Етіонамід можна замінити на 2 місяці лінезоліду (600 мг/добу).
2. У вагітних жінок можна використовувати 9-місячну схему з лінезолідом замість етіонаміду, на відміну від схеми з етіонамідом.
3. Ця рекомендація застосовується до:
 - a. людей з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів;
 - b. пацієнтів без запущеної ТБ-хвороби³² та без важкого позалегенового ТБ³³
 - c. пацієнтів, які отримували бедаквілін, фторхінолони, етіонамід, лінезолід та клофазимін менш ніж 1 місяць; при тривалості впливу більше 1 місяця ці пацієнти можуть отримувати цю схему, якщо виключена стійкість до конкретних лікарських засобів під час такого впливу;
 - d. усі пацієнти незалежно від ВІЛ-статусу;
 - e. дітей (і пацієнтів інших вікових груп), які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Обґрунтування

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на доказах та міркуваннях, докладно описаних у наступних двох підрозділах. 9-місячні схеми можуть використовуватись у пацієнтів, які не відповідають критеріям застосування коротших 6-місячних схем; крім того, вони є кращим варіантом лікування в порівнянні з тривалішими схемами. Намір визначити відносно коротшу тривалість лікування для пацієнтів з формами ЛС-ТБ або інші критерії прийнятності, несумісні з 6-місячною схемою, призвели до проведення оцінювань, наведених у цьому розділі.

Якщо коротко, то були проведені дві оцінювання: по-перше, порівняння результатів 9-місячної схеми, що включає лінезолід протягом 2 місяців, й ідентичної схеми, що включає етіонамід протягом 4 місяців; і, по-друге, порівняння результатів 9-місячної схеми, що включає лінезолід, з тривалішими схемами, які були розроблені індивідуально, але включали як бедаквілін, так і лінезолід разом з іншими лікарськими засобами відповідно до рекомендацій ВООЗ. Дані щодо більшості 9-місячних схем лікування були отримані в програмних умовах у ПАР.

Перше оцінювання показало подібні рівні успіху лікування (64% проти 66%), невдачі лікування або рецидиву (1,1% проти 1,4%), смертності (20% проти 21%), втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%) та посилення лікарської стійкості (0,6% проти 0%). ПР були відзначені у 5% учасників, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом; проте порівняння провести було неможливо, оскільки даних про учасників, які отримували 9-місячну схему з етіонамідом, були відсутні. Друге оцінювання 9-місячної схеми в порівнянні з тривалішими схемами також показало нижчий рівень успіху лікування (64% проти 74%), невдачі лікування або рецидиву (1% проти 3%) або посилення лікарської стійкості (1% проти 2%) та вищі рівні смертності

³² Запущений (або прогресивний) туберкульоз легень: Наявність двобічного кавернозного ураження чи великого ушкодження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК). У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається наявністю каверн або двобічного ураження на РОГК.

³³ Тяжкий позалегеновий ТБ визначається як наявність міліарного ТБ, ТБ менінгіту, кістково-суглобового або перикардіального ТБ. У дітей віком до 15 років до тяжких належать позалегенові форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольоване утворення середостіння без компресії).

(20% проти 11%) або втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%). ПР були відзначені у 5% учасників, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом, та в учасників, які отримували триваліші схеми.

На підставі комбінованого огляду цих двох оцінювань було вирішено, що 9-місячна схема з лінезолідом може бути рекомендована як альтернатива 9-місячній схемі з етіонамідом, і що обидві схеми можуть використовуватися замість триваліших (18-місячних) схем у відповідних пацієнтів. Ці оцінювання були виконані на тлі попереднього оцінювання на засіданні ГРН у 2019 році, в результаті якого було винесено умовну рекомендацію щодо використання 9-місячної цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін (29). Набори даних обидвох 9-місячних схем систематично не включали пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою та тяжкими формами позалегенового ТБ; ця рекомендація не поширюється на ці групи пацієнтів.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних, зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації. Додаткові відомості про доказові дані наявні у додатках, які містять зведені таблиці доказових даних GRADE та таблиці EtD GRADE (додаток 5).

Запитання PICO

Наведене нижче запитання PICO використовувалося для оцінювання доказових даних у 2019 р., що призвело до умовної рекомендації щодо використання цілковито пероральної 9-місячної схеми, що містить бедаквілін:

Запитання PICO 2–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019): Чи покращує результати безпеки лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ 9–12-місячною цілковито пероральною схемою, що включає бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ?

Наступне запитання PICO (розділене на два додаткові запитання PICO через різні схеми порівняння) визначало аналіз та оцінювання та в кінцевому підсумку призвело до формування зведеної рекомендації:

Запитання PICO 1–2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022): Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що містить не менше ніж 3 препарати групи А³⁴, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів?

Розглянуті дані та дослідження

У 2019 році для оновлення настанови ВООЗ Міністерство охорони здоров'я ПАР надало ВООЗ доступ до програмних даних про безін'єкційні схеми лікування, які використовувалися в ПАР з 2017 року, відколи більшість відповідних пацієнтів отримували коротші схеми, в яких бедаквілін замінив ін'єкційний препарат (53). У серпні 2019 року ВООЗ оприлюднила публічний заклик для отримання ІДП щодо використання коротших цілковито пероральних схем тривалістю 9-12 місяців (54), але цей заклик не дав додаткових доказових даних щодо застосування таких схем. Отже, проведений у 2019 році огляд доказових даних щодо безін'єкційних схем лікування ґрунтувався переважно на програмних даних з ПАР, зареєстрованих в Електронному реєстрі лікарсько-стійкого туберкульозу (EDRWeb). Вторинний порівняльний аналіз був проведений за допомогою ІДП, щоб збалансувати припущення та адекватність даних та доповнити узагальненість результатів, зокрема, застосовність до глобальної популяції. ІДП, що використовується в той час, були глобальним набором даних про окремих пацієнтів, які пройшли лікування МЛС/Риф-ТБ; станом на листопад 2019 року він містив 13273 медичні картки із 55 досліджень або центрів у 38 країнах. Огляди доказових даних були зосереджені на ефективності стандартизованих коротших схем, в яких ін'єкційний препарат був замінений бедаквіліном у комбінації з левофлоксацином (або моксифлоксацином), клофазіміном та високими дозами ізоніазиду, етамбутолу, піразинамиду та етіонамиду. Пацієнти, які отримували цю схему, не

³⁴ Три препарати, включені до групи А, що використовуються для класифікації препаратів другого ряду, — це бедаквілін, фторхінолони та лінезолід.

отримували ін'єкційних препаратів, а також не застосовували циклосерин, теризидон, парааміносаліцилову кислоту, даламанід або лінезолід. Згідно з клінічною настановою, випущеною Міністерством охорони здоров'я ПАР, на момент впровадження схеми пацієнтам не призначали цілковито пероральну коротшу схему, якщо в них було поширене захворювання, тяжкий позалегеновий ТБ, стійкість до фторхінолонів, попередній вплив лікування другого ряду тривалість менш ніж 1 місяць або генотипічне ТМЧ, що показує мутації як у гені *inhA*, і в гені *katG*.

У червні 2021 році ВООЗ виступила з публічним закликком (55) до збору ІДП щодо лікування ЛС-ТБ. Запит індивідуальних даних про пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ (включаючи МЛС/Риф-ТБ, МЛС/Риф-ТБ з додатковою стійкістю до протитуберкульозних препаратів другого ряду, а також пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ або ШЛС-ТБ) включав такі особливості:

- використання модифікованих коротших (<12 місяців) цілковито пероральних схем з використанням щонайменше бедаквіліну та лінезоліду;
- використання рекомендованої ВООЗ коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін (9-11 місяців) у такій комбінації: 4 або 6 місяців бедаквіліну (використовується не менше 6 місяців), левофлоксацину (або моксифлоксацину), клофазиміну, піразинаміду, етіонаміду, етамбутолу та високих дозах ізоніазиду, а потім 5 місяців левофлоксацину (або моксифлоксаміноду); і
- використання рекомендованої ВООЗ тривалішої пероральної схеми лікування, що містить щонайменше бедаквілін і лінезолід.

Міністерство охорони здоров'я ПАР надало ВООЗ програмні дані за період з 2018 до 2019 року про використання 9-місячної схеми, в якій етіонамід був замінений лінезолідом. Декілька національних програм, які надали ВООЗ ІДП щодо використання триваліших схем відповідно до рекомендацій ВООЗ, перераховано у вступі (див. розділ «Обсяг оновлення у 2022 році та наявні доказові дані»).

І знову в 2021 році огляд доказових даних ґрунтувався на програмних даних з ПАР про результати лікування пацієнтів, які отримували 9-місячну схему (або з етіонамід, або з лінезолідом), зареєстрованих в EDRWeb. Обидва набори даних з ПАР (2017 та 2018-2019 рр.) з 9-місячними схемами лікування систематично не включали пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою (великі двобічні кавітації легень), тяжкими формами позалегенового ТБ (менінгоенцефаліт, кістково-суглобовий ТБ, перикардіальний випіт), стійкістю до фторхінолонів, попереднім лікуванням другого ряду протягом більше ніж 1 місяця або якщо генотипічне ТМЧ свідчить про мутації в генах *inhA* та *katG*. Крім того, було проведено порівняльний аналіз з використанням ІДП 2021 року, який був складений для огляду та аналізу в межах підготовки до засідання ГРН 2022 року; ці ІДП стосувалися окремих пацієнтів, які лікувалися від МЛС/Риф-ТБ. Огляд доказових даних був зосереджений на ефективності стандартизованої коротшої схеми, в якій ін'єкційний препарат був замінений на бедаквілін (застосовуваний протягом 6 місяців) у комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (високі дози), піразинамідом і клофазиміном протягом 4 місяців (з можливістю продовження до 6 місяців, якщо в пацієнта залишався позитивний результат мазка мокротиння за 4 місяці), потім 5 місяців лікування левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном, етамбутолом та піразинамідом. Схеми порівняння, що використовуються, включали майже ідентичну схему, в якій етіонамід був замінений 2-місячним курсом лінезоліду (600 мг один раз на добу), і набір триваліших схем, розроблених на основі рекомендацій ВООЗ 2020 року.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Для порівняння між набором даних або когортами результати були представлені як нескориговані ВР та сВР; останні були розраховані з використанням логарифмічно-біноміальної узагальненої лінійної регресії (біноміальний розподіл помилок із функцією логіт-зв'язку). Спотворювальні чинники були скориговані для використання вагового коефіцієнта схильності зворотної ймовірності. Жодних проблем конвергенції з логарифмічною моделлю не виникло. Якщо частота результатів була близька до межі (<5 позитивних або негативних випадків), сВР не розраховувалися і представлялися лише нескориговані ВР. Для результатів, у яких кількість вихідних подій дорівнювала нулю, розраховувався нескоректований РР. Для нескоригованих РР або ВР були розраховані ДІ з використанням методу оцінки. Ці підходи застосовувалися, коли одна група рандомізованого дослідження порівнювалася із зовнішньою

групою пацієнтів, а також у рандомізованих дослідженнях, у яких проводився аналіз підгруп (зокрема щодо статусу стійкості до фторхінолонів). Вибір коваріатів для розрахунку показників схильності ґрунтувався на наявності даних та клінічних знаннях. Коваріати, що розглядаються для включення в аналіз показників схильності, охоплювали вік, стать, вихідний результат мазка, ВІЛ-статус (включаючи статус АРТ), попереднє лікування (зокрема, чи була попередня інфекція лікарсько-стійкою), індекс маси тіла, статус куріння, діагноз діабету, кавітація на вихідному рівні, місце захворювання та наявність двобічного захворювання. Для розрахунку cVR використовувалося метод множинних підстановок за допомогою ланцюгових рівнянь з використанням підходу оцінки схильності «всередині» для обліку відсутніх даних у потенційних спотворювальних чинниках, коли частка пропущених значень для спотворювального чинника становила менш ніж 45%.

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Запитання PICO 1–2019

Первинний аналіз, проведений у 2019 році з використанням програмних даних з ПАР, показав, що використання коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ було пов'язано з:

- вищими показниками успіху лікування (73% для цілковито пероральних схем у порівнянні з 60% для стандартизованих коротких схем лікування, скориговане відношення шансів [сВШ] для успіху в порівнянні з невдачею чи рецидивом: 2,1, 95% ДІ: 1,1-4,0; сВШ для успіху в порівнянні зі смертю: 1,6; 95 % ДІ: 1,2-2,1; сВШ для успіху в порівнянні з невдачею, рецидивом або смертю: 1,7, 95% ДІ: 1,3-2,2; сВШ для успіху в порівнянні з усіма несприятливими наслідками: 1,9, 95% ДІ: 1,6-2,4); і
- меншою втратою зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, ніж при стандартизованій коротшій схемі, в якій використовувався ін'єкційний препарат (сВШ для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження в порівнянні з іншими результатами: 0,5, 95% ДІ: 0,4-0,7).

Подібний ефект для підгруп пацієнтів із позитивним результатом кислотостійких бацил (КСБ) в мокротинні та ЛЖВ та ВІЛ-негативних пацієнтів спостерігався при використанні коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін.

Аналіз також показав, що при порівнянні коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, з тривалішою безін'єкційною схемою, що містить бедаквілін, не було виявлено помітних відмінностей у спостережених результатах. Однак було відзначено відносно скромні сприятливі ефекти щодо втручання; зокрема, успіх лікування в порівнянні з невдачею чи рецидивом (сВШ: 3,9, 95% ДІ: 1,7-9,1); успішність та усі несприятливі результати (сВШ: 1,6; 95 % ДІ: 1,2-2,2) та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (сВШ: 0,5, 95% ДІ: 0,4-0,8), все на користь використання цілковито пероральної коротшої схеми. Подальший аналіз підгруп показав стійкі відмінності в результатах лікування, які спостерігалися при первинному аналізі серед підгруп, зокрема серед пацієнтів з позитивним мазком на КСБ та в ЛЖВ, які отримують АРТ; проте відмінності в результатах лікування при цілковито пероральній коротшій і тривалішій схемах прийому більше не були значущими при розгляді результатів у ВІЛ-негативних осіб, за винятком втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, що була на користь схеми втручання. Додаткове порівняння також продемонструвало ефект коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, в порівнянні з тривалішими схемами без будь-яких нових препаратів. Коротша цілковито пероральна схема показала значно кращі результати за всіма результатами та у всіх підгрупах у цьому порівнянні.

Запитання PICO 1–2022

Для оцінювання, проведеного в межах підготовки до засідання ГРН 2022 року, було розглянуто 8653 медичні картки пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які розпочали лікування від ТБ у будь-який час у період із січня до грудня 2017 р., з яких для аналізу були включені такі: 4244 пацієнти, які отримували коротшу схему, що містить лінезолід (використовувалася в ПАР в 2019 р.) (схема втручання), 880 пацієнтів, які отримували коротшу цілковито пероральну 9-місячну схему, що містить бедаквілін, з етіонамідом (використовувалася в ПАР в 2017 р.) (схема порівняння) та 850 пацієнтів, які отримували триваліші схеми, які включали щонайменше бедаквілін та лінезолід.

Підпитання PICO 1.1

У підпитанні PICO 1.1 порівнювали два обсерваційні дослідження — 9-місячну схему з лінезолідом (використовувалася в ПАР у 2019 р.) (схема втручання) та 9-місячну схему з етіонамідом (використовувалася у ПАР у 2017 р.) (схема порівняння). Обидва набори даних були отримані в програмних умовах в ПАР.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ з чутливістю до фторхінолонів, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом ($n=4244$), в порівнянні з учасниками, які отримували 9-місячну схему лікування етіонамідом ($n=880$), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (64% проти 66%); тобто відносне зменшення на 4% ($сВР=0,96$, 95% ДІ: від 0,91 до 1,01);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (1,1% проти 1,4%); тобто відносне зменшення на 20% ($сВР=0,80$, 95% ДІ: від 0,42 до 1,53);
- вищий рівень смертності (20% проти 21%); тобто відносне збільшення на 3% ($сВР=1,03$, 95% ДІ: від 0,89 до 1,20)³⁵;
- вищі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%); тобто відносне збільшення на 19% ($сВР=1,19$, 95% ДІ: від 0,98 до 1,45); і
- вищі рівні посилення лікарської стійкості (0,6% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 1% ($РР=0,01$, 95% ДІ: від 0,00 до 0,01).

ПР були відзначені у 5% учасників, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом; проте порівняння провести було неможливо, оскільки даних про учасників, які отримували 9-місячну схему з етіонамідом, були відсутні.

ГРН розцінила переваги 9-місячної схеми з лінезолідом як невеликі, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з 9-місячною схемою з етіонамідом. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН дійшла висновку, що баланс впливу на здоров'я не на користь ні 9-місячної схеми з лінезолідом, ні 9-місячної схеми з етіонамідом.

Висновок

У людей з МЛС/Риф-ТБ легень без стійкості до фторхінолонів пропонується використовувати або 9-місячну схему з лінезолідом, або 9-місячну схему з етіонамідом (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Підпитання PICO 1.2

У підпитанні PICO 1.2 порівнювали два набори даних спостережень — 9-місячну схему з лінезолідом (використовувалася в ПАР у 2019 р.) (схема втручання) та цілковито пероральні триваліші схеми, що містять бедаквілін, з набору даних ІДП 2021 року.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ з чутливістю до фторхінолонів, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом ($n=4244$), в порівнянні з учасниками, які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ ($n=850$), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (64% проти 74%); тобто відносне зменшення на 10% ($сВР=0,90$, 95% ДІ: від 0,83 до 0,98);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (1,1% проти 3,4%); тобто відносне зменшення на 71% ($сВР=0,29$, 95% ДІ: від 0,14 до 0,58);
- вищий рівень смертності (20% проти 11%); тобто відносне збільшення на 38% ($сВР=1,38$, 95% ДІ: від 1,00 до 1,91);
- вищі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%); тобто відносне збільшення на 33% ($сВР=1,33$, 95% ДІ: від 0,97 до 1,81);

³⁵ Зауважте, що в той час як нескориговані оцінки ефекту вказують на невелике зниження рівня смертності, скориговані оцінки ефекту вказують на невелике підвищення рівня смертності.

- аналогічні рівні ПР (5,0% проти 4,7%) (сВР=1,00, 95% ДІ: від 0,59 до 1,69); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0,6% проти 1,4%); тобто відносне зменшення на 73% (сВР=0,27, 95% ДІ: від 0,12 до 0,61).

Група ГРН оцінила як переваги 9-місячної схеми лікування лінезолідом, так і несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього ГРН дійшла висновку, що баланс впливу на здоров'я не на користь ні 9-місячної схеми з лінезолідом, ні триваліших схем. ГРН дійшла висновку, що, хоча баланс ефектів не на користь схеми втручання або схеми порівняння, кілька інших критеріїв у таблицях доказів для прийняття рішень GRADE (наприклад, ресурси, прийнятність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я та здійсненість) були на користь 9-місячної схеми.

Висновок

У людей з МЛС/Риф-ТБ легень без стійкості до фторхінолонів пропонується використовувати або 9-місячну схему з лінезолідом, або триваліші (18-місячні) схеми (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Резюме інших доказових даних

Під час оцінювання підпитання PICO 1.1 група зазначила, що вартість препаратів, що входять до складу схеми, ймовірно, є подібною, оскільки обидві схеми мають однакову тривалість й містять ті самі лікарські засоби, за винятком одного — лінезоліду замість етіонаміду. Тривалість застосування лінезоліду становить 2 місяці в порівнянні з 4 місяцями для етіонаміду. На підставі цін GDF (50) різниця у вартості була незначною (2 місяці прийому лінезоліду в дозі 600 мг/добу — 21 долар США та 4 місяці етіонаміду по 450 мг/добу — 32 долари США).

Витрати на охорону здоров'я також, ймовірно, є подібними, оскільки обидві схеми мають однакову тривалість і містять ті самі лікарські засоби, за винятком одного — лінезоліду замість етіонаміду.

ГРН також припустила, що немає різниці в потребах проведення ТМЧ. Обидві схеми показані пацієнтам з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів. Цим пацієнтам зазвичай проводять тест на рифампіцин та стійкість до фторхінолонів — для обидвох цих препаратів наявні експрес-тести для ТМЧ. Також може бути корисно провести генотипічне ТМЧ, оскільки мутації в гені *inhA* також надають стійкості до етіонаміду.

Доказові дані для рекомендацій: міркування

У 2022 році до ВООЗ були надані нові дані про програмне впровадження в ПАР, де схема була змінена й тепер включає 2 місяці прийому лінезоліду (600 мг) замість 4 місяців етіонаміду.

На підставі оцінювання вірогідності доказів, проведеного з використанням заздалегідь визначених критеріїв та задокументованого в програмному забезпеченні GRADEpro, вірогідність доказів була оцінена як дуже низька для обидвох порівнянь.

У **таблиці 2.1** наведено порівняння та рішення щодо кожного з підпитань PICO, які були оцінені ГРН для формування зведеної рекомендації (рекомендація 2.1). Основне оцінювання, яке визначило загальне рішення, ґрунтувалося на підпитанні PICO 1.1. Підставою для ухвалення цього рішення посмугували попередній огляд та рекомендації щодо використання 9-місячної схеми лікування етіонамідом, погоджені на засіданні ГРН у листопаді 2019 р. та відображені в рекомендаціях, опублікованих в оновленій настанові з лікування ЛС-ТБ 2020 року (29).

Таблиця 2.1. Запитання PICO та рішення групи ГРН

№	PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело]	Порівняння №	Рішення
2–2019	Чи покращує результати безпеки лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ 9–12-місячною цілковито пероральною схемою, що включає бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ?	МЛС/Риф-ТБ	9-місячна схема з етіонамідом	9-місячна схема із ін'єкційними препаратами; або триваліші схеми	1	Умовно рекомендація за втручання
1–2022	Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи А в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	9-місячна схема з лінезолідом	9-місячна схема з етіонамідом	1.1	Умовно рекомендація або за втручання, або за порівняння
				Триваліші схеми	1.2	Умовно рекомендація або за втручання, або за порівняння

ГРН — Група з розробки настанови; МЛС/Риф-ТБ — ТБ з множинною лікарською стійкістю або

рифампіцин-стійкий ТБ; PICO — Формула PICO (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes); ТБ — туберкульоз; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я.

Підпитання PICO 1.1

ГРН визнала, що під час аналізу група втручання та група порівняння були максимально порівнянними. Проте ГРН вважала за можливе невимірюване спотворення результатів через відсутність систематичного збору інформації про супутні захворювання і рентгенологічні дані через систему EDRWeb, а також методологічні проблеми (наприклад, потенційну систематичну помилку при відборі). Крім перелічених критеріїв відбору, ризик суттєвої систематичної помилки при відборі вважали низьким, враховуючи що ця схема втручання являло собою повний і всеосяжний перехід до загальнонаціонального програмного підходу.

Щодо узагальненості рекомендації, ГРН обговорила питання про те, чи можна порівняти генетичну різноманітність штамів *M. tuberculosis* у ПАР з штамми, присутніх в інших регіонах; група дійшла висновку, що штамми, виявлені в інших регіонах, належно представлені в цій країні. ГРН також розглянула потенційні взаємодії, пов'язані з ВІЛ-статусом та ефектом АРТ, але це не вважалося основним чинником, враховуючи що результати лікування були подібними у ЛЖВ та у ВІЛ-негативних людей. ГРН погодилася з тим, що результати дослідження STREAM Stage 2 — великомасштабного багатостороннього дослідження фази 3, в якому вивчали коротшу цілковито пероральну схему, що містить бедаквілін, нададуть важливу додаткову інформацію про ефективність та безпеку цієї схеми й можуть збільшити вірогідність доказів.

Явним обмеженням, підкресленим ГРН, була відсутність даних про ПР в EDRWeb. Прямих порівняльних даних про ПР не було, оскільки дані про такі реакції систематично не збиралися для 9-місячної схеми лікування етіонамідом. Частота ПР 3-5 ступеня тяжкості становила 5% при 9-місячній схемі лікування лінезолідом. Проте ГРН розглянула потенційні ПР як на етіонамід, так і на лінезолід, з погляду користі та ризику (**таблиця 2.2**).

Таблиця 2.2. Короткий опис ПР, пов'язаних з лінезолідом та етіонамідом

ПР на лінезолід	ПР на етіонамід
• Мієлосупресія (анемія, зниження рівня лейкоцитів або зниження рівня тромбоцитів) • Периферична або оптична нейропатія — ці стани можуть бути незворотними, і в разі їх розвитку потрібно відмінити лінезолід. • Лактоацидоз — пацієнти, у яких на тлі прийому лінезоліду розвивається рецидивна нудота або блювання, незрозумілий ацидоз або низький рівень бікарбонату, повинні негайно пройти медичне обстеження, включаючи аналіз крові на молочну кислоту. • Діарея та нудота	• Шлунково-кишкові порушення та анорексія (інколи непереносима) — симптоми пом'якшуються прийомом їжі або прийомом перед сном. • Гепатотоксичність • Ендокринні ефекти (наприклад, гінекомастія, випадання волосся, акне, імпотенція, порушення менструального циклу та зворотний гіпотиреоз) • Нейротоксичність — пацієнти, які приймають етіонамід, повинні приймати високі дози вітаміну B6.

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Обидві схеми мають однакову тривалість, тому жодна з них не має переваги коротшого лікування, хоча тривалість схеми з лінезолідом коротша, ніж з етіонамідом. Добова кількість таблеток, що приймається, ймовірно, буде трохи меншою для схеми втручання, оскільки лінезолід призначають на 2 місяці в 9-місячній схемі з лінезолідом, а етіонамід на 4 місяці в 9-місячній схемі з етіонамідом.

Зважаючи на ці докази, ГРН дійшла висновку, що 9-місячна схема лікування з лінезолідом може мати незначні сприятливі ефекти, та відзначила дуже низьку вірогідність доказів. Вірогідність доказів була оцінена як «дуже низька» для всіх результатів через потенційну систематичну помилку неправильної класифікації та спотворення (знижений 1 рівень) та серйозної опосередкованості (знижений 1 рівень). Загальна вірогідність зазвичай ґрунтується на найнижчому ступені вірогідності узгоджених критичних результатів; отже, її було оцінено як дуже низьку. ГРН

зазначила, що дані як про схему втручання, так і про схему порівняння були отримані з програмних даних з ПАР, тому, загалом, група пацієнтів та контекст охорони здоров'я були порівнянні. Проте група підкреслила, що між двома порівнюваними когортами або наборами даних існують важливі відмінності, що ускладнює отримання висновків з повною впевненістю.

ГРН дійшла висновку, що, ймовірно, не було важливої невизначеності чи мінливості у тому, наскільки люди оцінюють основні результати. ГРН використовувала наявні дані про вартість препаратів у поєднанні з професійним судженням для оцінки вартості 9-місячної схеми лікування з лінезолідом в порівнянні з 9-місячною схемою лікування з етіонамідом у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, чутливих до фторхінолонів. ГРН припустила, що вартість, як очікується, буде дуже подібною; тобто додаткові витрати чи економія є незначними. ГРН також наголосила на відсутності даних про вартість лікування потенційних довгострокових наслідків нейротоксичності, які можуть бути спричинені використанням лінезоліду, і що ризик вищий, якщо лінезолід використовується протягом тривалішого періоду. ГРН також зазначила, що витрати системи охорони здоров'я та витрати пацієнтів, ймовірно, будуть подібними для схем при використанні в подібній групі пацієнтів та протягом тієї самої тривалості.

ГРН спробувала обговорити економічну ефективність двох схем; проте жодних доказів не було, дві схеми ідентичні за тривалістю та відрізняються лише одним препаратом, що не має суттєво змінити загальну вартість схеми. Подібність двох схем також завадила серйозному обговоренню рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. ГРН визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. ГРН визнала такі аспекти критичними з погляду прийнятності: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН дійшла висновку, що, ймовірно, немає відмінностей у прийнятності між 9-місячною схемою з лінезолідом і 9-місячною схемою з етіонамідом, враховуючи загальну подібність схем, і що 9-місячна схема з лінезолідом, ймовірно, буде прийнятним. ГРН розглянула такі аспекти, які можуть вплинути на здійсненість (тобто стати потенційними перешкодами для впровадження): вимоги до моніторингу безпеки лікарських засобів та ТМЧ. 9-місячна схема з лінезолідом потребуватиме моніторингу токсичності (наприклад, анемії) та ТМЧ.

ГРН дійшла висновку, що баланс бажаних та небажаних наслідків не на користь ні 9-місячної схеми з лінезолідом, ні 9-місячної схеми з етіонамідом у цій групі пацієнтів. Зокрема, ГРН зазначила, що між двома варіантами існує чудовий баланс з погляду користі та ризику, який є невизначеним, враховуючи загальну дуже низьку вірогідність доказів (через потенційну систематичну помилку неправильної класифікації, систематичну помилку спотворення результатів та серйозну опосередкованість). ГРН дійшла висновку, що для більшості інших критеріїв доказів для прийняття рішень (наприклад, ресурси, прийнятність та здійсненість) малоімовірна велика різниця між 9-місячною схемою з лінезолідом та 9-місячною схемою з етіонамідом, тому що єдина різниця між двома схемами — заміна етіонаміду лінезолідом. Загалом ГРН дійшла висновку, що можна використовувати будь-яку схему та що гнучкість використання лінезоліду або етіонаміду допомагає оптимізувати догляд за пацієнтами. Ці міркування також вплинули на погодження ГРН щодо того, що рекомендація є умовною.

Підпитання PICO 1.2

ГРН визнала, що під час аналізу група втручання та група порівняння були максимально порівнянними. ГРН зазначила, що дані про 9-місячну схему були отримані з програмних даних з ПАР, тоді як дані про тривалішу схему були отримані лише в підгрупах пацієнтів від країн та дослідників, які надали дані. ГРН також відзначила суттєву невідповідність між когортами у групі порівняння (за триваліших схем). Загалом, висловлювалися побоювання, що вибіркового характеру даних про триваліші схеми лікування міг призвести до систематичної помилки при порівнянні на користь тривалішої схеми. У результаті виникли серйозні побоювання щодо сумісності даних, що ускладнювало надання впевнених висновків. ГРН також розглянула тривалість і загальну добову кількість таблеток, що приймаються, для схеми втручання та схеми порівняння, які нижчу за 9-місячної схеми й, отже, в цьому перевага в схемі втручання.

З огляду на ці докази та сукупність ефектів 9-місячної схеми з лінезолідом на результати, ГРН дійшла висновку, що 9-місячна схема з лінезолідом може мати помірні сприятливі ефекти і що вона також може мати помірні несприятливі ефекти.

Вірогідність доказів була оцінена як «дуже низька» для всіх результатів через дуже серйозний ризик систематичної помилки (потенційна похибка неправильної класифікації та систематична помилка спотворення), неузгодженості (неузгодженість оцінок ефекту серед 14 груп порівняння) та опосередкованості (дані про схему втручання отримані з однієї країни). Загальна вірогідність зазвичай ґрунтується на найнижчому вірогідності узгоджених критичних результатів; отже, її було оцінено як дуже низьку.

ГРН зазначила, що витрати для людей з МЛС/Риф-ТБ, які отримують 9-місячну схему лікування з лінезолідом, як очікується, будуть нижчими, ніж для триваліших схем (18 місяців або довше), оскільки очікується, що витрати на лікарські засоби, догляд та моніторинг будуть нижчими.

ГРН визнала, що можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливає на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Попри те що ГРН не змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб зробити висновок про те, що використання 9-місячної схеми, ймовірно, матиме переваги через її меншу складність та меншу тривалість. ГРН дійшла висновку, що використання 9-місячної схеми з лінезолідом, ймовірно, підвищить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

ГРН визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами, а такі аспекти критичними щодо прийнятності BPaLM/BPaL: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН дійшла висновку, що 9-місячна схема лікування з лінезолідом, ймовірно, буде прийнятною для основних зацікавлених сторін.

Співвідношення бажаних і небажаних наслідків не було ні на користь використання 9-місячної, ні на користь тривалішої 18-місячної схеми в цій групі пацієнтів. Зокрема, ГРН вважає, що між двома варіантами існує чудовий баланс із погляду користі та ризику, який є невизначеними, враховуючи загальну дуже низьку вірогідність доказів. ГРН дійшла висновку, що, хоча баланс ефектів не на користь схеми втручання або схеми порівняння, кілька інших критеріїв х критеріїв у таблицях доказів для прийняття рішень (наприклад, ресурси, прийнятність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я та здійсненність) були на користь 9-місячної схеми.

Загалом, група дійшла висновку, що будь-яка схема може бути використана у відповідній групі пацієнтів, представлений в аналізі; вони відзначили обмеженішу відповідність критеріям пацієнтів для 9-місячної схеми та визнали, що застосування триваліших, індивідуальних схем є гнучкішим і значно ширшим підходом, що включає багато груп пацієнтів, які не відповідають критеріям застосування коротшої схеми. Ці міркування також вплинули на погодження ГРН щодо того, що рекомендація є умовною.

Міркування щодо підгруп

Ґрунтуючись на даних досліджень та досвіді експертів, ГРН визначила підгрупи людей, на яких ця рекомендація може вплинути інакше, ніж на більшість; ці підгрупи включали ЛЖВ, дітей, вагітних жінок, жінок, що годують груддю, хворих на позалегеновий ТБ і пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою. Було розглянуто нещодавню нову рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф-ТБ у віці до 6 років (30). ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче.

Люди, які живуть з ВІЛ

Оцінені дані відповідали умовам із високою поширеністю ВІЛ; особливе значення мало те, що більшість ЛЖВ (>90%), які почали 9-місячні схеми лікування, отримували АРТ. З огляду на результати лікування, описані в аналізі, не було підстав вважати, що схема лікування вплине на ЛЖВ по-іншому. Необхідно враховувати значні клінічні взаємодії, які

можуть збільшити вплив бедаквіліну або інших препаратів з потенціалом кардіотоксичності при їх спільному застосуванні з антиретровірусними препаратами. Однак, оскільки оцінені дані не включали інформацію про зміни в схемі в результаті управління побічними реакціями на лікарські засоби або ускладнень при взаємодії лікарських засобів, ГРН повторила, що варто звернути увагу на будь-які можливі взаємодії лікарських засобів або лікарську токсичність, які, можливо, не були охоплені. Наприклад, концентрація бедаквіліну може бути знижена за допомогою ефавіренцу (їх не потрібно одночасно застосовувати) або підвищена за допомогою посиленних інгібіторів протеази (що призводить до необхідності більшої пильності в моніторингу медикаментозних ефектів на QT) (56-58). Нейропатія, підвищення активності печінкових ферментів та побічні реакції з боку ЦНС можуть бути пов'язані з прийомом препаратів для лікування ВІЛ або туберкульозу або їхньою взаємодією (59).

Діти та підлітки

Набори даних включали лише невелику кількість людей віком до 15 років ($n=69$), що не дозволяло провести надійне порівняння як у наборах даних з ПАР ($n=69$ та $n=7$), так і в ІДП 2021 року ($n=7$). Однак аналіз у підгрупі віком до 15 років показав відносне збільшення успіху лікування на 42% (сВР=1,42, 95% ДІ: від 0,7 до 2,89) в підпитанні PICO 1.1 і відносне зменшення на 5% (ВР=0,95, 95% ДІ: від 0,78 до 1,15) в підпитанні PICO 1.2. Хоча невелика кількість учасників була віком від 10 до 15 років (19/50, 38% у групі втручання та 75/162, 46% у групі порівняння), екстраполяція результатів на дітей була визнана розумною з погляду ефективності, оскільки компоненти схеми безпечно застосовувалися у дітей на підставі інших наявних даних про застосування лінезоліду в дітей. Цю екстраполяцію вважали застосовною до дітей різного віку, беручи до уваги рекомендацію щодо використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років (30).

Вагітні жінки та жінки, що годують груддю

У проаналізованих дослідженнях вагітних жінок не було, а дані про підгрупи були недоступні. Етіонамід зазвичай протипоказаний при вагітності (оскільки дослідження репродуктивної функції у тварин показали несприятливий вплив на плід і немає належних і добре контрольованих досліджень на людині); це основна причина, через яку 9-місячна схема не рекомендовувалася для цієї підгрупи в минулому. Є досвід застосування лінезоліду під час вагітності (60, 61). Тому для вагітних жінок і жінок, що годують груддю, рекомендується використовувати схему з лінезолідом замість етіонаміду.

Позалегеневий ТБ

У дослідження була включена підгрупа людей з позалегеневим ТБ (81 для схеми, що містить лінезолід, та 23 для схеми, що містить етіонамід). Зважаючи на відсутність даних про опосередковані показники тяжкості або поширеність захворювання, використання цієї схеми в пацієнтів з важкими формами позалегеневого ТБ не рекомендується.

Міркування щодо впровадження

Тестування медикаментозної чутливості

ТМЧ до бедаквіліну та лінезоліду є важливим міркуванням при впровадженні, яке необхідно покращити в багатьох країнах, враховуючи ширше використання цих препаратів у всіх схемах лікування МЛС/Риф-ТБ та можливе подальше включення нових препаратів до схем лікування МЛС-ТБ. Впровадження цих рекомендацій повинно супроводжуватися постійними зусиллями щодо розширення доступу до ТМЧ для всіх лікарських засобів, для яких зараз доступні надійні методи, а також для розробки та впровадження методів ТМЧ для нових лікарських засобів.

Доступ до рекомендованого ВООЗ експрес ТМЧ має важливе значення, особливо для виявлення стійкості до рифампіцину та фторхінолонів, до початку 9-місячних схем. ТМЧ на вихідному рівні підтвердить придатність

до різних варіантів схеми; отже, створення та зміцнення послуг з ТМЧ є важливим міркуванням щодо впровадження. Методи ТМЧ для виявлення стійкості до бедаквіліну та лінезоліду були розроблені на доступних фенотипічних платформах і повинні застосовуватись у всіх умовах, де використовуються ці лікарські засоби. стійкість до інших протитуберкульозних препаратів потрібно контролювати відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Одним із критеріїв невключення для всіх коротших схем у наборах даних з ПАР були мутації як у промоторній ділянці гена *inhA*, так і в ділянці гена *katG*, підтверджені за допомогою аналізу методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами (LPA). Це означає, що пацієнти були включені тільки з мутаціями гена *inhA* або тільки з мутаціями гена *katG*. LPA (MTBDRplus) і картридж Xpert MTB/XDR першого ряду можуть визначати мутації в промоторній ділянці гена *inhA* або гена *katG*; обидві мутації надають стійкості до ізоніазиду, причому рівень стійкості є низьким, коли присутні тільки мутації *inhA*, або високим рівнем, коли присутні тільки мутації гена *katG* або мутації промотора *inhA* і *katG* гена в поєднанні. Мутації промоторних ділянок гена *inhA* також асоціюються зі стійкістю до етіонаміду та протіонаміду. Наявність мутацій як в промоторній ділянці гена *inhA*, так і в гені *katG* означає, що ізоніазид у високій дозі та тіоаміди не є ефективними, і тому 9-місячна схема не повинна застосовуватися. За відсутності інформації про форми мутацій для окремого пацієнта, рішення може бути прийнято завдяки інформації про частоту одночасного виникнення обидвох мутацій, отриманій в результаті нагляду за лікарською стійкістю (62). Фенотипічне ТМЧ для деяких лікарських засобів, що входять до схеми (тобто етамбутолу та етіонаміду), не вважається надійним та відтворюваним; тому його потрібно використовувати обережно, щоб повідомити про використання цієї схеми.³⁶

Зараз в усьому світі здійснення ТМЧ для бедаквіліну є обмеженим; однак лабораторний потенціал має бути посилений у цій галузі, оскільки нові лікарські засоби та схеми починають застосовуватися ширше. Національні та референс-лабораторії повинні мати відповідні реактиви для проведення ТМЧ, а також дані про розподіл МІК усіх ліній *M. tuberculosis*, які циркулюють у всьому світі. Мережа НРЛ з ТБ ВООЗ доступна для підтримки національних референс-лабораторій з ТБ у проведенні ТМЧ гарантованої якості. Технічна консультація ВООЗ у 2017 році встановила критичні концентрації для тесту на чутливість до фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну та лінезоліду (43).

Підбір фторхінолонів

При виборі фторхінолонів можуть враховуватися дані з ПАР, наявні для огляду — 83% пацієнтів, проаналізованих з використанням набору даних 2017 року, отримували левофлоксацин, а решта отримували моксифлоксацин у стандартній дозі (400 мг на добу). І левофлоксацин, і моксифлоксацин показали подібну ефективність для лікування ЛС-ТБ. Вибір між левофлоксацином та моксифлоксацином здійснювався з урахуванням потенційного ризику кумулятивної кардіотоксичності, використовуючи моксифлоксацин у коротшій схемі з ін'єкційними препаратами та левофлоксацин у коротшій цілковито пероральній схемі. Левофлоксацин часто віддають перевагу через трохи більший потенціал кардіотоксичності моксифлоксацину; однак левофлоксацин пов'язаний з порушеннями опорно-рухового апарату в дітей. Тому, незалежно від вибору фторхінолону, НПБТ повинні впроваджувати aDSM в усіх пацієнтів, зарахованих до лікування ЛС-ТБ (64, 65).

Оцінка ТБ

Для визначення варіантів схеми лікування важливо знати ступінь ТБ-хвороби, крім результатів ТМЧ та інших міркувань, згаданих вище. Тяжка форма ТБ-хвороби визначається в цьому документі як наявність двобічного кавернозного ураження або значного ураження паренхіми за результатами РОГК. У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається за наявністю порожнин або двобічного ураження на РОГК. Це підкреслює важливість РОГК як частини діагностичного та клінічного лікування пацієнтів.

³⁶ Див. список мутацій, що спричиняють стійкість, з високим ступенем вірогідності в настанові ВООЗ з використання технологій секвенування наступного покоління (2018) (63).

Тривалість схеми

Схема включає інтенсивну фазу тривалістю 4 місяці, яка може бути продовжена до 6 місяців, якщо до кінця четвертого місяця лікування не спостерігається бактеріологічної конверсії, та фазу продовження тривалістю 5 місяців; отже, у разі продовження схеми можуть тривати 11 місяців. У розглянутому наборі даних тривалість прийому бедаквіліну та лінезоліду була обмежена 6 та 2 місяцями, відповідно.

Пацієнт-орієнтований підхід

Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування.

Рекомендації 2.2 та 2.3 Модифікована 9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ

№ Рекомендація (НОВА)

2.2 ВООЗ пропонує використовувати 9-місячні цілковито пероральні схеми (BLMZ, BLLfxCZ and BDLLfxZ), а не нині рекомендовані триваліші (> 18 місяців) схеми, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем пропонується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ замість BDLLfxZ. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

2.3 ВООЗ рекомендує не використовувати 9-місячні схеми DCLLfxZ або DCMZ порівняно з нині рекомендованими тривалішими (> 18 місяців) схемами у пацієнтів з чутливим до фторхінолонів МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Примітки

1. Рекомендовані модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном і деламанідом.
2. Ця рекомендація застосовується до:
 - a. людей з МЛС/Риф-ТБ та тих, у кого виключено стійкість до фторхінолонів.
 - b. людей з діагностованим ТБ легень, у тому числі дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.
 - c. людей із запущеною ТБ-хворобою та всіма формами позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганным ураженням.
 - d. людей з МЛС/Риф-ТБ та менш ніж 1-місячним попереднім застосуванням будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (крім піразинамиду та фторхінолонів). У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати одну з цих схем, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
 - e. дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Обґрунтування

Обґрунтування цих рекомендацій ґрунтується на доказових даних і міркуваннях, докладно викладених у наведених нижче підрозділах. Ці 9-місячні схеми (BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ) можуть застосовуватися у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (у яких виключена стійкість до FQ), яким не може бути запропонована одна з 6-місячних схем. Ці схеми є бажаним варіантом порівняно з тривалішими (> 18 місяців) схемами, і група ГРН

рекомендувала відносно ранжування переваг між трьома модифікованими 9-місячними схемами на основі аналізу численних критеріїв.

Було проаналізовано доказові дані дослідження endTB (NCT02754765) (66) щодо всіх п'яти схем лікування. Результати учасників п'яти груп, які отримували модифіковані 9-місячні схеми лікування, порівнювали з групою порівняння, в якій більшість учасників отримували триваліші схеми. Усі п'ять експериментальних схем лікування тривали 9 місяців. Три з них включали бедаквілін (протягом усього періоду лікування), хінолон (моксифлоксацин або левофлоксацин), лінезолід, піразинамід і деламанід або клофазимін, або ж п'ятий препарат був відсутній. Дві інші схеми не включали бедаквілін, але включали деламанід, хінолон (моксифлоксацин або левофлоксацин), клофазимін і піразинамід, з лінезолідом як п'ятим препаратом або без нього (див. **таблицю 2.4**). Оцінка трьох схем, що включали бедаквілін, показала вищий рівень успіху лікування (89%, 88,7% і 85,2% проти 77%), дещо вищий або нижчий рівень невдачі лікування або рецидиву (3,4%, 6,1% і 1,6% проти 2,5%), нижчий рівень смертності (1,7%, 0,9% і 2,5% проти 3,4%), нижчий рівень ВПС (5,9%, 4,3% і 10,7% проти 16,8%) і подібний рівень посилення лікарської стійкості (0,0%, 1,6% і 0,0% проти 0%), ніж у порівнянні зі схемою порівняння. Дві схеми без бедаквіліну показали різні рівні успіху лікування (76,3% і 84,6% проти 77%), невдач або рецидивів (11% і 8,7% проти 2,5%), смертей (2,5% і 2,9% проти 3,4%) і ВПС (10,2% і 3,8% проти 16,8%), а також вищий рівень посилення лікарської стійкості (4,0% і 6,7% проти 0%).

На основі огляду цих п'яти оцінок було вирішено, що три бедаквілінвмісні схеми (BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ) можуть бути запропоновані для використання замість нині рекомендованих триваліших (>18 місяців) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких була виключена стійкість до FQ. Додаткова оцінка численних факторів (включаючи потреби в ресурсах, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та доступ до деламаніду) призвела до висновку, що BLMZ є кращою схемою, ніж BLLfxCZ, і що BLLfxCZ є кращою схемою, ніж BDLLfxZ, оскільки чистий вплив на здоров'я виявився найсприятливішим для схеми BLMZ, за якою слідує схема BLLfxCZ. У дослідженні endTB були залучені пацієнти з важливими супутніми захворюваннями та пацієнти із запущеною формою ТБ, тому, на відміну від рекомендації щодо 9-місячної цілковито пероральної схеми лікування, ця рекомендація може бути поширена і на ці групи пацієнтів.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних, зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти, визначеність доказових даних, а також доказові дані, розглянуті у ході розроблення рекомендації. Додаткові відомості про доказові дані наявні у додатках, які містять зведені таблиці доказових даних GRADE та таблиці EtD GRADE (**додаток 5**).

Запитання PICO

Рекомендації у цьому розділі є результатом оцінювання запитань PICO, наведених нижче.

Запитання PICO 2-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.): Чи потрібно застосовувати будь-які 9-місячні схеми лікування з дослідження endTB у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ) замість нині рекомендованих триваліших схем лікування?

У зв'язку з різними випробуваними втручаннями, запитання PICO 2 було розділено на кілька підпитань, як показано в **Таблиці 2.3**.

*Запитання PICO 2.1-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.): Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинамід (**9BLMZ**), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?*

*Запитання PICO 2.2-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.): Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинамід (**9BLLfxCZ**), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?*

Запитання PICO 2.3-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.): Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (**9BDLLfxZ**), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Запитання PICO 2.4-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024) Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (**9DCLLfxZ**), порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Запитання PICO 2.5-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024) Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазиміну, моксифлоксацину та піразинаміду (**9DCMZ**), порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Таблиця 2,3. Підпитання PICO до запитання PICO 2

Підпитання PICO	PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Напрямок рекомендацій
2.1	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (9BLMZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами BOO3 у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9BLMZ	Нині рекомендовані BOO3 схеми	Умовно рекомендація за втручання
2.2	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BLLfxCZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами BOO3 у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9BLLfxCZ	Нині рекомендовані BOO3 схеми	Умовно рекомендація за втручання
2.3	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BDLLfxZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами BOO3 у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9BDLLfxZ	Нині рекомендовані BOO3 схеми	Умовно рекомендація за втручання
2.4	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням деламаніду, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9DCLLfxZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами BOO3 у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9DCLLfxZ	Нині рекомендовані BOO3 схеми	Умовна рекомендація проти втручання
2.5	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням деламаніду, клофазиміну, моксифлоксацину та піразинаміду (9DCMZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами BOO3 у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9DCMZ	Нині рекомендовані BOO3 схеми	Умовна рекомендація проти втручання

FQ — фторхінолон; МЛС/Риф-ТБ — ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий ТБ; PICO — Формула PICO (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes); Риф-ТБ — рифампіцин-стійкий ТБ; ТБ — туберкульоз; BOO3 — Всесвітня організація охорони здоров'я.

Розглянуті дані та дослідження

Ця група запитань PICO була розглянута під час засідання ГРН, скликаного ВООЗ у червні 2024 року, з використанням доказових даних, отриманих у ході дослідження endTB (66). Дослідження endTB — це РКВ, яке проводили організації «Partners In Health» (PIH), «Лікарі без кордонів» (MSF) та «Interactive Research and Development» (IRD); його метою було підвищити ефективність та безпеку лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, чутливим до FQ.

Дослідження endTB

Дослідження endTB — це рандомізоване багатоцентрове, контрольоване, відкрите клінічне дослідження фази 3, адаптоване до басівської відповіді, паралельне, з відкритою етикеткою, що проводилося в декількох країнах. Учасники були рандомізовані в контрольну групу, яка застосовувала триваліші (18-місячні) схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, або в одну з п'яти 39-тижневих багатокомпонентних схем лікування, що включали нещодавно схвалені та перепрофільовані препарати. Тривалість подальшого спостереження в усіх групах становила від мінімум 73 тижнів до максимум 104 тижнів після рандомізації.

Основна мета дослідження endTB полягала в оцінці того, чи не є ефективність кожної експериментальної схеми лікування нижчою за ефективність контрольної. Клінічне випробування endTB розпочалося у 2017 році, в ньому взяли участь 754 учасники, які пройшли рандомізацію та перебували під подальшим спостереженням протягом 7 років у 12 дослідницьких центрах у семи країнах: Грузії, Індії, Казахстані, Лесото, Пакистані, Перу, ПАР та Індії.

До участі в дослідженні були допущені учасники віком від 15 років з підозрою або підтвердженням ТБ легень, стійким до рифампіцину та чутливим до FQ. До дослідження були включені учасники, які живуть з ВІЛ (незалежно від кількості CD4), цукровим діабетом (незалежно від рівня A1c), розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, та різним ступенем тяжкості ТБ. Усі досліджувані групи були подібними за розміром (від 107 до 122 осіб), і для аналізу було обрано 699 учасників із модифікованої вибірки всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначенням лікуванням (mITT).

Усі п'ять експериментальних схем були тривалістю 9 місяців (тобто 39 тижнів). Три з цих схем включали бедаквілін протягом усього періоду лікування (400 мг один раз на добу протягом перших 2 тижнів лікування, потім по 200 мг 3 рази на тиждень), хінолон (моксифлоксацин або левофлоксацин), лінезолід, піразинамід, а також деламанід (100 мг на добу) або клофазимін, або без п'ятого препарату. Дві інші схеми не включали бедаквілін, але включали деламанід, хінолон (моксифлоксацин або левофлоксацин), клофазимін і піразинамід, з лінезолідом як п'ятим препаратом або без нього (див. **таблицю 2.4**). Усі пацієнти, які отримували лінезолід, починали лікування з 600 мг на добу, але пізніше були рандомізовані на зменшення дози (300 мг на добу або 600 мг 3 рази на тиждень) через 16 тижнів або раніше у разі виникнення дозозлімітуючої токсичності.

Таблиця 2.4. Схеми в дослідженні endTB

Схеми	Бедаквілін	Деламанід	Лінезолід	Хінолон	Клофазимін	Піразинамід
endTB 1	B		L	M		Z
endTB 2	B		L	Lfx	C	Z
endTB 3	B	D	L	Lfx		Z
endTB 4		D	L	Lfx	C	Z
endTB 5		D		M	C	Z
Контроль	Триваліший (18-місячний) контроль за стандартом лікування, складений відповідно до рекомендацій ВООЗ.					

Lfx — левофлоксацин; fx — моксифлоксацин; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я.

Описовий аналіз

Було проведено описовий аналіз вихідних характеристик учасників дослідження. Характеристики включали демографічні дані, статус вагітності та лабораторні параметри, такі як ВІЛ-статус, кількість клітин CD4 (якщо застосовується), результати тестів медикаментозної чутливості та діагностичних обстежень, лікування ТБ, отримане до рандомізації, ПР та схеми лікування, а також результати на кінець лікування та на кінець подальшого спостереження.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз базувався на визначеннях результатів ВООЗ, наведених у **додатку 2**.

Дослідження endTB передбачало подальше спостереження протягом щонайменше 73 тижнів, але більшість учасників спостерігалися до кінця контрольної схеми та 104 тижнів після рандомізації. Результат був призначений для кінцевих точок через 73 та 104 тижні. Для огляду ВООЗ в аналізі ефективності використовувалася кінцева точка через 104 тижні. Дослідницька група провела аналіз і представила його експертам ВООЗ.

Визначення результатів в дослідженні endTB ТБ були подібні до визначень ВООЗ, за винятком ВПС. Пацієнти, які спочатку були класифіковані як ВПС на основі протоколу endTB та планів статистичного аналізу (і, таким чином, отримали несприятливий результат), були перекласифіковані як «стійкий успіх лікування», якщо були дотримані всі наведені нижче умови:

- учасник завершив лікування;
- учасник отримав несприятливий результат через 104 тижні на основі протоколу endTB виключно через пропущені візити, ВПС або відкликання згоди; та
- учасник мав щонайменше один негативний результат посіву, і не отримав жодного позитивного результату після завершення лікування.

Таблиця 2.5. Перехресна табуляція результатів endTB та ВООЗ на 104-му тижні — популяція mITT

Результати endTB через 104 тижні	Результати ВООЗ через 104 тижні				
	Стойкий успіх лікування	Нестійкий успіх лікування			
		Невдача лікування або рецидив	Смерть	ВПС	Усього
Сприятливі	574	0	0	0	574
Несприятливі^a	7	41	16	61	125
Смерть	0	0	16	0	16
Позитивний результат посіву	0	25	0	0	25
Погана еволюція	0	0	0	0	0
Рецидив	0	4	0	0	4
ПР^a	0	12	0	0	12
Низька прихильність до лікування^a	0	0	0	17	17
Відкликання згоди	0	0	0	17	17
ВПС	4	0	0	17	21

Результати ВООЗ через 104 тижні					
Результати endTB через 104 тижні	Стійкий успіх лікування	Нестійкий успіх лікування			
		Невдача лікування або рецидив	Смерть	ВПС	Усього
Інше ^b	3	0	0	10	13
Усього	581	41	16	61	699

ПР — побічна реакція; ВПС — втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; mITT — модифікована вибірка «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням»; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я.

^a Лікування припинено з певних причин

^b Неможливо оцінити після завершення лікування (6), рішення дослідника (4), вагітність або годування груддю (2), вживання заборонених супутніх препаратів (1)

Доказові дані щодо нових схем для інформування запитань PICO були отримані внаслідок одного дослідження. Дані пацієнтів у відповідних групах цього дослідження використовувалися в кожному з порівнянь, що призвело до формування висновків та остаточних рекомендацій щодо використання схем BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ.

Таблиця 2.6. Короткий виклад основних критеріїв включення та невключення: дослідження endTB

endTB	
Критерії включення	1. Мали задокументований туберкульоз легень, спричинений штамами <i>M. tuberculosis</i>, стійкими до рифампіну (RIF) та чутливими до FQ, діагностований за допомогою валідованого швидкого молекулярного тесту. 2. Вік ≥ 15 років. 3. Бажання використовувати засоби контрацепції: жінки в передменопаузі або жінки, у яких остання менструація була протягом попереднього року, які не були стерилізовані, повинні погодитися використовувати засоби контрацепції, якщо їхній партнер не пройшов вазектомію; чоловіки, які не пройшли вазектомію, повинні погодитися використовувати презервативи.
Критерії невключення	1. Відомо, що жінка вагітна або не бажає чи не може припинити грудне вигодовування немовляти. 2. Протягом останніх 5 років отримували бедаквілін, деламанід, лінезолід або клофазимін (прийом препарату протягом 30 днів або більше), або мають доведену чи ймовірну стійкість до цих препаратів. 3. Отримували препарати другого ряду протягом 15 днів або більше до дати скринінгового візиту під час поточного епізоду лікування МЛС/Риф-ТБ. 4. Мали одне або більше з таких порушень: • гемоглобін $\leq 7,9$ г/дл; • нескориговані порушення електролітного балансу; • загальний рівень кальцію $< 7,0$ мг/дл (1,75 ммоль/л); • рівень калію $< 3,0$ мЕкв/л (3,0 ммоль/л) або $\geq 6,0$ мЕкв/л (6,0 ммоль/л); • рівень магнію $< 0,9$ мЕкв/л (0,45 ммоль/л); • рівень креатиніну в сироватці крові $> 3 \times$ верхня межа норми (ВМН); • рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) або аланінамінотрансферази (АЛТ) $\geq 3 \times$ ВМН; - або • загального білірубину $\geq 3 \times$ ВМН. 5. Якщо не вказано інше, результат 4 класу за шкалою тяжкості MSF за будь-яким із скринінгових лабораторних аналізів. 6. Має визначені фактори серцевого ризику з інтервалом QTcF ≥ 450 мс.

Пороги прийняття рішень

На відміну від попередніх рекомендацій, було використано новий метод визначення величини впливу на здоров'я. Підхід триангуляції було використано для розробки порогів прийняття рішень (ППР) щодо конкретного результату для оцінки величини впливу для таких наслідків для здоров'я: смерть, стійкий успіх лікування, невдача лікування або рецидив, ВПС, ПР та посилення лікарської стійкості. Члени ГРН визначили ці результати критично важливими або важливими для прийняття рішень на основі опитування щодо визначення пріоритетів з використанням підходу GRADE. Опитування включало дескриптори результатів для здоров'я, які були попередньо розроблені для кожного з них, щоб полегшити розуміння результатів членами ГРН під час прийняття рішень.

Спочатку ГРН проаналізувала судження щодо величини впливу на здоров'я, зроблені іншими ГРН для попередніх настанов ВООЗ щодо МЛС-ТБ (3, 14), щоб визначити приблизні діапазони величини впливу, які група вважала тривіальними, малими, помірними або великими. Потім члени групи визначили систематичний огляд, який би допоміг обґрунтувати запропоновані значення корисності для здоров'я для стану здоров'я, пов'язаного з наявністю ЛС-ТБ та успіхом лікування (близько 0,5) й успіхом лікування (близько 0,9) (46). Для інших результатів (невдача лікування, ВПС, посилення лікарської стійкості та ПР) було використано значення корисності для здоров'я 0,5, враховуючи, що вони будуть подібними до стану здоров'я при ЛС-ТБ, а також для узгодження з попередніми оцінками, зробленими в інших настановах з питань ТБ.

Потім група використала емпіричні дані дослідження GRADE THRESHOLD (47) для розрахунку запропонованих порогових значень абсолютного ефекту для результатів для здоров'я, скоригованих на корисність. Розраховані порогові значення були такими (48):

- смерть (корисність для здоров'я: 0):
 - незначний ефект або відсутність ефекту: На ≤ 14 менше або більше смертей на 1000 осіб;
 - малий ефект: На 15-32 менше або більше смертей на 1000 осіб;
 - помірний ефект: На 33-63 менше або більше смертей на 1000 осіб;
 - великий ефект: На ≥ 64 менше або більше смертей на 1000 осіб;
- стійкий успіх лікування (корисність для здоров'я: 0,9):
 - незначний ефект або відсутність ефекту: На ≤ 15 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
 - малий ефект: На 16-35 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
 - помірний ефект: На 36-68 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
 - великий ефект: На ≥ 69 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
- невдача лікування або рецидив, ВПС, ПР та посилення (набуття) лікарської стійкості (усі — з корисністю для здоров'я 0,5):
 - незначний ефект або відсутність ефекту: На ≤ 30 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб;
 - малий ефект: На 31-59 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб;
 - помірний ефект: На 60-119 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб; і
 - великий ефект: На ≥ 120 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб.

Ці запропоновані порогові значення (які, за припущенням, будуть спостерігатися протягом усього періоду подальшого спостереження в дослідженнях) загалом відповідали судженням, викладеним у попередніх настановах ВООЗ щодо МЛС-ТБ (3).

По-третє, в рамках підготовки до засідання ГРН, на якому мали бути сформульовані рекомендації, було проведено онлайн-опитування серед членів групи з метою отримання їхніх відгуків щодо запропонованих ППР. В опитуванні учасників просили погодитися із запропонованими пороговими значеннями або не погодитися і запропонувати альтернативні порогові значення на основі їхнього експертного досвіду. Узгоджені порогові значення були ще раз переглянуті на початку засідання ГРН, і група вирішила використовувати ці порогові значення для обґрунтування своїх суджень про величину впливу на здоров'я в рамках системи EtD GRADE. Для візуального представлення абсолютних ефектів і 95% довірчих ДІ, отриманих на основі наукових даних відповідного дослідження, були створені рисунки, що відображають ППР для кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення і прийняття рішень ГРН щодо того, чи були ефекти для здоров'я незначними, малими, помірними або великими, а також для оцінки рівня неточності оцінок (рис. А1.3). Ті ж самі порогові значення були використані для обґрунтування суджень групи щодо неточності, відповідно до рекомендацій GRADE щодо прийняття рішень (49).

Підпитання PICO 2.1

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему BLMZ ($n=118$ — смерть, невдача, рецидив та ВПС; $n=126$ — ПР та $n=127$ — посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ ($n=119$ — смерть, невдача, рецидив та ВПС; $n=126$ — ПР та $n=130$ — посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень смертності: 1,7% проти 3,4%; $PP=$ на 17 менше на 1000 (95% ДІ: від на 57 менше до на 23 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 5,9% проти 16,8%; $PP=$ на 109 менше на 1000 (95% ДІ: від на 188 менше до на 29 більше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією ПР 3 — 5 ступеня: 55,6% проти 65,1%; $PP=$ на 95 менше на 1000 (95% ДІ: від на 216 менше до на 25 більше на 1000);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 15,9% проти 19,0%; $PP=$ на 32 менше на 1000 (95% ДІ: від на 125 менше до на 62 більше на 1000);
- подібні рівні посилення стійкості: 0,0% порівняно з 0,0%; $PP=$ на 0 менше на 1000 (95% ДІ: від на 29 менше до на 29 більше на 1000); та
- вищий рівень невдач або рецидивів: 3,4% проти 2,5%; $PP=$ на 9 більше на 1000 (95% ДІ: від на 34 менше до на 52 більше на 1000).

ГРН оцінила переваги схеми BLMZ як помірні, а побічні ефекти — як незначні порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування. Вірогідність доказів була оцінена як загалом дуже низька, при цьому, ймовірно, не було суттєвої невизначеності в оцінках, наданих людьми результатами лікування. Таким чином, ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, свідчить на користь застосування схеми BLMZ.

Висновок

Схема BLMZ (складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду) пропонується замість нині рекомендованих триваліших схем у пацієнтів з чутливим до FQ Риф-ТБ.

Підпитання PICO 2.2

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему BLLfxCZ ($n=115$ — смерть, невдача, рецидив та ВПС; $n=122$ — ПР та $n=124$ — посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ ($n=119$ — смерть, невдача, рецидив та ВПС; $n=126$ — ПР та $n=130$ — посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень смертності: 0,9% проти 3,4%; $PP=$ на 25 менше на 1000 (95% ДІ: від на 62 менше до на 12 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 4,3% проти 16,8%; $PP=$ на 125 менше на 1000 (95% ДІ: від на 201 менше до на 48 більше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією ПР 3 — 5 ступеня: 59,0% проти 65,1%; $PP=$ на 61 менше на 1000 (95% ДІ: від на 181 менше до на 60 більше на 1000);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 14,8% проти 19,0%; $PP=$ на 43 менше на 1000 (95% ДІ: від на 136 менше до на 50 більше на 1000);
- вищий рівень невдач або рецидивів: 6,1% проти 2,5%; $PP=$ на 36 більше на 1000 (95% ДІ: від на 16 менше до на 123 більше на 1000); та
- вищі рівні посилення стійкості: 1,6% проти 0%; $PP=$ на 16 більше на 1000 (95% ДІ: від на 13 менше до на 56 більше на 1000).

Група ГРН визнала переваги BLLfxCZ помірними, а несприятливі ефекти малими в порівнянні з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами. Вірогідність доказів була оцінена як дуже низька загалом, при цьому, ймовірно, не було суттєвої невизначеності в оцінках, наданих людьми результатами лікування. Таким чином, ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь застосування схеми BLLfxCZ.

Висновок

Схема BLLfxCZ, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, левофлоксацину, клофазиміну та піразинаміду, пропонується замість нині рекомендованих триваліших схем у пацієнтів з Риф-ТБ, чутливим до FQ.

Підпитання PICO 2.3

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему BDLLfxZ ($n=122$ — невдача, рецидив, смерть та ВПС; $n=127$ — ПР та $n=128$ — посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ ($n=119$ — невдача, рецидив, смерть та ВПС; $n=126$ — ПР та $n=130$ — посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень невдач або рецидивів: 1,6% проти 2,5%; PP= на 9 менше на 1000 (95% ДІ: від на 45 менше до на 27 більше на 1000);
- нижчий рівень смертності: 2,5% проти 3,4%; PP= на 9 менше на 1000 (95% ДІ: від на 52 менше до на 33 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 10,7% проти 16,8%; PP= на 62 менше на 1000 (95% ДІ: від на 148 менше до на 25 більше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією ПР 3 — 5 ступеня: 63,0% проти 65,1%; PP= на 21 менше на 1000 (95% ДІ: від на 139 менше до на 97 більше на 1000);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 15,7% порівняно з 19,0%; PP= на 33 менше на 1000 (95% ДІ: від на 126 менше до на 60 більше на 1000); та
- подібні рівні посилення стійкості: 0,0% проти 0,0%; PP= на 0 менше на 1000 (95% ДІ: від на 29 менше до на 29 більше на 1000).

ГРН оцінила переваги схеми BLLfxCZ як малі, а побічні ефекти — як незначні порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування. Вірогідність доказів була оцінена як дуже низька загалом, при цьому, ймовірно, не було суттєвої невизначеності в оцінках, наданих людьми результатами лікування. Таким чином, ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь застосування схеми BDLLfxZ.

Висновок

Схема BDLLfxZ, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду, пропонується замість нині рекомендованих триваліших схем у пацієнтів з Риф-ТБ, чутливим до FQ.

Підпитання PICO 2.4

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему DCLLfxZ ($n=118$ — смерть, невдача, рецидив та ВПС; $n=124$ — ПР та $n=125$ — посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ ($n=119$ — смерть, невдача, рецидив та ВПС; $n=126$ — ПР та $n=130$ — посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень смертності: 2,5% проти 3,4%; PP= на 8 менше на 1000 (95% ДІ: від на 51 менше до на 35 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 10,2% проти 16,8%; PP= на 66 менше на 1000 (95% ДІ: від на 153 менше до на 20 більше на 1000);

- нижчий рівень ПР 3-5 ступенів: 62,9% проти 65,1%; PP= на 22 менше на 1000 (95% ДІ: від на 141 менше до на 97 більше на 1000);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 15,3% проти 19,0%; PP= на 37 менше на 1000 (95% ДІ: від на 131 менше до на 56 більше на 1000);
- вищий рівень невдач або рецидивів: 11,0% проти 2,5%; PP=на 85 більше на 1000 (95% ДІ: від на 22 більше до на 148 більше на 1000); та
- вищі рівні посилення стійкості: 4,0% проти 0%; PP=на 40 більше на 1000 (95% ДІ: від на 9 більше до на 87 більше на 1000).

ГРН оцінила переваги схеми DCLLfxZ як малі, а побічні ефекти — як помірні порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування. Вірогідність доказів була оцінена як дуже низька загалом, при цьому, ймовірно, не було суттєвої невизначеності в оцінках, наданих людьми результатами лікування. Таким чином, ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, свідчить на користь застосування рекомендованих ВООЗ триваліших схем.

Висновок

ГРН не рекомендувала використовувати схему DCLLfxZ у пацієнтів з чутливим до FQ Риф-ТБ.

Підпитання PICO 2.5

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему DCMZ ($n=107$ — смерть, невдача, рецидив та ВПС; $n=120$ — ПР та посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ ($n=119$ — смерть, невдача, рецидив та ВПС; $n=126$ — ПР та $n=130$ — посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень смертності: 2,8% проти 3,4%; PP= на 5 менше на 1000 (95% ДІ: від на 50 менше до на 41 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 3,7% проти 16,8%; PP= на 131 менше на 1000 (95% ДІ: від на 207 менше до на 54 більше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією ПР 3 — 5 ступеня: 60,0% проти 65,1%; PP= на 51 менше на 1000 (95% ДІ: від на 172 менше до на 70 більше на 1000);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 17,5% проти 19,0%; PP= на 15 менше на 1000 (95% ДІ: від на 112 менше до на 81 більше на 1000);
- вищий рівень невдач або рецидивів: 11,2% проти 2,5%; PP=на 87 більше на 1000 (95% ДІ: від на 21 більше до на 153 більше на 1000); та
- вищі рівні посилення стійкості: 6,7% проти 0%; PP=на 67 більше на 1000 (95% ДІ: від на 32 більше до на 119 більше на 1000).

ГРН оцінила переваги схеми DCMZ як помірні, а побічні ефекти — як помірні порівняно з — рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування. Вірогідність доказів була оцінена як дуже низька загалом, при цьому, ймовірно, не було суттєвої невизначеності в оцінках, наданих людьми результатами лікування. У категорії помірних ефектів побічні ефекти вважалися вагомими і з ними пов'язувалася більша вірогідність — зокрема, посилення лікарської стійкості. Дані дослідження свідчать, що лікарська стійкість включає в себе втрату чутливості до FQ майже у всіх пацієнтів з невдачею лікування. Таким чином, ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, свідчить на користь застосування рекомендованих ВООЗ триваліших схем.

Висновок

ГРН не рекомендувала використовувати схему DCMZ у пацієнтів з чутливим до FQ Риф-ТБ.

Резюме інших доказових даних

Додаткові дані, розглянуті ГРН, що стосуються цих запитань PICO.

Необхідні ресурси та економічна ефективність

Додатковими даними, які були розглянуті ГРН щодо цих запитань PICO, були оцінки цін на схеми лікування, надані GDF на основі останніх цін на препарати, включених до онлайн-каталогу GDF (50), як показано в **таблиці 2.7**.

Таблиця 2.7. Орієнтовна вартість схем лікування^a

	Схема лікування	Орієнтовна вартість схеми лікування (у дол. США)
Схеми в дослідженні endTB	BLMZ	297
	BLLfxCZ	455
	BDLLfxZ	2219
Рекомендовані ВООЗ схеми	Триваліші схеми (18B ₆ LfxLC)	632

ВВП — валовий внутрішній продукт; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я.

^a Ціни наведено за даними онлайн-каталогу GDF на сайті станом на [ДОДАТИ ДАТУ] (50).

Як показано в **таблиці 2.8**, ГРН також розглянула наведений нижче приклад витрат у конкретній країні (як витрат пацієнта, так і витрат системи охорони здоров'я за 9-місячний період (за винятком витрат на ліки) на основі модельного аналізу, проведеного Ruckman et al. 2024 (51). Витрати можуть варіюватися залежно від складу використовуваної схеми лікування.

Таблиця 2.8. Витрати пацієнта та системи охорони здоров'я

Країна	Витрати за 9 місяці (дол. США)		
	Пацієнт	Система охорони здоров'я	Усього
Індія	1152	261	1413
Філіппіни	2322	702	3024
ПАР	1026	1926	2952

Для всіх трьох рекомендованих схем лікування ціни на препарати були отримані з GDF Партнерства «Покласти край ТБ»; витрати системи охорони здоров'я та пацієнта в трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (51) та екстрапольовані на 9-місячний період часу, щоб врахувати різницю в тривалості лікування. врахувати різницю в тривалості лікування. Орієнтовна вартість, отримана на основі аналізу економічного моделювання, не враховує можливу неточність в оцінці витрат; однак вона надає непрямі дані для інших умов, в яких буде застосовуватися схема лікування. Таким чином, ГРН оцінила вірогідність доказів щодо необхідних ресурсів як низьку.

ГРН зазначила, що ціни на схеми BLMZ та BLLfxCZ є нижчими, ніж типові витрати на триваліші (18 місяців) схеми лікування. Крім того, скорочення тривалості лікування з 18 до 9 місяців призведе до економії коштів як для пацієнтів, так і для системи охорони здоров'я. Таким чином, ГРН вважає,

що у порівнянні з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування, схеми BLMZ та BLLfxCZ забезпечать значну економію коштів. Незважаючи на відсутність доказів економічної ефективності, ГРН обговорила, що, враховуючи помірну чисту користь і значну економію коштів при застосуванні схем BLMZ і BLLfxCZ, рішення про економічну ефективність на користь цих схем є обґрунтованим. Це судження ґрунтується на логічних аргументах про те, що дешевша схема з кращими результатами для здоров'я буде економічно ефективною, хоча точна економія не відома без проведення такого аналізу.

Для схеми BDLLfxZ ГРН зазначила, що економічна доступність, залежить від країни (та наявних ресурсів), відмінностей у системі охорони здоров'я та популяції, для якої буде застосовуватися схема лікування; відповідно, ГРН вважає, що витрати варіюватимуться від помірних до значних.

Ціна деламаніду є одним з основних факторів, що впливають на вартість схеми BDLLfxZ. Цей препарат використовується не за призначенням, а ціни можуть знизитися з розробкою генериків. Було підкреслено, що довша тривалість лікування пов'язана з певними витратами (особливо для пацієнтів та їхніх родин, а також для системи охорони здоров'я) — деякі оцінки були доступні і обговорювалися групою. Врахування цих витрат разом з цінами на препарати може зменшити деякі з підвищених витрат для системи охорони здоров'я і призвести до економії коштів з точки зору пацієнта. Однак країни, які прагнуть впровадити певну схему лікування, зазвичай зосереджуються на вартості препаратів. Доказів економічної ефективності схеми BDLLfxZ не було отримано.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та здійсненність

ГРН визнала, що тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливають на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Попри те що ГРН не змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб зробити висновок про те, що використання схем BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ, ймовірно, матиме переваги, через її меншу складність та меншу тривалість. У випадку схем BLMZ та BLLfxCZ ГРН також підкреслила можливий позитивний ефект від загальної нижчої вартості. Отже, група дійшла висновку, що використання схем BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Розглядаючи прийнятність схем, ГРН визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. ГРН вважає, що тривалість схеми є критично важливою з погляду прийнятності, і тому вирішила, що схеми BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ, ймовірно, будуть прийнятними порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування. Щодо схеми BLLfxCZ, ГРН додатково зазначила, що клофазимін може бути менш прийнятним (наприклад, через зміну кольору шкіри), і відзначила 4% відмов від лікування через застосування клофазиміну в групі втручання в цьому дослідженні. Для схем BLLfxCZ і BDLLfxZ також є один додатковий препарат (загалом 5 препаратів) порівняно зі схемою BLMZ. Щодо схеми BDLLfxZ, ГРН підкреслила, що деламанід вимагає прийому препарату двічі на день у цій схемі, що може вплинути на прийнятність. Незважаючи на це, ГРН вирішила, що схеми BLLfxCZ та BDLLfxZ, ймовірно, будуть прийнятними.

Оцінюючи здійсненність, ГРН підкреслила, що вартість BDLLfxZ (зумовлена деламанідом) може вплинути на здійсненність, зокрема, для керівників медичних програм.

Доказові дані для рекомендацій: міркування

На підставі рішень, ухвалених в ході огляду, та комбінації оцінок, описаних вище, ВООЗ пропонує використовувати 9-місячні цілковито пероральні схеми (BLMZ, BLLfxCZ and BDLLfxZ), а не нині рекомендовані триваліші (> 18 місяців) схеми, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів (FQ). Крім того, ВООЗ, рекомендує не використовувати 9-місячні схеми DCLLfxZ або DCMZ порівняно з нині рекомендованими тривалішими (> 18 місяців) схемами у пацієнтів з чутливим до FQ МЛС/Риф-ТБ.

Серед уперше рекомендованих схем пропонується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ замість BDLLfxZ. Це ранжування ґрунтується на оцінці всіх доказових даних і суджень, зроблених для окремих підкритеріїв 2.1, 2.2 і 2.3, а також на обговоренні членами експертної групи. Спочатку ГРН

попросили винести судження за кожним критерієм прийняття рішення щодо порівняльного ранжування схем лікування (таблиця 2.9).

Таблиця 2.9. Множинні порівняння трьох схем лікування ТБ, рекомендованих у дослідженні endTB^a

	BLMZ	BLLfxCZ	BDLLfxZ
Баланс ефектів	★★★★	★★★★	★★★★
Необхідні ресурси	★★★★★	★★★★★	★★
Економічна ефективність	★★★★★	★★★★	★★
Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я	★★★★★	★★★★★	★★★★
Прийнятність	★★★★★	★★★★	★★
Придатність	★★★★★	★★★★★	★★★★★

^a Кількість зірок використовується як міра ранжування з максимальною оцінкою 5.

Після цього ГРН було запропоновано обговорити ранжування трьох схем, враховуючи їхні попередні оцінки та всі наявні доказові дані. Обґрунтування для ранжування можна підсумувати таким чином:

- **Схема BLMZ має перевагу над схемами BLLfxCZ і BDLLfxZ:**
 - Схема BLMZ виявилася бажанішою з точки зору балансу ефектів на здоров'я порівняно зі схемами BLLfxCZ і BDLLfxZ.
 - Крім того, схема BLMZ має найнижчу вартість і кількість таблеток, що приймаються, і виявилася бажанішою або еквівалентною за всіма іншими критеріями прийняття рішення.
 - Таким чином, схема BLMZ була визнана бажанішою з-поміж трьох схем.
- **Схема BLLfxCZ має перевагу над схемою BDLLfxZ:**
 - BLLfxCZ, порівняно з BDLLfxZ, була визнана схемою, що має подібний, але дещо кращий баланс ефектів на здоров'я.
 - Крім того, BLLfxCZ має значно нижчу вартість і меншу кількість таблеток, що приймаються, ніж BDLLfxZ.
 - Значно вища вартість BDLLfxZ, за оцінкою, може мати негативний вплив на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність і доцільність.
 - Таким чином, схема BLLfxCZ була визнана бажанішою, ніж схема BDLLfxZ.

Міркування щодо підгруп

Діти та підлітки

Діти та підлітки (віком 0-14 років) не були включені в дослідження endTB; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи був неможливий. Десять учасників віком 15-18 років були включені в експериментальні групи (2 — схема BLMZ, 3 — схема BLLfxCZ і 5 — схема BDLLfxZ). Проте всі препарати в схемах застосовувалися у дітей і мають добре задокументовані профілі безпеки та ефективності, а також достатню кількість ФК/ФД даних. ГРН вирішила, що доцільно екстраполювати дані щодо ефективності у дорослих, отримані в ході дослідження endTB, на дітей та підлітків.

Як і для дорослих, схема BLMZ є бажанішою модифікованою 9-місячною схемою для дітей, де її низька кількість таблеток, що приймаються, та наявність зручних для дітей лікарських форм дає додаткові переваги. Якщо такі форми недоступні, в оперативному керівництві надаються практичні рекомендації щодо адаптації дорослих форм для дітей,

щоб відсутність лікарських форм для дітей не перешкоджала лікуванню.

Люди, які живуть з ВІЛ

У дослідження включали ЛЖВ незалежно від їхнього імунологічного статусу. ВІЛ було діагностовано у 98 (14,1%) осіб, включених у дослідження endTB, з них 15 — у групі BLMZ, 14 — у групі BLLfxCZ, 17 — у групі BDLLfxZ та 19 — у контрольній групі. За умови проведення супресивної антиретровірусної терапії слід очікувати подібної ефективності (стратифікований аналіз значною мірою підтвердив це).

Вагітні жінки та жінки, що годують груддю

У дослідженні endTB не було отримано даних щодо застосування рекомендованих схем лікування у вагітних та жінок, які годують груддю. Інші дослідження підтверджують, що лікування МЛС/Риф-ТБ під час вагітності можна проводити з обережністю щодо препаратів, які застосовуються в схемах BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ (67, 68). Ретельний моніторинг та систематичний збір даних від вагітних жінок, які годують груддю, у післяпологовому періоді дозволить отримати цінну інформацію про результати лікування, що сприятиме забезпеченню безпечнішого, доказового лікування вагітних жінок з МЛС/Риф-ТБ.

Позалегеневий ТБ

У дослідження endTB включали учасників з позалегеневим ТБ, якщо у них також був ТБ легень; для учасників з позалегеневим ТБ не було можливості провести окремий аналіз. Однак ГРН вважає, що екстраполяція на позалегеневий ТБ та інші форми ТБ є виправданою, за винятком випадків, коли йдеться про тяжкі форми ТБ, які можуть вимагати особливих заходів та рішень щодо лікування, зокрема, ТБ із залученням ЦНС, кістково-суглобові та дисеміновані форми ТБ. Таким чином, рекомендації щодо схем BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ стосуються пацієнтів з легеневим ТБ та всіма формами позалегеневого ТБ, окрім ТБ з ураженням ЦНС, а також кістково-суглобових та дисемінованих форм ТБ.

Інші міркування

У дослідженні endTB оцінювали кілька інших груп пацієнтів. У дослідження не включали пацієнтів з анемією, некоригованими порушеннями електролітного балансу, порушеннями функції нирок, печінки, рівнем АСТ, АЛТ або загального білірубину, що принаймні втричі перевищує верхню межу норми, з факторами серцевого ризику, з QTcF понад 450 мс та іншими результатами 4-го ступеня тяжкості. Ці групи пацієнтів можуть продовжувати отримувати схеми лікування, якщо лікуючий лікар вважає це найкращим варіантом, незважаючи на ці можливі протипоказання.

Учасники з цукровим діабетом, незалежно від рівня HbA1c, можуть бути включені в дослідження. Експертна група не знайшла доказів, які б свідчили про інші висновки для цієї групи порівняно із загальними рекомендаціями.

Міркування щодо впровадження

Відбір пацієнтів

Відповідність критеріям для застосування трьох модифікованих 9-місячних схем описано в примітках до Рекомендації 2.2. Ці схеми розглядаються для лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до FQ, і яким не можна запропонувати жодну з двох рекомендованих 6-місячних схем (див. зведене операційне керівництво (69)).

Ці схеми підходять для пацієнтів з ТБ легень або всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобової системи або дисемінованих форм ТБ з поліорганним ураженням.

До участі можуть бути залучені учасники будь-якого віку, включаючи дітей та підлітків або ЛЖВ (незалежно від кількості CD4), з діабетом (незалежно від рівня A1c), розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, та психічними захворюваннями.

Особи з МЛС/Риф-ТБ, які мали менше 1 місяця попереднього контакту з будь-яким з препаратів, що входять до складу схеми (окрім PZA, де допускається попередній контакт; та хінолонів, де стійкість повинна бути виключена), відповідають критеріям для отримання лікування за цими схемами. Крім того, до програми лікування можуть бути включені діти та підлітки, які не мають бактеріологічного підтвердження ТБ або визначеної стійкості МБТ, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ, виходячи з клінічних ознак і симптомів ТБ та історії контакту з пацієнтом з підтвердженим діагнозом МЛС/Риф-ТБ.

Тестування медикаментозної чутливості

Рекомендований ВООЗ швидкий молекулярний тест для підтвердження чутливості до FQ слід проводити перед початком лікування за модифікованими 9-місячними схемами. В ситуаціях, коли можна провести ТМЧ до інших препаратів, що входять до складу схеми, і підтверджено стійкість до будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (окрім PZA, який обговорюється окремо нижче), такі схеми не слід застосовувати.

Дані дослідження endTB свідчать про зниження ефективності серед пацієнтів зі стійкістю до PZA. Однак найкращі оцінки свідчать про вищі показники успіху, ніж при застосуванні триваліших схем лікування, навіть у випадках стійкості до PZA. Тому ГРН припустила, що PZA можна виключити з модифікованих 9-місячних схем лікування, якщо стійкість до PZA вірогідно підтверджена або якщо є пов'язані з PZA ПР. Однак у разі відміни PZA решту схеми лікування слід продовжувати відповідно до рекомендацій. В ситуаціях, коли ТМЧ до PZA не є широкодоступним, слід застосовувати PZA, якщо немає пов'язаних з PZA.

Побічні реакції та лікарські взаємодії

Для пацієнтів, які отримують лікування за модифікованими 9-місячними схемами, важливо здійснювати активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів для ретельного моніторингу та адекватного лікування ПР та запобігання ускладненням від лікарських взаємодій.

Важливою ПР у пацієнтів, які застосовують модифіковані 9-місячні схеми лікування, є гепатотоксичність у зв'язку з PZA. У дослідженні endTB скринінг на підвищення рівня печінкових ферментів проводився щомісяця протягом лікування, незалежно від наявності симптомів. Підвищення рівня печінкових ферментів, із супутніми симптомами або без них, часто спостерігалось під час лікування. Гепатотоксичність 3 ступеня визначалася у дослідженні як підвищення рівня АЛТ (SGPT) або АСТ (SGOT), більше ніж у п'ять разів, але менше або рівне 10-кратному перевищенню верхньої межі норми. Зокрема, транзиторна гепатотоксичність 3 або вищого ступеня спостерігалася у 18% пацієнтів у групі BLMZ, 16% у групі BLLfxCZ та 8,7% у групі BDLLfxZ у вибірці для аналізу безпеки в дослідженні endTB. Неточність цих оцінок означала, що неможливо було зробити чіткі висновки про відмінності між схемами лікування. Під час дослідження було рекомендовано призупинити застосування PZA у разі, якщо рівень печінкових ферментів у п'ять разів перевищував верхню межу норми (5×ВМН). Лікування препаратом PZA було назавжди припинено в середньому у 17% пацієнтів, без суттєвих відмінностей між трьома схемами лікування. Більшість пацієнтів, які отримували модифіковані 9-місячні схеми, отримували 39 тижнів PZA, а пацієнти, які назавжди припинили прийом PZA, отримували препарат протягом 85-112 днів, знову ж таки з мінімальною різницею між схемами.

Склад схеми, дозування препаратів, що входять до неї, і кратність

Короткі назви схем з однолітерними аббревіатурами препаратів, трилітерні аббревіатури та склад модифікованих 9-місячних схем наведені в **таблиці 2.10**. Всі модифіковані 9-місячні схеми включають бедаквілін, лінезолід, піразинамід і фторхінолон як основні препарати, а також один або два інші додаткові препарати.

Таблиця 2.10. Склад трьох модифікованих 9-місячних схем

Назва схеми	Трилітерні аббревіатури препаратів	Склад з повними назвами препаратів
BLMZ	9Bdq-Lzd-Mfx-Z	Бедаквілін-лінезолід-моксифлоксацин-піразинамід
BLLfxCZ	9Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Z	Бедаквілін-лінезолід-левофлоксацин-клофозамін-піразинамід
BDLLfxZ	9Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z	Бедаквілін-деламагід-лінезолід-левофлоксацин-піразинамід

Дозування лінезоліду та бедаквіліну в цих схемах дещо відрізняється від стандартного дозування, що застосовується в інших схемах лікування:

- у дослідженні учасники отримували лінезолід у дозі 600 мг один раз на добу протягом 16 тижнів, а потім були рандомізовані для отримання зменшеної дози 300 мг один раз на добу або 600 мг тричі на тиждень до кінця лікування, результати виявилися подібними для обох варіантів;
- бедаквілін приймали у дозі 400 мг на добу протягом перших 2 тижнів, а потім по 200 мг тричі на тиждень протягом повного 9-місячного періоду.

Можна використовувати обидва варіанти стратегії дозування лінезоліду. Альтернативне щоденне дозування бедаквіліну не використовувалося в модифікованих 9-місячних схемах; однак воно вважається еквівалентним варіантом, який може спростити лікування для пацієнта, оскільки вимагає приймання однакової кількості таблеток щодня, спрощуючи графік дозування. Дозування інших препаратів у модифікованій 9-місячній схемі відповідає стандартизованому дозуванню препаратів на основі маси тіла, що використовуються у схемах лікування МЛС/Риф-ТБ, для дорослих та дітей

Тривалість схеми, продовження та відміна

Загалом, окремі препарати у модифікованих 9-місячних схемах застосовуються протягом повного 9-місячного періоду. Усі три схеми лікування в дослідженні endTB були припинені на 9-му місяці без можливості продовження тривалості. Можна розглянути можливість припинення прийому піразинаміду або лінезоліду через побічні ефекти, а схему можна продовжити з препаратами, що залишилися. Однак, якщо необхідно відмінити більше, ніж один препарат, схему лікування слід припинити і розпочати альтернативне лікування.

За відсутності клінічної або бактеріологічної відповіді (наприклад, посів залишається позитивним або знову стає позитивним на 4-му місяці або пізніше) слід провести обстеження на наявність недіагностованої або набутої лікарської стійкості.

Пропущені дози та перерви в лікуванні

Компенсація пропущених доз відповідає рутинній протитуберкульозній практиці, коли сумарна перерва в прийомі всіх препаратів у схемі перевищує 7 днів, але становить менше місяця.

Догляд та підтримка

Введення препаратів у поєднанні з підтримкою пацієнтів може підвищити прихильність до терапії та забезпечити оптимальну ефективність препарату та безпеку пацієнтів, які отримують лікування. Заходи щодо підтримки прихильності пацієнтів (наприклад, полегшення відвідування пацієнтів до закладів охорони здоров'я чи домашні візити медичним персоналом або використання цифрових технологій для щоденного спілкування) можуть бути важливими для утримання пацієнтів на лікуванні, навіть якщо схема лікування порівняно коротка. Рекомендації ВООЗ щодо догляду та підтримки обговорюються в **розділі 3**.

3. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням довших схем

Рекомендації 3.1–3.17 Триваліші схеми

№	Рекомендація
3.1	У пацієнтів з ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилися, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена тільки з препаратів групи А чи В, препарати групи С додаються для її укомплектування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.2	Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.3	Левофлоксацин або моксифлоксацин потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>
3.4	Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін . <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.5	Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>
3.6	Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.7	Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.8	Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. <i>(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> У дітей із МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років деламанід можна застосовувати в складі триваліших схем лікування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
3.9	Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>

№ Рекомендація

3.10 Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)³⁷

3.11 Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3.12 Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування.
(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів)

3.13 Парааміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування.
(Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів)

3.14 Клавуланову кислоту заборонено включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.
(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність доказів)³⁷

3.15 У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується **загальна тривалість лікування 18-20 місяців**; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3.16 Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується **тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву**; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

3.17 Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується **інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців**; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

У таблиці 3.1 наведено докладну інформацію про групування лікарських засобів, рекомендованих до застосування в триваліших схемах лікування МЛС-ТБ, але групи наведені нижче для наочності:

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

Обґрунтування та докази

Цей розділ стосується рекомендацій щодо схем лікування МЛС/Риф-ТБ, які мають більшу тривалість, ніж схеми, описані в попередніх розділах.

³⁷ Іміпенем-циластатин та меропенем застосовують із клавулановою кислотою, яка доступна лише у препаратах, поєднаних із амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом, тому його не слід застосовувати без іміпенему-циластатину та меропенему.

Запитання PICO

Рекомендації в цьому розділі стосуються питань PICO, сформульованих у 2018 та 2019 роках. Питання, сформульовані у 2018 році, були такими:

Запитання PICO 3–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018): Які індивідуальні засоби мають більше шансів на поліпшення результатів у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ при формуванні частини довгострокового лікування, відповідно до настанов ВООЗ?³⁸

Запитання PICO 4–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи покращуються результати безпеки з менш чи більш ніж п'ятьма ефективними препаратами в інтенсивній фазі?

Запитання PICO 5–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи покращуються результати безпеки з інтенсивною фазою, короткою або довшою за 8 місяців?

Запитання PICO 6–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи покращуються результати безпеки з інтенсивною фазою, короткою або довшою за 20 місяців?

Запитання PICO 7–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, яка мінімальна тривалість лікування після конверсії посіву, що може покращити результати?

Два актуальних запитання PICO, що розглядалися ГРН для оновлення 2020 року:

Запитання PICO 8–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ чи схема лікування, що містить бедаквілін протягом більше ніж 6 місяців, покращує результати безпеки в порівнянні з бедаквіліном протягом до 6 місяців як частина триваліших схем, які в інших випадках відповідають рекомендаціям ВООЗ?

Запитання PICO 9–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019): Чи безпечно поліпшує результати одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду у порівнянні з іншими схемами лікування у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, відповідно до керівництва ВООЗ?

Два додаткові запитання PICO були розглянуті у 2021 році в межах ГРН, сформованої для оновлення настанови з ведення ТБ в дітей (30):

Запитання PICO 1–2021 (ТБ в дітей, 2021): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років чи потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ, без бедаквіліну?

Запитання PICO 2–2021 (ТБ в дітей, 2021): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років чи потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить деламанід, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ, без деламаніду?

Рекомендації щодо розробки триваліших схем МЛС-ТБ випускаються ВООЗ протягом кількох років і впроваджуються у багатьох країнах світу (2, 6, 13, 16). Рекомендації у цьому розділі охоплюють усі форми МЛС/Риф-ТБ; вони включають лікування пацієнтів з ізоніазид-стійкими, рифампіцин-чутливими штамами (тобто Риф-ТБ), або з додатковою стійкістю до ізоніазиду (тобто МЛС-ТБ), або зі стійкістю до інших лікарських засобів (тобто пре-ШЛС або ШЛС-ТБ). Усім пацієнтам з ТБ — дітям або дорослим, у яких діагностовано рифампіцин-стійкі штами може бути призначена схема лікування МЛС/Риф-ТБ (2).

³⁸ Зважаючи на те, що в кількох випробуваннях або інших дослідженнях проводилися прямі порівняльні дослідження лікарських засобів для лікування МЛС-ТБ в різних схемах, не очікується, що результати систематичного огляду впливатимуть на рекомендації щодо коригування дози.

Імовірність успіху лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за триваліших схем залежить від чинників, пов'язаних з пацієнтом і штамом ТБ (наприклад, тяжкість захворювання, форми стійкості та супутні захворювання), а також від доступу до медичної допомоги (наприклад, схеми з достатньою кількістю ефективних препаратів, препарати належної якості, лікування ПР та підтримка пацієнтів). Відомо, що триваліші схеми лікування з достатньо ефективними препаратами збільшують імовірність вилікування та зменшують ризик смертності у дорослих та дітей (70-73). Склад триваліших схем регулюється підбором окремих лікарських засобів, що вважаються ефективними, й необхідністю комбінувати достатню кількість препаратів, щоб максимально збільшити ймовірність вилікування рецидивів без підвищення токсичності. Схеми можуть мати стандартизований (фіксований) склад або бути індивідуальним для потреб пацієнта. триваліші схеми лікування зазвичай тривають 18-20 місяців або більше; цей документ надає рекомендації щодо тривалості таких схем, оновлені після випуску настанови ВООЗ 2011 року (73). Підсумовуючи це, у 2018 році для більшості пацієнтів було запропоновано загальну тривалість лікування 18-20 місяців і тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може була змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію.

Доказова база та аналізи

Напередодні обговорення ГРН у 2018 році ВООЗ оприлюднила публічний заклик щодо отримання індивідуальних даних пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ разом із результатами лікування (74), (2018 #35; 2018 #35). Метааналіз ІДП у дорослих та дітей, які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, дозволяє вивчити корисні кореляції результатів, включаючи склад схеми (70-72). Доказова база ефективності багатьох лікарських засобів, що застосовуються в схемах лікування МЛС/Риф-ТБ, спирається на метааналіз ІДП 2018 р. Своєю чергою, метааналіз ІДП значною мірою спирається на обсерваційні дослідження, лише в яких використовували рандомізовані контрольовані дизайни (21); отже, загальна якість доказових даних часто оцінюється як низька або дуже низька. Джерела даних, які використала ГРН для відповіді на запитання РІСО в цьому розділі, наведені нижче.

Запитання РІСО 3–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (вибір окремих лікарських засобів)

По-перше, для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності для окремих лікарських засобів у триваліших схемах було використано метааналіз ІДП 2018 року, з використанням 13104 медичних карток із 53 досліджень у 40 країнах. ІДП 2018 року містить нові набори даних за останні роки в декількох країнах, включаючи великий набір даних з ПАР з багатьма пацієнтами, які отримували схеми, що містять бедаквілін. По-друге, для аналізу ПР, що призвели до скасування окремих лікарських засобів у триваліших схемах, було використано підмножину 5450 медичних карток із 17 досліджень в ІДП 2018 року, доповнену додатковою інформацією з 10 інших досліджень, які повідомляли лише про ПР на один із препаратів: бедаквілін ($n=130$), лінезолід ($n=508$) або карбапенеми ($n=139$).

На додаток до цих даних, ГРН 2018 року також оцінила неопубліковані результати випробування фази 3 деламаніду 213 (75, 76), а також дані про безпеку та фармакологічний вплив неопублікованих досліджень бедаквіліну (фази 2 ТМС207-С211 та фази 1–2 ІМРААСТ Р1108) та деламаніду в дітей (фази 1 242-12--245, фази 1 242-12--232, фази 2 242-07--204 та фази 2 242-12--233). ГРН 2018 року також здійснила пошук літератури для дослідження результатів пацієнтів, які отримували інші препарати, а не ті, що включені до настанови 2016 року (наприклад, перхлорон, гамма-інтерферон та сутезолід).

Запитання РІСО 4–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (кількість препаратів, які, ймовірно, є ефективними)

Для аналізу успішності лікування, неефективності лікування, рецидиву та смертності, для оптимальної кількості лікарських засобів для включення до довгострокових схем, дані були отримані з підмножини 8957 пацієнтів у 47 дослідженнях, включених до ІДП, використовуваних для питання РІСО 2–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) вище. З них 3570 пацієнтів у 16 дослідженнях були проінформовані про дату початку та завершення застосування лікарських засобів, у яких повідомлялося про ТМЧ, а 5387 пацієнтів у 31 дослідженні були проінформовані про окремі лікарські засоби, що застосовуються як у інтенсивній фазі, так і у фазі продовження лікування, а також результати ТМЧ. Оскільки це питання зосереджувалося на кількості лікарських засобів в інтенсивній фазі, пацієнти, які не отримували ін'єкційний препарат або у яких початкова інтенсивна фаза не визначалася, не були включені ($n=476$). Пацієнти, які отримали статус «вилікувані» або «лікування завершено», але отримали менше 18 місяців лікування —

мінімальна тривалість для триваліших схем, рекомендованих ВООЗ у минулому — також не були включені ($n=346$). Якщо була можливість провести ТМЧ, засіб вважався ефективним, якщо результати виявляли чутливість, і засіб вважався неефективним, якщо результати виявляли стійкість. Існували дві ситуації відсутності результатів ТМЧ. По-перше, якщо поширеність стійкості до цього засобу становила менш ніж 10% у тій самій групі пацієнтів (тобто з тієї ж країни чи дослідницького центру, в межах однієї країни, або загалом у всіх центрах, якщо місцеві дані не були доступні), тоді цей препарат вважався ефективним. Ця ситуація стосується таких препаратів: цикloserин або теризидон, лінезолід, клофазимін, бедаквілін, карбапенеми і деламанід. По-друге, якщо поширеність стійкості до цього засобу становила більше або дорівнювала 10 % у тій самій групі пацієнтів (тобто з тієї ж країни чи дослідницького центру, в межах однієї країни, або загалом у всіх центрах, якщо місцеві дані не були доступні), то підставлені результати ТМЧ використовувалися для визначення ефективності у разі відсутності ТМЧ. Якщо результат ТМЧ виявив чутливість, то засіб вважався ефективним; якщо результат ТМЧ виявив стійкість, то засіб не вважався ефективним. Ця ситуація стосувалася таких засобів: піразинамід, етамбутол, ін'єкційні препарати другого ряду, фторхінолони, *парааміносаліцилова* кислота, етіонамід та протіонамід. Під час підрахунку кількості лікарських засобів, які можуть бути ефективними (незалежно від результату ТМЧ, що може бути доступним), такі засоби не були включені: ізоніазид (включаючи високу дозу ізоніазиду), рифампіцин, рифабутин, тіоацетазон, амоксицилін-клавуланат та макролідні антибіотики.

У цих трьох рекомендаціях щодо тривалості лікування підмножинами основного метааналізу ІДП 2018 року з 13104 пацієнтами загалом із 53 досліджень у 40 країнах був проаналізований ризик неефективності лікування та рецидиву/успішності, пов'язаний з різною тривалістю лікування (див. таблиці GRADE в додатку 5 до та план аналізу в додатку 6). Пацієнтів спостерігали щодо рецидиву, але кількість пацієнтів із рецидивом було відносно невеликим. Три підмножини ІДП для запитань PICO 5, 6 та 7 -2018 обговорюються нижче.

Аналіз запитання PICO 5–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (різна тривалість інтенсивної фази)

Первинний аналіз використовував підмножину медичних карт 3750 пацієнтів із 42 обсерваційних досліджень; з яких 2720 отримували індивідуалізовану схему лікування МЛС-ТБ, а 1030 — стандартизовані схеми лікування МЛС-ТБ. З 13 104 карток в основних ІДП 9354 картки не були включені з таких причин: втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження ($n=2261$), смерть ($n=2043$), пацієнти не отримували ін'єкційний препарат ($n=1094$), немає інформації про тривалість застосування ін'єкційного препарату ($n=2341$), кількість препаратів, які можуть бути ефективними, становить менш як п'ять або менш ніж чотири плюс піразинамід ($n=1450$) та тривалість застосування ін'єкційного препарату становить понад 20 місяців ($n=165$).

Запитання PICO 6–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) (про тривалість лікування)

Доказові дані щодо інформування запитання PICO 6–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) були отримані з підмножини 6 356 пацієнтів з 51 обсерваційного дослідження для первинного аналізу. З 6356 пацієнтів 5352 отримували індивідуалізовану схему лікування МЛС-ТБ, а 1004 — стандартизовану схему лікування МЛС-ТБ. З 13104 медичних карт у головних ІДП 6748 медичні карти були виключені з наступних причин — втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження ($n=2261$), смерть ($n=2043$), тривалість лікування не повідомлялася ($n=230$), кількість препаратів, які можуть бути ефективними, становить менш як п'ять або менш ніж чотири плюс піразинамід ($n=2072$), тривалість лікування становить менш ніж 6 місяців ($n=52$) та тривалість лікування більше або дорівнює 36 місяців ($n=90$).

Запитання PICO 7–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) (про тривалість лікування після конверсії посіву)

Аналіз для відповіді запитання PICO 7–2018 МЛС/Риф-ТБ, 2018) був проведений на підмножині 4175 пацієнтів з 39 обсерваційних досліджень. Усі, крім трьох з 4175 пацієнтів отримували індивідуалізовану схему. Причини невиключення 8929 карток з основного набору даних були такими: втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження ($n=2261$), смерть ($n=2043$), тривалість лікування не повідомлялася ($n=230$), інформація про посів не повідомлялася ($n=1945$), вихідний посів негативний ($n=754$), пацієнт ніколи не мали конверсії посіву ($n=426$), кількість препаратів, які можуть бути ефективними, становить менш як п'ять або менш ніж чотири плюс піразинамід ($n=1215$), тривалість лікування становить менш ніж 6 місяців ($n=4$), тривалість лікування більше або дорівнює 36 місяців ($n=49$) та конверсія посіву після лікування ($n=2$).

Запитання PICO 1–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців)

Для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності під час застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців дані були отримані з обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» — загальний набір даних, що включає загалом 1094 пацієнтів з 13 країн (77).³⁹ Дані аналізували, щоб відповісти на це запитання, та включали пацієнтів з когорти обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ», які отримували бедаквілін щонайменше 6 місяців, почали застосовувати бедаквілін протягом першого місяця епізоду лікування та не отримували деламанід одночасно з бедаквіліном під час лікування, і пацієнтів з успішністю лікування — з тих, хто отримав лікування не менше 17,5 місяця. Всього 515 пацієнтів відповідали цим критеріям. До групи втручання належали 242 пацієнти, які отримували бедаквілін загалом більше 203 днів⁴⁰, і їх порівнювали з 273 пацієнтами, які отримували бедаквілін загалом 168–203 дні. Додаткові джерела даних, що розглядаються ГРН 2019 року, включали когорту з 112 пацієнтів з Білорусі, які отримували бедаквілін (з них двоє мали неналежну інформацію про лікування та були виключені), і когорту з 123 пацієнтів з організації «Лікарі без кордонів» (MSF) в Узбекистані, які отримували бедаквілін (один пацієнт не був включений через недостатню інформацію про лікування). З цих 232 відповідних пацієнтів 65 отримували бедаквілін більше 203 днів, а 72 — бедаквілін протягом 168–203 днів. Первинний аналіз містив лише дані обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ».

Запитання PICO 2–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну та деламаніду разом)

Для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду дані були отримані з тієї самої когорти пацієнтів із обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ», яка надала інформацію для відповіді на запитання PICO 1–2019. Однак у цьому наборі даних лише 92 пацієнти отримували обидва препарати разом протягом будь-якого періоду часу, та ще менше пацієнтів почали застосовувати бедаквілін та деламанід одночасно та протягом першого місяця лікування ($n=35$). Ще троє пацієнтів отримували супутній бедаквілін та деламанід до кінця першого місяця лікування; загальна кількість становила 38. Решта 57 пацієнтів розпочали лікування двома препаратами більше 30 днів, тому їх не включили. Додаткові джерела даних являли собою когорту з 100 пацієнтів, які отримували лікування бедаквіліном у Мумбаї, Індія (з проєкту, що підтримується MSF), з яких 86 отримали певну форму супутнього лікування бедаквіліном та деламанідом під час терапії; 62 з 86 розпочали лікування двома препаратами протягом 30 днів, а 46 із 62 почали застосовувати обидва препарати протягом першого місяця епізоду лікування. Отже, загальна група втручання становила 84 пацієнта: 38 із когорти обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» та 46 — із набору даних у Мумбаї. Через обмежені наявні дані джерела даних для групи порівняння були отримані з обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» та наборів даних з Білорусі, Мумбаї та Узбекистану. В ІДП не було достатньої кількості пацієнтів для будь-яких значущих аналізів ($n=4$ пацієнти, які отримували бедаквілін та деламанід разом). До первинної групи порівняння належав 401 пацієнт ($n=302$ за результатами обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ», $n=82$ з набору даних з Білорусі, $n=17$ з набору даних з Узбекистану і $n=0$ з набору даних з Мумбаї). Ці пацієнти почали застосовувати бедаквілін протягом першого місяця лікування та не отримували бедаквілін більше ніж 6 місяців. Вторинна група порівняння була отримана в результаті обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» і становила 102 пацієнти, які отримували деламанід протягом першого місяця лікування та які не отримували деламаніду протягом тривалого періоду. Жоден пацієнт із наборів даних з Білорусі, Мумбаї чи Узбекистану протягом цієї тривалості не отримував деламанід. Медіанна тривалість одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду серед 84 пацієнтів групи втручання становила 18,5 місяця (IQR: 9 місяців, 21 місяць).

Наведені додаткові дані охоплювали дані про безпеку, отримані у Випробуванні деламаніду та бедаквіліну проти лікарсько-стійкого туберкульозу (DELIBERATE) (AIDS Clinical Trials Group A5343). Випробування DELIBERATE — це рандомізоване, відкрите, фармакокінетичне випробування безпеки з трьох груп, проведене в дослідницьких центрах у ПАР та Перу. Щоб відповісти критеріям участі, пацієнти повинні були мати 18 років і більше, МЛС-ТБ легень (або монорезистентність

³⁹ Ці країни — Вірменія, Бангладеш, Білорусь, Корейська Народно-Демократична Республіка, Ефіопія, Грузія, Індонезія, Казахстан, Кенія, Лесото, М'янма, Пакистан та Перу.

⁴⁰ 203 дні було обрано як граничне значення, оскільки міжмодальне значення застосування бедаквіліну для всіх пацієнтів в обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ»; граничне значення було не 6 місяців точно, а 203 дні.

до рифампіцину), отримувати лікування МЛС-ТБ, але без клофазиміну та моксифлоксацину, заміненого левофлоксацином та вихідне значення інтервалу QTcF менш ніж 450 мс. Окрім схеми лікування МЛС-ТБ з описаними вище умовами, схеми, які використовувались у трьох групах дослідження, включали додавання бедаквіліну 400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, потім 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів; додавання деламаніду 100 мг двічі на добу протягом 24 тижнів; і додавання як бедаквіліну, так і деламаніду. Основною метою випробування було порівняння середньої зміни QTcF від вихідного рівня (в середньому протягом 8-24 тижнів), коли бедаквілін та деламанід застосовували разом із середньою зміною, яка спостерігалася, коли кожен препарат застосовувався окремо.

На додаток до даних, розглянутих для запитань PICO 1–2019 та 2–2019, ГРН 2019 року були надані та переглянуті дані дослідження в ПАР щодо застосування бедаквіліну під час вагітності. Це обсерваційне когортне дослідження включало інформацію про 108 вагітних жінок із Риф-ТБ, які були зараховані з однієї референс-лікарні МЛС/Риф-ТБ в ПАР в період з січня 2013 до грудня 2017 року. У межах схеми лікування МЛС/Риф-ТБ 58 жінок отримували бедаквілін; їх порівнювали з 50 жінками, у яких в схемі лікування не було бедаквіліну. Жінки в цьому дослідженні народили 109 живих немовлят, з них 49 отримали вплив бедаквіліну внутрішньоутробно, а 60 — ні. Клінічні дослідження проводилися за 2, 6 та 12 місяців після народження, щоб підтвердити результати немовлят. Основна мета дослідження полягала в тому, щоб зафіксувати результати лікування, вагітності та немовлят серед жінок, яких лікували від Риф-ТБ за допомогою протитуберкульозних препаратів другого ряду під час вагітності.

Переглядаючи доказові дані та формулюючи рекомендації, ГРН 2019 року враховувала необхідність охоплення в настанові для ключових підгруп, які були недостатньо представлені в метааналізі ІДП 2018 року, зокрема дітей. Якщо дані про дітей були не доступні, доказові дані дорослих були екстрапольовані до дітей. Найкращі наявні доказові дані були використані для формування рекомендацій щодо схеми, яка має високий показник вилікування без рецидивів, і знижує ймовірність смертності та виникнення додаткової стійкості при мінімізації ризиків. ГРН 2019 року знала про метааналіз ІДП про МЛС-ТБ у дітей з 975 клінічно діагностованими або бактеріологічно підтвердженими випадками ТБ легень або позалегенового ТБ, які були використані для формування рекомендацій щодо лікування 2016 року (71). Діти із ШЛС-ТБ (визначення до 2021 року) не були включені в цей аналіз ($n=36$), оскільки їхні схеми лікування не вважалися порівнянними зі схемами інших пацієнтів із МЛС-ТБ, а їхня кількість була занадто низькою для незалежного аналізу. Під час складання цього набору даних РКВ не були включені (або відомі), і загальну вірогідність оцінки впливу, що ґрунтувалася на цих доказових даних, було визнано дуже низькою. Однак у липні 2019 року ГРН 2019 року були надані попередні дані з випробування DELIBERATE для часткової відповіді на запитання PICO 9; загальна вірогідність оцінки впливу цього дослідження була визнана низькою.

Запитання PICO 1–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) (застосування бедаквіліну у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років)

Щоб відповісти на запитання PICO про використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років, ГРН 2021 проаналізувала дані двох випробувань фази 2 (TMC207-C211 та IMPAACT P1108). TMC207-C211 — це відкрите одноступеневе дослідження фази 2 для оцінки фармакокінетики, безпеки, переносимості та антимікобактеріальної активності бедаквіліну в комбінації з фоновою схемою лікування МЛС-ТБ для лікування дітей та підлітків у віці 0-17 років з бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим формами позалегенового МЛС-ТБ.⁴¹ IMPAACT P1108 — це дослідження фази 1-2 щодо визначення дози з модифікованою віковою деескалацією для оцінки фармакокінетики, безпеки та переносимості бедаквіліну в комбінації з оптимізованими індивідуалізованими схемами лікування МЛС-ТБ у дітей, що живуть з ВІЛ, та неінфікованих дітей з клінічно діагностованим або підтвердженим легеневою (внутрішньогрудним) та окремими формами позалегенового МЛС-ТБ.⁴²

⁴¹ Фармакокінетичне дослідження для оцінювання антимікобактеріальної активності TMC207 у комбінації з фоновою схемою препаратів проти ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) для лікування дітей/підлітків з МЛС-ТБ легень (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354014>, станом на 21 січня 2022 р.).

⁴² P1108. Відкрите одноступеневе дослідження фази I/II для оцінювання фармакокінетики, безпеки та переносимості бедаквіліну (BDQ) у комбінації з оптимізованою індивідуальною терапією ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) у ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-неінфікованих дітей і підлітків з МЛС-ТБ (<https://www.impaaactnetwork.org/studies/p1108>, станом на 21 січня 2022 р.).

Дані, проаналізовані з TMC207-C211, відповідали дітям віком 5–18 років, а дані з IMPAАСТ P1108 включали дітей віком 0–6 років; тому огляд даних з фармакокінетики та безпеки був зосереджений здебільшого на даних IMPAАСТ P1108. Попри те, що розмір вибірки доступних проміжних даних для огляду був невеликим ($n=12$), ГРН 2021 року дійшла висновку, що в дітей віком від 0 до -6 років сигнали безпеки з боку серця не відрізнялися від тих, про які повідомлялося в дорослих. Популяційні фармакокінетичні моделі, отримані в обидвох дослідженнях, дозволяють припустити, що впливу препарату, що спостерігається в дорослих, може бути досягнутий у більшості дітей, які отримують бедаквілін, хоча може знадобитися деяка корекція дози залежно від віку та маси тіла дитини.

Крім того, було описово проаналізовано дані ІДП для дітей з МЛС/Риф-ТБ (24 231 медична картка зі всіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та ПАР). Пошук проводився у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих медичних карток були використані для парного аналізу результатів лікування дітей, які отримували лікування від ЛС-ТБ. В аналіз було включено 40 дітей віком до 6 років та 68 дітей віком від 6 до 12 років, які отримували бедаквілін. У парному аналізі бедаквілін значно асоціювався з коротшою тривалістю та нижчим сВШ використання ін'єкційних протитуберкульозних препаратів. Статистично значущої різниці в результатах успіху лікування між дітьми до 6 років, які отримували цілковито пероральну схему на основі бедаквіліну, і дітьми, які не отримували бедаквілін, не було (89% проти 97%, $P=0,9$). Вважалось можливим залишкове спотворення (включаючи спотворення за показаннями).

Зручна для дітей форма бедаквіліну (20 мг таблетки без оболонки) використовується в дослідженні C211 компанії «Янссен» (Janssen) для дозування в дітей віком до 5 років, а також незабаром використовуватиметься в оновленому протоколі дослідження IMPAАСТ P1108 (на сьогодні в цьому дослідженні використовували лікарську форму 100 мг у всіх вікових групах). Досліджень прямого порівняння з вивчення біоеквівалентності 20 мг і 100 мг бедаквіліну не проводилося. Непряме порівняння біоеквівалентності показало, що обидві таблетовані лікарські форми мають однакову біодоступність і можуть використовуватися взаємозамінно в одній і тій самій дозі. Результати дослідження роздавлення бедаквіліну (78) також показали, що біодоступність таблеток бедаквіліну, супендованих у воді, була такою самою, як і у таблеток, що проковтуються.

Запитання PICO 2–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) (застосування деламаніду в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років)

Щоб відповісти на це запитання PICO про використання деламаніду в дітей віком до 3 років, ГРН 2021 року проаналізувала дані фази 1 відкритого дослідження з віковою деескалацією, призначеного для оцінки фармакокінетики, безпеки та переносимості деламаніду, двічі на добу протягом 10 днів у дітей з МЛС/Риф-ТБ, які отримували лікування за оптимізованою фоновією схемою (протокол 242–12–232)⁴³ та у відповідному відкритому додатковому дослідженні (протокол 242–12–233)⁴⁴. Були розглянуті дані з когорт 1 (вік 12–17 років), 2 (вік 6–11 років), 3 (вік 3–5 років) та 4 (вік 0–2 роки) для обидвох протоколів. Вплив у віковій групі від 0 до 2 років був нижчим, ніж у дітей віком від 3 років і старше, що потребує підходу моделювання або симуляції до дозування. У дітей віком від 0 до 2 років не спостерігалось сигналів безпеки з боку серця, відмінних від тих, про які повідомлялося у дорослих. Однак при розгляді цих результатів потрібно враховувати, що діти зазнавали меншого впливу лікарських засобів, ніж дорослі. Фармакодинамічне моделювання показало, що клінічно значущі зміни інтервалу QT (тобто подовження) малоімовірні в дітей віком до 3 років, навіть якщо для досягнення впливу препарату, порівнянного з таким у дорослих, використовувалися вищі дози.

Ефекти з боку ЦНС (парестезія, тремор, занепокоєння, депресія та безсоння) були включені до інструкції для медичного застосування деламаніду як для дорослих, так і для дітей як важливі потенційні проблеми безпеки препарату. У березні 2021 року спонсор дослідження опублікував заяву про намір змінити інструкцію для медичного застосування, включивши галюцинації як побічну реакцію. Цей новий сигнал безпеки поширеніший серед дітей, ніж серед дорослих: 15 повідомлень від 14 дітей віком від 2 до 16 років в Індії, Філіппінах, ПАР, Таджикистані та Україні.

⁴³ Дослідження фармакокінетики та безпеки для визначення відповідної дози для дітей з ТБ з множинною лікарською стійкістю (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634>, accessed 21 January 2022).

⁴⁴ Шестимісячне дослідження безпеки, ефективності та фармакокінетики деламаніду в дітей з ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923>, accessed 21 January 2022).

Серед дітей, які зіткнулися з цим сигналом безпеки, були діти формами ТБ з широкою лікарською стійкістю (МР/ШЛС-ТБ), яких лікували деламанідом відповідно до програмних умов (12 звітів), та діти, включені до клінічного випробування з вивчення застосування деламаніду для профілактики ТБ (3 звіти). Сім із 15 звітів стосувалися дітей, які також отримували циклосерин (в програмних умовах). ГРН наголосила на важливості побічних реакцій з боку ЦНС у дітей молодшого віку, враховуючи динамічний розвиток їхнього мозку.

На додаток до даних випробувань описово були проаналізовані дані ІДП для дітей з ЛС-ТБ (24 231 медична картка зі всіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та ПАР). Пошук проводився у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих медичних карток були використані для парного аналізу результатів лікування дітей, які отримували лікування від ЛС-ТБ. У ІДП для дітей з ЛС-ТБ було включено лише семеро дітей віком до 3 років, які отримували деламанід, 14 дітей віком 3–6 років та 69 дітей віком 6–12 л. ет. Усі 21 дитина віком до 6 років були успішно проліковані. Кількість дітей була недостатньою для аналізу порівняння.

Примітки

У межах ГРН 2018 року оцінювався індивідуальний внесок лікарських засобів, які використовуються у триваліших схемах лікування МЛС-ТБ, на результати лікування пацієнтів, переважно з використанням оцінок ефекту, отриманих у метааналізі ІДП 2018 року та дослідженні 213 (деламанід) для запитання PICO 3-2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (див. **додаток 5** для відповідних зведень доказових даних GRADE з кожного лікарського засобу та таблиць доказів для прийняття рішень). Після ретельної оцінки відносної користі та ризиків були зроблені рекомендації щодо кожного лікарського засобу та вони були класифіковані на три групи (див. **Таблицю 3.1, Таблицю 3.2 та Таблицю 3.3**).

- **Група А:** фторхінолони (левофлоксацин та моксифлоксацин), бедаквілін та лінезолід вважаються високоефективними та настійно рекомендуються для включення в усі схеми, якщо вони не протипоказані.
- **Група В:** клофазимін та циклосерин або теризидон умовно рекомендовані як препарати другого вибору.
- **Група С:** охоплювала всі інші лікарські засоби, які можна використовувати, якщо схема не може бути складена препаратами групи А або групи В. Препарати групи С класифікуються за відносним співвідношенням користь/ризик, які зазвичай очікують від кожного з них.

Іншими лікарськими засобами, які не входять до груп А-С, є:

- **Канаміцин та капреоміцин** — ці препарати були пов'язані з гіршими результатами під час їхнього застосування, і тому їх більше не рекомендують застосовувати в схемах лікування МЛС-ТБ.
- **Гатифлоксацин та ізоніазид з високою дозою та тіоацетазон** — гатифлоксацин та ізоніазид з високою дозою застосовували тільки у небагатьох пацієнтів, а тіоацетазон взагалі не застосовувався. Зараз препарати гатифлоксацину гарантованої якості недоступні після його відкликання з ринку через побоювання з приводу дисглікемії. Тіоацетазон навряд чи підлягає використанню у сучасних триваліших схемах і наразі він не доступний у вигляді лікарської форми гарантованої якості. Ізоніазид з високою дозою може мати роль у пацієнтів з підтвердженою чутливістю до ізоніазиду (див. розділ **«Міркування щодо підгруп»**).
- **Клавуланова кислота** — цей препарат потрібно включати в схеми лікування МЛС/Риф-ТБ лише як супутній препарат до карбапенемів (іміпенем-циластатин та меропенем). При використанні в такий спосіб її потрібно вводити з кожною дозою карбапенему, і не потрібно вважати додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом.

Жодних рекомендацій щодо перхлозону, гамма-інтерферону або сутезоліду не було через відсутність остаточних даних про результати лікування пацієнтів у відповідних дослідженнях.

Стосовно застосування бедаквіліну пацієнтам віком до 18 років та враховуючи що профілі впливу-відповіді (ефективності) можуть бути екстрапольовані від дорослих до дітей, ГРН дійшла висновку, що дози, які оцінювали в дітей та підлітків у двох випробуваннях (фаза 2 випробування ТМС207-С211 та фаза 1-2 Р1108; див. **додаток 6**), не призводять до впливу, що призвів би до підвищеного ризику невдачі лікування пацієнтів віком 6-17 років. Ризик безпеки для дітей віком від 6 років,

які брали участь у випробуваннях, всіх з яких були ВІЛ-негативними та мали обмежений вплив інших препаратів, що подовжують інтервал QT, не перевищував ризик у дорослих. Змінність, характерна для обмеженого розміру вибірки, виключала коментар щодо впливу-відповіді (безпеки). ГРН 2018 року також дійшла висновку, що міркування щодо співвідношення користь/ризик для застосування бедаквіліну в пацієнтів віком 6-17 років подібні до тих, що розглядаються для дорослих, але наголосили на необхідності отримання додаткових даних, перш ніж розглянути питання щодо оновлення цієї рекомендації до «настійної».

Огляд ГРН у 2021 році показав, що баланс між сприятливими та несприятливими ефектами, ймовірно, на користь використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років. ГРН 2021 року підкреслила що переваги можуть змінюватись залежно від конкретних умов та характеристик пацієнтів, наприклад від аліментарного статусу. ГРН також зазначила, що потенційну вищу вартість бедаквіліну в схемі лікування МЛС/Риф-ТБ потрібно розглядати в контексті переваг коротших безін'єкційних схем (тобто менше поїздки, менше часу, проведеного у клініках, та менше ПР). Крім того, ГРН дійшла висновку, що рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я може підвищитися, коли бедаквілін стане доступним для дітей молодшого віку, оскільки його використання буде прийнятним для більшості зацікавлених сторін, і що один з основних аспектів здійсненності буде пов'язаний із необхідністю моніторингу безпеки (тобто доступу до ЕКГ, а також наявності персоналу для моніторингу). Проте група дійшла висновку, що використання бедаквіліну в дітей молодшого віку, ймовірно, здійсненне.

Щодо використання деламаніду в дітей віком до 6 років, огляд ГРН 2018 р. ухвалив, що — на підставі результатів, отриманих у дорослих, а також розглянутих фармакологічних даних та даних з безпеки — екстраполяція даних ефективності та безпеки має бути обмежена дітьми віком 3-5 років, але не для дітей віком до 3 років (див. **додаток 5**). Профілі впливу в дітей віком від 3 до -5 років були порівняні з такими в дорослих і не перевищували таких у дітей віком від 6 років і старше, для яких попередні ГРН, скликані ВООЗ, вже рекомендували використання деламаніду (15, 26). На підставі наданих лабораторних та кардіологічних даних у дітей віком від 3 до 5 років не спостерігалось сигналів безпеки, відмінних від тих, про які повідомлялося у дорослих. Проте в ГРН були побоювання з приводу можливості призначення правильної дози дітям віком 3-5 років, враховуючи що спеціальна лікарська форма, використана в дослідженні (25 мг), не буде присутня на ринку в найближчому майбутньому та що доступні тільки таблетки для дорослих (50 мг), які не є біоеквівалентним та ускладнюють маніпулювання їх вмістом без шкоди для ефективності.

Огляд ГРН у 2021 року дійшов висновку, що баланс між сприятливими та несприятливими ефектами, ймовірно, на користь використання деламаніду в дітей віком до 3 років. Далі ГРН 2021 року зазначила що, коли в майбутньому з'являться таблетки, що диспергуються, по 25 мг, наслідки для ресурсів можуть змінитися. Вважалося, що деламанід у складі триваліших схем лікування потенційно може підвищити рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я і бути прийнятним для зацікавлених сторін. Крім того, ГРН 2021 дійшла висновку, що, ймовірно, буде можливо використовувати деламанід у дітей різного віку, тим більше, що очікується, що адаптована для дітей форма деламаніду стане доступною пізніше в 2021 році (ця форма тепер доступна). У цьому рішенні також враховувалося, що таблетки для дорослих не можна ділити, подрібнювати або розчиняти для полегшення прийому дітьми без потенційної зміни біодоступності.

Внаслідок цих численних оглядів у міру поступової появи нових даних використання бедаквіліну та деламаніду більше не обмежується віком пацієнтів.

Таблиця 3.1. Групування препаратів, рекомендованих для використання в триваліших схемах лікування МЛС-ТБ^а

Групи та кроки	Препарат	Скорочення
Група А: Включити всі три препарати	Левовфлоксацин <i>або</i> моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквілін ^{b,c}	Bdq
	Лінезолід ^d	Lzd
Група В: Додати один або два лікарських засоби	Клофазимін	Cfz
	Циклосерин <i>або</i> теризидон	Cs Trd
Група С: Додати, щоб завершити схему лікування, і якщо не можна використовувати препарати груп А та В	Етамбутол	E
	Делааманід ^e	Dlm
	Піразинамід ^f	Z
	Іміпенем-циластатин <i>або</i> меропенем ^g	lpm–Cln Mpm
	Амікацин (<i>або</i> стрептоміцин) ^h	Am (C)
	Етіонамід <i>або</i> протіонамід ⁱ	Eto Pto
	Парааміносаліцилова кислота ⁱ	PAS

ТМЧ — тест медикаментозної чутливості; ЕКГ — електрокардіограма; ГРН — група з розробки настанови; ІДП — індивідуальні дані пацієнтів; LPA — аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами; МЛС-ТБ — ТБ з множинною лікарською стійкістю.

^а Ця таблиця призначена для створення індивідуалізованих довгострокових схем лікування МЛС-ТБ (склад рекомендованих короткострокових схем лікування МЛС-ТБ значною мірою стандартизований; див. розділ **Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем**). Препарати групи С класифіковано за зменшенням порядку звичайного бажаного застосування, з урахуванням інших міркувань. Метааналіз ІДП 2018 року для триваліших схем лікування не включав пацієнтів, які застосовують тіоацетазон, і занадто мало пацієнтів, які застосовують гатифлоксацин та високу дозу ізоніазиду для аналізу. Ніяких рекомендацій щодо перхлорону, гамма-інтерферону або сутезоліду не було через відсутність остаточних даних про результати лікування пацієнтів у відповідних дослідженнях (див. Додаток 6).

^б Бедаквілін зазвичай застосовують у дозі 400 мг перорально один раз на добу протягом перших 2 тижнів, потім 200 мг перорально тричі на тиждень протягом 22 тижнів (загальна тривалість 24 тижнів). У результаті численних оглядів у міру поступової появи нових даних використання бедаквіліну більше не обмежується віком пацієнта. Доказів щодо безпеки та ефективності застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців було недостатньо для огляду у 2018 році. Отже, застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців було здійснено на підставі найкращих практик застосування не за показанням (79). Нові дані про профіль безпеки використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців були доступні для ГРН 2019 року, але ГРН не змогла оцінити вплив тривалого використання бедаквіліну на ефективність через обмеженість доказів та потенційне залишкове спотворення даних. Проте наявні дані підтверджують безпечне використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують відповідний моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Застосування бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців є застосуванням не за показаннями: і в цьому відношенні, як і раніше, застосовуються передові методи використання не за показаннями.

^с У 2018 році доказів для огляду одночасного використання бедаквіліну та делааманіду було недостатньо. У 2019 році ГРН оприлюднила нові дані про одночасне застосування бедаквіліну та делааманіду. Що стосується безпеки, ГРН зробила висновок, що дані не передбачають додаткових проблем з безпеки щодо одночасного застосування бедаквіліну та делааманіду. Обидва лікарські засоби можуть застосовуватися одночасно пацієнтам, у яких доступні інші варіанти лікування, за умови наявності достатнього моніторингу (включаючи ЕКГ від вихідного рівня та подальшого спостереження та електролітний моніторинг). Дані про ефективність одночасного застосування бедаквіліну та делааманіду були переглянуті ГРН, однак через обмежені доказові дані та потенційний залишковий вплив спотворювальних чинників в даних, ГРН не змогла прийняти рекомендацію щодо ефективності.

^a Показано, що застосування лінезоліду протягом принаймні 6 місяців підвищує ефективність, хоча токсичність може обмежувати застосування. Аналіз припускав, що застосування лінезоліду протягом усієї тривалості лікування дозволило б оптимізувати його вплив (близько 70 % пацієнтів, які отримували лінезолід із даними, отримували його більше ніж 6 місяців, а 30 % — протягом 18 місяців або протягом усієї тривалості). З піданалізу ІДП не можна було зробити висновок про те, що пацієнти не мали предикторів раннього припинення прийому лінезоліду.

^e Доказів щодо безпеки та ефективності деламаніду більше ніж 6 місяців було недостатньо для огляду. Застосування деламаніду, що перевищує ці межі, повинно дотримуватися найкращих практик застосування не за показаннями (79). Внаслідок численних оглядів у міру поступової появи нових даних використання деламаніду більше не обмежується віком пацієнта.

^f Піразинамід вважається ефективним препаратом лише тоді, коли результати ТМЧ підтверджують чутливість.

^g Кожну дозу імipенем-циластатину та меропенем вводять із клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах у комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним засобом, і його не потрібно застосовувати без імipенем-циластатину або меропенему.

^h Амікацин та стрептоміцин потрібно враховувати лише в тому разі, якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість та можна забезпечити якісний аудіологічний моніторинг зниження слуху. Стрептоміцин потрібно розглядати лише в тому разі, якщо не можна застосовувати амікацин (тобто він не доступний або є документально підтверджена стійкість) і якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість (тобто стійкість до стрептоміцину не виявляється при молекулярних LPA другого ряду і необхідне фенотипічне ТМЧ). Канаміцин та капреоміцин більше не рекомендуються для використання в схемах лікування МЛС-ТБ.

ⁱ Ці засоби виявляли ефективність лише в схемах без бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну або деламаніду, і тому пропонуються лише тоді, коли інші варіанти схеми не можливі.

Таблиця 3.2. Відносний ризик невдачі лікування або рецидиву та смертності (в порівнянні з успіхом лікування) — метааналіз ІДП 2018 року для триваліших схем лікування МЛС-ТБ та випробування деламаніду 213 (вибірка пацієнтів з призначеним лікуванням)^a

Препарат		Невдача лікування чи рецидив у порівнянні з успіхом лікування		Смертність та успіх лікування	
		Кількість пацієнтів	Скориговане співвідношення шансів (95 % ДМ)	Кількість пацієнтів	Скориговане співвідношення шансів (95 % ДМ)
A	Левофлоксацин або моксифлоксацин	3143	0,3 (0,1-0,5)	3551	0,2 (0,1-0,3)
	Бедаквілін	1391	0,3 (0,2-0,4)	1480	0,2 (0,2-0,3)
	Лінезолід	1216	0,3 (0,2-0,5)	1286	0,3 (0,2-0,3)
B	Клофазимін	991	0,3 (0,2-0,5)	1096	0,4 (0,3-0,6)
	Циклосерин або теризидон	5483	0,6 (0,4-0,9)	6160	0,6 (0,5-0,8)
C	Етамбутол	1163	0,4 (0,1-1,0)	1245	0,5 (0,1-1,7)
	Деламанід	289	1,1 (0,4-2,8) ^b	290	1,2 (0,5-3,0) ^b
	Піразинамід	1248	2,7 (0,7-10,9)	1272	1,2 (0,1-15,7)
	Імipенем-циластатин або 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)
		2582	1,6 (0,5-5,5)	2750	2,0 (0,8-5,3)
	Етіонамід або протіонамід				
	Парааміносаліцилова кислота	1564	3,1 (1,1-8,9)	1609	1,0 (0,6-1,6)

Препарат	Невдача лікування чи рецидив у порівнянні з успіхом лікування		Смертність та успіх лікування	
	Кількість пацієнтів	Скориговане співвідношення шансів (95 % ДМ)	Кількість пацієнтів	Скориговане співвідношення шансів (95 % ДМ)
Інші Канаміцин препарати	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)

ДМ — довірчі межі; ГРН — Група з розробки настанови; ІДП — індивідуальні дані пацієнтів; МЛС-ТБ — ТБ з множинною лікарською стійкістю.

^a Див. також текст, **таблицю 3.3** та **додаток 5, додаток 6** для отримання додаткової інформації про отримання оцінки та додаткових факторів ГРК при повторній класифікації лікарських засобів для застосування у схемах лікування МЛС-ТБ, як показано у **таблиці 3.1**.

^b Значення є нескоригованими відношеннями ризиків, визначеними дослідниками випробування 213 станом на місяць 24.

Запитання РІСО 4–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (кількість препаратів, які, ймовірно, є ефективними)

Щодо запитання РІСО 4–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) аналіз показав, що в триваліших схемах лікування МЛС-ТБ ризик невдачі лікування, рецидиву та смертності був порівнянним, коли почали лікування з чотирма, п'ятьма або шістьма, ймовірно, ефективними препаратами. Аналіз також показав, що у пацієнтів, які приймали три препарати у фазі продовження — ситуація, очікувана при запуску з чотирма препаратами та припинення ін'єкційного препарату наприкінці інтенсивної фази — спостерігалися не гірші результати, ніж у тих, хто приймав чотири препарати у фазі продовження.

Зважаючи на те що взаємодія лікарських засобів, добова кількість таблеток та ймовірність ПР зростають з кількістю препаратів у схемі, бажано було б дати пацієнтам мінімальну кількість препаратів, необхідних для отримання порівнянних рівнів безрецидивного вилікування. Ухвалюючи рішення щодо мінімальної кількості рекомендованих препаратів, ГРН 2018 року розглядала аналізи, що включали в схеми ін'єкційні препарати, водночас повністю усвідомлюючи, що майбутні триваліші схеми не міститимуть ін'єкційних препаратів. Крім того, важливо було передбачити ситуації, коли під час лікування припиняється застосування декількох препаратів, або через показання для застосування — застосування бедаквіліну та деламаніду не за інструкцією триває 6 місяців, або через переносимість (особливо лінезоліду; **таблиця 3.3**) (80); що означає, що протягом більшої частини тривалості схема містила два ключові засоби менше, ніж на початку. У той час як застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців називається застосуванням не за показанням, у 2019 році у ГРН стали доступні нові дані про безпеку застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців. Наявні дані підтверджують безпечне використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують відповідний моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Застосування бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців залишається застосуванням не за показанням; отже, найкращі практики застосуванням не за показанням все ще застосовуються.

ІДП 2018 року включали досвід понад 300 пацієнтів, які лікувалися лінезолідом не менш ніж 1 місяць, переважно в дозі 600 мг/добу, з інформацією про тривалість застосування. Близько 30 % отримували тільки лінезолід протягом 1-6 місяців, але понад 30 % отримували його протягом понад 18 місяців, і у цих пацієнтів спостерігалась найменша частота невдачі лікування, ВПС та смертності. Діаграма тривалості застосування лінезоліду та невдачі лікування свідчить про те, що оптимальна тривалість застосування становить приблизно 20 місяців, що відповідає звичайній загальній тривалості тривалішої схеми лікування МЛС-ТБ. Однак такий аналіз не враховує системної помилки виживаності, тобто означає, що ті, хто пройшов повний курс лікування, мають більше шансів на успішний результат, враховуючи що випадки смерті та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження виникали раніше. Не вдалося встановити чіткої картини щодо типу ПР та тривалості застосування, хоча в кількох випадках повідомлялося про оптичну нейропатію, яка пов'язана з тривалим застосуванням лінезоліду (81), тоді як гематологічна токсичність спостерігалась незалежно від тривалості застосування.

Таблиця 3.3. Серйозні ПР в пацієнтів, що отримують триваліші схеми лікування МЛС-ТБ^а

Препарат	Абсолютний ризик ПР	
	Медіана (%)	95% довірчий інтервал
Бедаквілін	2,4	[0,7; 7,6]
Моксифлоксацин	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]
Левифлоксацин	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]

ГРН — Група з розробки настанови; ІДП — індивідуальні дані пацієнтів; МЛС-ТБ — ТБ з множинною лікарською стійкістю; ТБ — туберкульоз.

^а З метааналізу на основі груп було проведено метааналіз підмножини пацієнтів із ІДП у 2016 році для ПР, що призвели до остаточного припинення протитуберкульозного препарату (27 досліджень) або класифіковані як 3-5 ступінь (три дослідження). Існують невеликі відмінності між кінцевими оцінками, наведеними в результатах публікації (80), і значеннями, отриманими на момент створення ГРН, і наведеними в цій таблиці, оскільки в публікації використовувався розширений набір даних; однак незначні відмінності не впливають на висновки щодо застосування цих лікарських засобів. Не було достатньо даних медичних карток щодо деламаніду, іміпенему-циластатину та меропенему для оцінки ризиків. Препарати, які не належать у групи А, В або С, виділені курсивом.

У 2018 році ГРН рекомендувала за можливістю складати схеми з усіх трьох препаратів групи А та принаймні одного препарату групи В, щоб лікування розпочалося щонайменше з чотирьох лікарських засобів, які можуть бути ефективними, і щоб принаймні три засоби продовжувались протягом решти тривалості лікування, якщо бедаквілін припиняється через 6 місяців. У 2019 році ГРН отримала нові докази щодо безпеки використання бедаквіліну понад 6 місяців. Ці доказові дані підтверджують безпеку застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Якщо використовуються лише один або два препарати групи А, обидва препарати групи В повинні бути включені. Якщо схема не може бути складена тільки з препаратів групи А чи В, препарати групи С додаються для її укомплектування. **Для пацієнтів, у яких два препарати групи А, імовірно, припиняються до завершення лікування (наприклад, попередні супутні захворювання потребують припинення як бедаквіліну, так і лінезоліду передчасно через ризики для здоров'я), потім початок п'яти ефективних препаратів, а не чотирьох, може бути доцільним.** Очікується, що ці положення застосовуватимуться до більшості пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, включаючи пацієнтів із додатковою стійкістю до фторхінолонів або інших лікарських засобів.

Запитання PICO 8–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців)

Щодо запитання PICO 8–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019), то аналіз дав сВР 1,5 (95% ДІ: 0,7-2,7) для успішності та неефективності лікування, 0,8 (95 % ДІ: 0,2-0,4) для успіху лікування в порівнянні зі смертністю, 1,0 (95 % ДІ: 0,5-1,7) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування або смертністю, та 0,8 (95 % ДІ: 0,5-1,2) для успіху лікування в порівнянні з усіма несприятливими результатами. Рецензенти планували використовувати два аналітичні підходи, спрямовані на мінімізацію систематичної помилки; тобто граничні структурні моделі для врахування впливу чинників, що змінюються з часом, й точного та непараметричного методу відбору подібного за коефіцієнтом схильності пацієнтів. Однак розмір вибірки означав, що існують обмеження в застосуванні першого підходу; також, у зв'язку з обмеженнями в наборі даних, біостатистики повідомили, що не можна коригувати вплив чинників згідно з оригінальним планом аналізу даних. ГРН 2019 року відзначила, що група пацієнтів, що була включена до досліджень, які оцінювались, становила дуже відібрану популяцію, яка може зазнавати спотворення за показаннями (тобто особи, що отримували бедаквілін більше ніж 6 місяців, ймовірно, зробили це через клінічні чинники, які вказували на тривалість лікування бедаквіліном). ГРН дійшла висновку, що існує велика ймовірність залишкового впливу чинників в даних, і що популяція пацієнтів в дослідженні не була екстрапольована до рутинного використання у всіх пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ. Це виключало офіційну рекомендацію щодо ефективності застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців; однак ГРН 2019 року зробила висновок, що заяву щодо безпеки можна зробити. Ця інформація міститься у розділі **«Міркування щодо впровадження»** та примітці до **таблиці 3.1**.

Що стосується **ПР**, то серед 750 пацієнтів, які отримували бедаквілін без супутнього деламаніду в обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ» (загальний вплив 6 316 людино-місяців), у 26 пацієнтів спостерігалось ПР через лікарські засоби (частота: 0,44 на 100 людино-місяців впливу), при цьому у 16 пацієнтів цю реакцію віднесли до серйозних ПР (частота: 0,25 на 100 людино-місяців впливу). У перші 203 дні впливу бедаквіліну (загальний вплив 4304 особи/місяць) сталося 20 з 26 небажаних явищ через ПР, та 15 з 16 серйозних ПР; решта шість із 26 ПР через лікарські засоби, і одне з 16 серйозних ПР сталися згодом. Усі пацієнти, які отримували бедаквілін більше ніж 203 днів, не зазнали ПР (будь-якого ступеня) через лікарські засоби протягом перших 203 днів лікування. Також показники ПР через лікарські засоби виявилися нижчими після перших 203 днів — 0,51 в перші 203 дні та 0,30 в наступні дні на 100 людино-місяців. Так само показники ПР через лікарські засоби виявилися нижчими після перших 203 днів — 0,35 в перші 203 дні та 0,05 в наступні дні на 100 людино-місяців.

Значення QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін, зросли в середньому на 22 мс (від 397 мс до 419 мс) від значень, виміряних до або під час першого прийому бедаквіліну до кінця першого місяця. У наступні місяці впливу середні показники QTcF були нижчими, ніж наприкінці першого місяця (діапазон: 404–419 мс). Збільшення QTcF на понад 60 мс від вихідного рівня спостерігалось приблизно у 12 % пацієнтів. Подовження QTcF на понад 500 мкс було рідкісним явищем, що виникло у 0,4-1,5 % пацієнтів протягом кожного з перших 9 місяців, але не згодом. Найбільша кількість реакцій QTcF понад 500 мс траплялась серед осіб, що отримували бедаквілін та клофазимін; однак це була також найпоширеніша комбінація лікарських засобів.

Пов'язані з лікарським засобом ПР з боку серця виникли у 22 осіб; з них 15 серед осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном, але без моксифлоксацину або деламаніду (показник: 0,3 на 100 людино-місяців), 5 серед осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном та моксифлоксацином, але без деламаніду (частота: 0,3 на 100 людино-місяців), і 2 серед осіб, що отримували бедаквілін та деламанід, незалежно від застосування клофазиміну та моксифлоксацину (частота: 0,2 на 100 людино-місяців). Жодних реакцій не спостерігалось серед осіб, що отримували бедаквілін без клофазиміну, моксифлоксацину та деламаніду.

Що стосується впливу бедаквіліну під час вагітності, результати когортного дослідження не показали статистично значущих відмінностей у результатах народження чи вагітності при порівнянні немовлят, які зазнали внутрішньоутробного впливу бедаквіліну, в порівнянні з тими, хто не зазнав впливу ($P=0,741$ для результатів народження та $P=0,312$ для результату вагітності) (61). У групі впливу бедаквіліну було 45 живонароджених немовлят (92 % від загальної кількості) в порівнянні з 54 живонародженими немовлятами (90 % від загальної кількості) у групі, що не зазнала впливу. Крім того, в немовлят, що зазнали впливу бедаквіліну, було чотири випадки смерті плода та новонароджених (8 % від

загальної групи впливу бедаквіліну, з трьома мертвонародженими немовлятами та одним припиненням вагітності) та шість загиблих плодів та новонароджених у групі, що не зазнала впливу бедаквіліну (10 % від загальної групи, що не зазнала впливу, що складається з трьох мертвонароджених немовлят і трьох викиднів) (61). Результати дослідження також продемонстрували, що результати лікування були сприятливими для вагітних, які зазнали та не зазнали впливу бедаквіліну (71 % та 62 % відповідно, $P=0,349$) (61). Результати вагітності включали в себе народження живих немовлят та несприятливі наслідки вагітності (загибель плода та новонароджених, передчасні пологи до 37 тижнів та низька вага при народженні < 2500 г), а результати для немовлят включали збільшення ваги та віхи розвитку та діагноз ТБ (61). З усіх оцінених результатів вагітності та немовлят лише низька вага при народженні була пов'язана з внутрішньоутробним впливом бедаквіліну (45 % та 26 %, $P=0,034$). Середня вага у немовлят, що зазнали впливу бедаквіліну, становила 2690 г та 2900 г у немовлят, які не зазнавали впливу бедаквіліну. Однак не вдалося остаточно описати цей вплив бедаквіліну, і для дослідження цього взаємозв'язку потрібно провести більше досліджень (61). Значущих відмінностей у зрості немовлят після народження не було: у піданалізі 86 немовлят з проспективним подальшим спостереженням — 41 зазнав впливу бедаквіліну внутрішньоутробно, а 45 — не зазнали — 88 % немовлят, що внутрішньоутробно зазнали впливу бедаквіліну, мали нормальне збільшення ваги у віці 1 року в порівнянні з 82% немовлят, які не зазнали впливу ($P=0,914$) (61).

Запитання PICO 9–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну та деламамиду разом)

Щодо запитання 9 PICO (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.), аналіз дав сВР 1,6 (95% ДІ: 0,5–5,4) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування, 0,8 (95 % ДІ: 0,3–2,1) для успіху лікування в порівнянні зі смертністю, 1,2 (95 % ДІ: 0,6–2,5) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування або смертністю, та 0,6 (95 % ДІ: 0,3–1,1) для успіху лікування в порівнянні з усіма несприятливими результатами. Що стосується ПР, то серед 92 пацієнтів, які отримували бедаквілін без супутнього деламаніду під час лікування в обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ» (загальний вплив 1 095 людино-місяців), виникли 2 ПР через бедаквілін та ПР через деламанід (частота: 0,46 на 100 людино-місяців впливу). Цей показник був порівняний із показниками серед осіб, що отримували лише бедаквілін (0,41 на 100 людино-місяців впливу) та окремо деламанід (0,68 на 100 людино-місяців впливу). Дві пов'язані з лікарськими засобами серйозні ПР виникли серед 92 пацієнтів, які отримували супутній бедаквілін та деламанід, один за одним (комбінована частота: 0,09 на 100 людино-місяців впливу). Частота цих реакцій була нижчою, ніж частота серйозних ПР через лікарські засоби серед пацієнтів, які отримували один із цих препаратів (бедаквілін — 0,28; деламанід — 0,39). Жодних смертельних побічних реакцій через лікарські засоби не спостерігалось серед пацієнтів, які отримували бедаквілін та деламанід одночасно.

Значення QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін та деламанід, зросли в середньому на 15 мс (від 398 мс до 413 мс) від значень, вимірянних до або під час першого прийому бедаквіліну та деламаніду до кінця першого місяця. У наступні місяці впливу середні показники QTcF були подібними до показників наприкінці першого місяця (частота: 404–420 мс). Подовження QTcF на понад 500 мкс було рідкісним явищем, що виникло лише у одного пацієнта під час сьомого місяця супутнього впливу. Пов'язані з лікарськими засобам ПР з боку серця були рідкісними та зустрічалися лише у двох із 92 осіб, що зазнали впливу супутнього бедаквіліну та деламаніду (частота: 0,2 на 100 людино-місяців). Відбулося лише одна пов'язана з лікарськими засобам серйозна ПР з боку серця (показник: 0,1 на 100 людино-місяців). Жодних смертельних кардіологічних побічних реакцій через лікарські засоби не спостерігалось серед 92 пацієнтів, які отримували бедаквілін та деламанід одночасно.

В обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ» ($n=1094$) було два смертельні пов'язані з лікарськими засобам побічні реакції з боку серця (раптова смерть, пов'язана з подовженням інтервалу QT); у іншого пацієнта спостерігалася аритмія серця. Обидва випадки смерті виникли серед пацієнтів, які отримували бедаквілін, клофазимін, капреоміцин та парааміносаліцилову кислоту (але не моксифлоксацин або деламанід); в обох пацієнтів була гіпокаліємія. Ці пацієнти не були включені до аналізу, пов'язаного з цим питанням PICO, оскільки вони не відповідали критеріям включення відповідно до заздалегідь визначеного плану статистичного аналізу. Однак, визнаючи, що ці оцінки серйозних ПР були абсолютними та не відносними, ГРН визнала, що ці додаткові доказові дані є важливими для ретельного моніторингу в майбутньому, коли стануть доступними остаточні дані обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ».

ГРН погодилася з тим, що недостатньо доказових даних для оцінки ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду, враховуючи що в групі втручання було лише 84 пацієнта, і дані не піддаються вагомому аналізу для вторинного порівняння (розширене застосування лише деламаніду), оскільки популяції були занадто різними для відповідності, яка зазвичай здійснюється. Це виключало офіційну рекомендацію щодо ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду; однак ГРН зробила висновок, що заяву щодо безпеки можна зробити. Ця інформація міститься у розділі «**Міркування щодо впровадження**» та примітці до **таблиці 3.1**.

Додаткові дані, викладені в звіті про дослідження DELIBERATE, підкреслили, що серед пацієнтів, рандомізованих для застосування бедаквіліну ($n=28$), деламаніду ($n=27$) або обидвох лікарських засобів ($n=27$), зміна QTcF під час лікування від вихідного рівня становила 11,9 мс, 8,6 мс та 20,7 мс, відповідно.⁴⁵ Серед 27 пацієнтів, які отримували обидва препарати, у 10 (37,0 %) спостерігалася ПР через подовження інтервалу QT 1 ступеня⁴⁶, а у двох (7,4 %) — ПР через подовження інтервалу QT 2 ступеня. У групі бедаквіліну 32,0 % та 3,6 % пацієнтів зазнали ПР через подовження інтервалу QT 1 та 2 ступеня; для групи деламаніду ці показники становили 41,0 % для побічної реакції через подовження інтервалу QT 1 ступеня та 7,4 % для побічної реакції через подовження інтервалу QT 2 ступеня. Жоден пацієнт не зазнав ПР через подовження інтервалу QT 3 або 4 ступеня. Дослідники дійшли висновку, що ефекти подовження QTcF при одночасному застосуванні деламаніду та бедаквіліну не перевищують їхніх адитивних ефектів. ГРН зазначила, що побічні реакції через подовження інтервалу QT у випробуванні DELIBERATE були опосередкованими маркерами раптової серцевої смерті. Вони також відзначили, що левофлоксацин був фторхінолоном вибору в схемах лікування пацієнтів у дослідженні DELIBERATE і що рівень калію в сироватці крові ретельно контролювався.

Запитання PICO 1–2021 (Дитячий ТБ, 2021 р.) (застосування бедаквіліну в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років) та запитання PICO 2–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) (застосування деламаніду в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років)

Що стосується запитання PICO 1–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) та запитання PICO 2–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.), докладну інформацію про огляд доказових даних та обговорення в межах ГРН можна знайти в модулі 5. Ведення туберкульозу в дітей та підлітків.

Міркування щодо підгруп

МЛС/Риф-ТБ сам або з додатковою стійкістю

Триваліша схема використовується там, де неможлива коротша схема; імовірніше, що вона буде ефективною, якщо під час її складання керуються вірогідною інформацією про медикаментозну чутливість. Дизайн довготривалих схем лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ з додатковою стійкістю відповідає аналогічній схемі, що застосовується для інших пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ. Усі пацієнти із МЛС/Риф-ТБ повинні пройти перевірку на стійкість до фторхінолонів як мінімум перед початком лікування МЛС-ТБ. Якщо застосування амікацину розглядається в схемі, слід провести швидке тестування на ін'єкційні засоби другого ряду. Інші тести, які можуть допомогти у виборі схеми та її складу — це тести на стійкість до таких засобів, як бедаквілін, деламанід, лінезолід та піразинамід, та форми мутацій, що зазвичай пов'язані зі стійкістю до ізоніазиду та етіонаміду чи протіонаміду. У багатьох умовах ТМЧ для інших лікарських засобів, які зазвичай використовуються для лікування МЛС-ТБ, зазвичай не є достатньо надійним для складання схеми. Через це можуть бути необхідні інші елементи для визначення ймовірності ефективності (див. розділ «**Міркування щодо впровадження**»). НПБТ повинні мати або швидко нарощувати спроможність проводити ТМЧ, і потрібно докласти всіх зусиль

⁴⁵ Особиста заява, К. Дулі (K Dooley), Johns Hopkins Medicine, листопад 2019 р. — для цього твердження та решти цього абзацу.

⁴⁶ У випробуванні DELIBERATE побічна реакція через QT 1 ступеня було класифіковане як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: > 480 мс і ≤ 500 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 0 мс до ≤ 30 мс АБО абсолютний QTcF ≤ 480 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 30 мс до ≤ 60 мс. Побічна реакція через QT 2 ступеня було класифікована як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: > 480 мс і ≤ 500 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 30 мс до ≤ 60 мс АБО абсолютний QTcF ≤ 480 мс та зміна QTcF від вихідного рівня > 60 мс. Побічна реакція через QT 3 ступеня було класифіковане як абсолютний QTcF у такій ситуації: > 500 мс АБО абсолютний QTcF > 480 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 60 мс. Побічна реакція через QT 4 ступеня було небезпечним для життя наслідком; наприклад, тахікардія типу «пірует» або інша супутня серйозна шлуночкова аритмія (Особиста заява, К. Дулі (K Dooley), Johns Hopkins Medicine, листопад 2019 р.).

для забезпечення доступу до затверджених молекулярних експрес-тестів. Доки не з'явиться можливість проведення ТМЧ другого ряду, включаючи бедаквілін, лінезолід та клофазимін, рішення щодо лікування, імовірно, ґрунтуватиметься на ймовірності лікарської стійкості, виходячи з анамнезу пацієнта та даних нагляду з країни чи регіону.

Аналіз трьох запитань PICO щодо тривалості лікування не виявив загальних відмінностей у невдачі лікуванні або рецидиві при порівнянні пацієнтів із МЛС-ТБ з додатковою медикаментозною стійкістю до препаратів другого ряду або без неї, зокрема з додатковою стійкістю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів. У пацієнтів зі стійкістю до амікацину та стрептоміцину рекомендація 3.17 не застосовується. Тривалість лікування, імовірно, повинна бути більше 20 місяців у випадках МЛС/Риф-ТБ з додатковими формами стійкості, за умови клінічної відповіді на лікування.

Рифампіцин-стійкий ТБ

Пацієнта (дитину або дорослого), у якого відсутня стійкість до ізоніазиду, необхідно лікувати рекомендованою схемою лікування МЛС-ТБ — або тривалішою схемою лікування МЛС-ТБ, до якої додається ізоніазид, або коротшою схемою лікування МР-ТБ у відповідних пацієнтів (див. також розділ **Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем**). Хоча ізоніазид у високій дозі не входять до препаратів груп А-С, враховуючи рідкість його використання в сучасних триваліших схемах для дорослих із МЛС/Риф-ТБ, він все одно може застосовуватися пацієнтами із підтвердженою чутливістю або за наявності мутацій, які зазвичай не мають повної стійкості до ізоніазиду (82). Ізоніазид у високій дозі був важливим компонентом у дитячих схемах у огляді доказових даних ВООЗ 2016 року; на основі якого його застосування у дорослих було екстрапольовано (71). У цьому аналізі ізоніазид у високій дозі пов'язували з успішністю лікування дітей із підтвердженим МЛС-ТБ (сВШ: 5,9, 95 % довірчі межі [ДМ]: 1,7-20,5, $P=0,007$).

Діти та підлітки

ІДП 2018 року для триваліших схем включали переважно дані дорослих пацієнтів, лише 181 з 13104 (1,4 %) випадків стосувався дітей віком до 15 років. Проте рекомендації ВООЗ щодо триваліших схем лікування МЛС-ТБ застосовуються як до дітей, так і до дорослих. Більшість препаратів, які застосовуються в триваліших схемах лікування, вже багато років входять до схем лікування МЛС-ТБ, в подібних комбінаціях, як для дорослих, так і для дітей. ГРН 2021 рекомендувала використовувати бедаквілін і деламанід у дітей різного віку (30). Очікується, що відтворити вплив деламаніду, досягнути за допомогою спеціальної таблетки 25 мг, випробуваної під час дослідження у дітей віком 3–5 років, буде непросто, враховуючи що ця лікарська форма не є біоеквівалентною таблетці деламаніду 50 мг для дорослих — єдиному препарату, доступному на той час (2). Також існують занепокоєння, що таблетка для дорослих може розламатися при розділенні, і що її вміст дуже гіркий і неприємний на смак. Крім того, біодоступність може бути змінена, коли таблетку 50 мг розділяють, подрібнюють або розчиняють. Деламанід чутливий до окислення та нагрівання; отже, збереження фрагментів таблетки для використання у час, який не є часом введення, ймовірно, призведе до доставки нижчої, ніж очікується, кількості діючої речовини та невизначених побічних продуктів окислення.

Уникнення схеми, що містить ін'єкційні засоби, рекомендоване для дітей, особливо малих з легкою формою захворювання (що визначається відсутністю неправильного харчування), серйозними формами позалегеневого захворювання, кавітацією при рентгенографії органів грудної клітини або ВІЛ-інфекції. Втрата слуху може мати вплив на оволодіння мовою та здатність до навчання у школі; тому, якщо застосування амікацину або стрептоміцину здійснюється у дітей, необхідна регулярна аудіометрія.

Рекомендації щодо тривалості лікування застосовуються також до дітей. Зважаючи на те що у багатьох пацієнтів дитячої вікової групи може бути поставлений лише клінічний діагноз або може бути позалегеневе захворювання, очікується, що тривалість лікування значною мірою керуватиметься рекомендацією 3.15 за умови відповіді на лікування. Скорочення загальної тривалості лікування до менш ніж 18 місяців може розглядатися у випадку дітей, які не мають тяжкого захворювання (див. розділ «Визначення термінів»).

Позалегеновий ТБ та туберкульозний менінгіт

Рекомендації ВООЗ щодо триваліших схем лікування МЛС-ТБ застосовуються також до пацієнтів із позалегеновим захворюванням. Можуть знадобитися коригування, залежно від конкретної локалізації захворювання. Лікування менінгіту МЛС/Риф-ТБ найкраще здійснюється завдяки ТМЧ інфекційного штаму та інформації про властивості протитуберкульозних препаратів, які перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Левофлоксацин та моксифлоксацин добре проникають у ЦНС (83), так само як і етіонамід або протіонамід, циклосерин/теризидон, лінезолід та іміпенем-циластатин (84, 85). Судоми можуть зустрічатися частіше в дітей, хворих на менінгіт, які лікуються іміпенем-циластатином; отже, меропенем є кращим препаратом для випадків менінгіту та в дітей. Ізоніазид і піразинамід у високих дозах також можуть досягати терапевтичного рівня в спинномозковій рідині, і можуть бути корисними, якщо штам чутливий. Парааміносаліцилова кислота та етамбутол не проникають в ЦНС, і їх не потрібно враховувати як ефективні засоби проти менінгіту МЛС/Риф-ТБ. Амікацин і стрептоміцин проникають в ЦНС лише за наявності менінгеального запалення. Є мало даних про проникнення в ЦНС клофазиміну, бедаквіліну або деламаніду (86-88). Крім того, концентрація препарату в спинномозковій рідині може не відображати концентрації в мозкових оболонках або мозку.

Вагітність

Амікацин, стрептоміцин, протіонамід та етіонамід зазвичай протипоказані під час вагітності. Через потенціал тератогенного впливу цих препаратів, включаючи ін'єкційні, рекомендація 3.17 є обмеженою у цій підгрупі. Після змін, внесених в оновлену настанову 2018 року, очікується, що ці препарати будуть використовуватися рідше в триваліших схемах. Інформація про безпеку бедаквіліну та деламаніду під час вагітності та годування груддю є недостатньою. Однак нові доказові дані обсерваційного дослідження в ПАР були надані ГРН у 2019 році; вони охоплювали інформацію про 58 матерів, які отримували бедаквілін під час вагітності (61). Результати цього дослідження показали, що внутрішньоутробний вплив бедаквіліну пов'язаний із низькою вагою при народженні⁴⁷ (45 % дітей, які зазнали впливу бедаквіліну, мали низьку вагу при народженні в порівнянні з 26 % немовлят, які не зазнали впливу, $P=0,034$) (61). Однак не було інших значущих відмінностей у результатах немовлят, результатах вагітності або результатах лікування матерів, включаючи збільшення ваги у немовлят до 1 року (61). У таких випадках рекомендується індивідуалізувати тривалішу схему для включення препаратів з кращим встановленим профілем безпеки. Результати лікування та вагітності, включаючи дані післяпологового спостереження за вродженими аномаліями, повинні бути задокументовані, щоб допомогти у формуванні майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС-ТБ під час вагітності.

ВІЛ-інфекція

Склад схеми лікування МЛС-ТБ зазвичай не суттєво відрізняється для ЛЖВ. При пильній увазі можна уникнути певних взаємодій лікарських засобів (наприклад, бедаквіліну та ефавіренцу; див. також веб-сайт Університету Ліверпуля щодо взаємодії лікарських засобів через ВІЛ-інфекцію (44)).

Пацієнти із запущеною ТБ-хворобою

Тривалість лікування після конверсії посіву може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію⁴⁸ (наприклад, конверсія посіву до 2 місяців лікування) та інші чинники ризику невдачі лікування чи рецидиву. Це потрібно враховувати у пацієнтів із тяжким ТБ.

⁴⁷ Низька вага при народженні визначалася як менше 2500 г.

⁴⁸ "Бактеріологічна відповідь" стосується бактеріологічної конверсії без реверсії; «бактеріологічна конверсія» описує ситуацію у хворого з бактеріологічно підтвердженим ТБ, за якої не менше ніж два послідовні посіви (для ЛС-ТБ та чутливого ТБ) або мазки (тільки для чутливого ТБ), взяті у різні періоди часу з інтервалом не менше 7 днів, є негативними; «бактеріологічна реверсія» описує ситуацію, коли принаймні два послідовні посіви (для ЛС-ТБ та чутливого ТБ) або мазки (тільки для чутливого ТБ), взяті у різних випадках з інтервалом не менше 7 днів, є позитивними або після бактеріологічної конверсії або у хворих без бактеріологічного підтвердження ТБ. (89)

Пацієнти, що отримують схеми без амікацину/стрептоміцину

До пацієнтів, що отримують схеми, які не містять ін'єкційних препаратів, в інтенсивній фазі, рекомендація 3.17 не застосовується, а тривалість лікування визначається рекомендаціями щодо загальної тривалості та часу після конверсії посіву (тобто рекомендації 3.15 та 3.16). Очікується, що у майбутньому ця ситуація пошириться на більшу частку пацієнтів, які отримують лікування лише пероральними препаратами. Якщо бедаквілін або інші препарати (наприклад, лінезолід або деламанід) вводяться лише для початкової частини схеми, цей період не прирівнюється до «інтенсивної фази», якщо одночасно не застосовується ін'єкційний препарат, як передбачено метааналізом у рекомендації 3.17.

Міркування щодо впровадження

Впровадження лікування МЛС/Риф-ТБ у великих масштабах є можливим в програмних умовах, як показало глобальне додаткове використання стандартизованих та індивідуалізованих схем лікування МЛС-ТБ в країнах з низьким, середнім та високим рівнем доходу в усьому світі, зокрема за останнє десятиліття (6). Перегляд настанови 2018 року приніс важливі зміни у групуванні лікарських засобів, складі триваліших схем лікування МЛС-ТБ та тривалості застосування лікарських засобів, однак очікується, що впровадження цих змін буде можливим. На швидкість, з якою нові рекомендації застосовуються в (або до) програмах, може впливати ціла низка чинників, але вони не повинні перешкоджати розширенню доступу до лікування пацієнтів, які цього потребують.

Усі препарати, рекомендовані до використання, доступні через ГРН, і більшість з них наявні в якісних, доступних загальних лікарських формах з інших джерел. Бедаквілін був доступний через програму благодійності до березня 2019 року; тепер він доступний через ГРН, і зниження ціни було погоджено з виробником для країн з низьким рівнем доходу. Доказові дані, оцінені під час засідання ГРН у листопаді 2019 року, не дозволили групі приймати судження про ефективність бедаквіліну під час застосування більше ніж 6 місяців; однак це дозволило ГРН визначити, що профіль безпеки бедаквіліну більше ніж 6 місяців стає більш чітким. ГРН дійшла висновку, що бедаквілін можна безпечно застосовувати пацієнтам більше ніж 6 місяців, якщо це вирішує програма або лікар, і якщо є моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Крім того, лікар повинен знати про застосування інших лікарських засобів, що продовжують інтервал QT, у будь-якій схемі лікування МЛС/Риф-ТБ, а також порівняно тривалий період напіввиведення бедаквіліну, що означає, що бедаквілін буде залишатися в тканині людини після його застосування. Період напіввиведення бедаквіліну становить приблизно 6 місяців, а період напіввиведення метаболіту *N*-монодеметилу (M2) — приблизно 5,5 місяця (90).⁴⁹

Одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду

ГРН 2019 року вважає, що недостатньо доказових даних для оцінки ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Однак ГРН дійшла висновку, що дані з безпеки, оцінені у 2019 році, свідчать про відсутність додаткових проблем безпеки щодо одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Тому бедаквілін та деламанід можна застосовувати пацієнтам, для яких обмежені інші варіанти лікування; тобто для пацієнтів з невеликою кількістю інших ефективних препаратів, включених до їхньої схеми, ймовірно, через широкий профіль лікарської стійкості або непереносимість інших протитуберкульозних препаратів другого ряду. Для цих пацієнтів має бути розроблений відповідний графік моніторингу безпеки (від вихідного рівня та протягом усього лікування), включаючи ЕКГ та контроль електролітів, а лікарі повинні приймати інформацію про інші лікарські засоби у схемі, які можуть або продовжити інтервал QT, або спричинити інші можливі побічні реакції.

Зразковий перелік основних лікарських засобів ВООЗ на 2021 р. (91) включає всі препарати, необхідні для триваліших схем лікування.

⁴⁹ Це середній період напіввиведення бедаквіліну та метаболіту M2; ця триваліша фаза виведення, ймовірно, відображає повільне вивільнення бедаквіліну та M2 з периферичних тканин (90).

Тестування медикаментозної чутливості

У цій настанові підкреслено попередні рекомендації щодо того, що штам МЛС/Риф-ТБ пацієнта повинен бути перевірений на чутливість до лікарських засобів, запланованих для включення до схеми, щоб ефективність була максимальною. Доступ до діагностичного експрес-тестування допоможе клініцистам вирішити, чи відповідає пацієнт критеріям застосування конкретної схеми лікування МЛС/Риф-ТБ та які препарати потрібно включити до тривалішої схеми лікування МЛС-ТБ. Нові рекомендації щодо складання схеми лікування повинні супроводжуватися постійними зусиллями щодо розширення доступу до ТМЧ для лікарських засобів, для яких існують надійні методи, а також розробкою та впровадженням ТМЧ для нових лікарських засобів. Однак лікування не потрібно скасовувати, доки не стануть доступними всі результати ТМЧ, і не знадобиться розпочати емпіричне лікування схемою, яка, ймовірно, буде ефективною, а потім скоригувати на основі результатів ТМЧ, як тільки вони стануть доступними.

Важливим спостереженням у метааналізі ІДП 2018 року для триваліших схем лікування є те, що коли результат ТМЧ вказує на стійкість до засобу, його краще замінити. Це стосується також лікарських засобів, для яких, як відомо, ТМЧ або метод ТМЧ є ненадійним для ухвалення клінічних рішень. Хоча ТМЧ важливе для ефективного лікування, результати ТМЧ представляють невизначеність для низки компонентів схеми (наприклад, циклосерину, стрептоміцину та етамбутолу). «Ймовірність ефективності» здебільшого оцінюється в програмних умовах на основі одного або декількох пунктів: підтверджена чутливість у окремого пацієнта, підтверджена чутливість у передбачуваного пацієнта-передавача, відсутність відомої стійкості до іншого лікарського засобу, що має перехресну стійкість до цього засобу, рідкісне застосування засобу в галузі (можливо, підтримується низьким рівнем лікарської стійкості за результатами нагляду) та відсутність попереднього застосування препарату в схемі, яка не змогла вилікувати пацієнта. Коли існує непевність щодо ефективності певного препарату, цей препарат все ще може бути включений до схеми, але він не повинен вважатися одним із цільових лікарських засобів; клінічне судження повинно використовуватися для вирішення того, чи перевищує користь від його включення будь-яку додаткову токсичність, добову кількість таблеток або інші недоліки. Під час складання схеми треба враховувати відносну користь та ризики для окремого пацієнта, включаючи взаємодію лікарських засобів.

Дозування та тривалість

У межах оновленої настанови 2018 році одночасно переглянули графіки дозування на основі ваги для лікарських засобів, що застосовуються в схемах лікування МЛС-ТБ, як для дітей, так і для дорослих (див. *Зведене операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд (8)*). Оновлення дози здійснювалось завдяки експертизі членів ГРН та консультації з іншими фахівцями в різних галузях. Воно ґрунтувалося на останній доступній інформації щодо оптимального використання лікарських засобів (92). Дотримання графіків настійно рекомендується. Маніпуляцій з таблетками (наприклад, розламування, дроблення або розчинення у воді) не за показаннями потрібно уникати, оскільки це може порушувати біодоступність препаратів.⁵⁰

Важливо запобігти перериванню лікування, щоб підвищити ймовірність успіху лікування. Один захід, який може допомогти збільшити утримання пацієнтів в каскаді лікування, — це підтримка прихильності пацієнтів, завдяки або сприянню відвідування пацієнтів закладів охорони здоров'я або відвідуванням пацієнтів вдома медичним персоналом, або використанню цифрових технологій для щоденного спілкування (93).

Моніторинг та оцінювання

Пацієнтів, які отримують триваліші схеми лікування МЛС-ТБ, необхідно контролювати щодо відповіді на лікування та безпеки, використовуючи надійні графіки відповідних клінічних та лабораторних досліджень (15, 65). Концепція ВООЗ щодо системи активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів повинна застосовуватися до пацієнтів, що знаходяться на будь-якій схемі лікування МЛС/Риф-ТБ, для забезпечення належних дій і прийнятного рівня моніторингу та швидкого реагування на побічні реакції — поряд з моніторингом результатів лікування. Може бути показана ЕКГ, оскільки в майбутньому більше схем можуть включати два або три препарати, які подовжують інтервал QT. Аудіометрія

⁵⁰ Особливою проблемою може бути таблетка деламаніду, вміст якої має найнеприємніший смак (див. резюме неопублікованих даних для оновлення настанови 2018 року у **додатку 6**).

та специфічні біохімічні аналізи також повинні бути доступні, коли певні препарати включають до схеми. Лікування під час вагітності за допомогою післяпологового спостереження за вродженими аномаліями допоможе отримати інформацію до формування майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС/Риф-ТБ під час вагітності.

Окрему рекомендацію щодо використання посіву та мікроскопії для моніторингу бактеріологічної відповіді під час лікування було зроблено у оновленій настанові 2018 року (див. розділ **«Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МЛС/Риф-ТБ»** щодо запитання РІСО 11 МЛС/Риф-ТБ, 2018). Доступ до ТМЧ для лікарських засобів, для яких існують надійні методи, та розробка інших методів для нових лікарських засобів (наприклад, секвенування) є критично важливим (та у разі ТМЧ — необхідним) супроводом рекомендацій щодо лікування в цій настанові.

Пацієнтів, які отримують триваліші схеми лікування МЛС-ТБ, необхідно контролювати щодо відповіді на лікування та безпеки, використовуючи надійні графіки відповідних клінічних та лабораторних досліджень (15, 65). Відповідь на лікування та токсичність контролюються шляхом регулярного взяття анамнезу, фізикального обстеження та рентгенографії органів грудної клітини; спеціальних досліджень, таких як аудіометрія, обстеження гостроти зору та електрокардіографії; та лабораторного моніторингу. Використання мікроскопії мазка або посіву для оцінки конверсії бактеріологічного статусу є важливим способом оцінки відповіді, і очікується, що в більшості пацієнтів мазок мокротиння перейде у негативний статус протягом перших кількох місяців після початку лікування. Зберігання позитивності посіву після цієї точки або близько до очікуваного кінця інтенсивної фази, коли застосовуються ін'єкційні препарати, повинно призводити до перегляду схеми та ефективності ТМЧ. НПБТ також повинні мати на меті повну реєстрацію пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ шляхом подальшого спостереження та моніторингу результатів лікування в межах національного нагляду. Регулярний розгляд даних когорти пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ є важливим.

Основи нагляду за бактеріологічним статусом, лікарською стійкістю та визначенням результатів були стандартизовані за останні роки (94). На противагу цьому, в більшості НПБТ необхідно посилити систематичний моніторинг побічних реакцій під час та після завершення лікування, враховуючи відносно новизну активного фармаконагляду в межах НПБТ (64, 65). Обґрунтування aDSM значною мірою підтримується збільшенням використання в усьому світі комбінацій нових та перепрофільованих препаратів у схемах лікування МЛС/Риф-ТБ. Токсичність певних препаратів може збільшуватися протягом тривалості застосування (наприклад, ураження нервів лінезолідом) і може обмежувати їхнє подальше використання у пацієнта, що інколи призводить до повного припинення лікування. Перспективний збір точних даних для ключових змінних на рівні конкретного випадку, використовуючи електронний реєстр, настійно рекомендується в інтересах кожного пацієнта, так само як і для зміни міжнародних і національних настанов (95).

4. Лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ)

Рекомендації 4.1–4.2 Лікування Нрез-ТБ

№ Рекомендація

4.1 У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

4.2 Пацієнтам із підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом до схеми лікування не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні засоби.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Обґрунтування та докази

Рекомендація в цьому розділі стосується одного запитання PICO:

Запитання PICO (Нрез-ТБ, 2018): Яка схема лікування та тривалість, в порівнянні зі схемою рифампіцин-піразинамід-етамбутол, що триває 6 місяців або більше, призводить до більшої ймовірності успіху лікування з найменшим можливим ризиком у пацієнтів із ізоніазид-стійким ТБ (окрім МЛС-ТБ)?

Лікування рифампіцином, етамбутолом та піразинамідом — із ізоніазидом або без нього — застосовувалось для лікування пацієнтів із рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким ТБ (Нрез-ТБ) (96-98). У доказових даних, переглянутих для цієї настанови, порівнювали схеми лікування ізоніазидом, рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом ((H)REZ)⁵¹ різної тривалості (наприклад, 6-місячні схеми та триваліші схеми). Крім того, огляд доказових даних зосередився на визначенні того, чи можна поліпшити результати лікування пацієнтів із Нрез-ТБ, що отримували схему лікування (H)REZ різної тривалості, з додаванням фторхінолона або стрептоміцину.

Доказові дані, які використовуються для визначення складу та тривалості схем, спиралися, головним чином, на аналіз ІДП, який складався з 33 баз даних з аналізованою популяцією 5418 пацієнтів із Нрез-ТБ. Усі дані, що використовувалися для розробки цих рекомендацій, були отримані на основі обсерваційних досліджень, проведених у різних регіонах (33 % в Європі, 31 % в Америці, 26 % в Азії та 6 % в Африці) (99).⁵² У проаналізованих ІДП схеми лікування пацієнтів містили рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин, ізоніазид та фторхінолони; отже, рекомендації можуть бути зроблені лише для схем, що містять ці протитуберкульозні препарати. На підставі вірогідності доказових даних, проведеної з використанням заздалегідь визначених критеріїв, вірогідність доказів була оцінена як дуже низька.

Тривалість (H)REZ

Аналіз для порівняння схем лікування (H)REZ протягом 6 місяців (6(H)REZ) та більше ніж 6 місяців (>6(H)REZ) показав, що схема 6(H)REZ мала більшу ймовірність успіху лікування, ніж схема >6(H)REZ. Подальший аналіз встановив, що не було статистично значущої різниці в результатах лікування пацієнтів, які отримували 6-місячну схему REZ (6REZ) та пацієнтів, які отримували REZ більше ніж 6 місяців (>6REZ). Дані про періодичні дози схем 6(H)REZ та >6(H)REZ не були включені; отже, ніяких висновків щодо використання альтернативних та добових схем не можна було зробити. Оцінено ефект тривалості застосування піразинамиду в схемі (H)REZ, щоб дослідити, чи можна мінімізувати застосування цього лікарського засобу до найкоротшої тривалості. Зниження лікування піразинамідом до менш ніж 3 місяців було пов'язане з гіршим результатом лікування, навіть із додаванням стрептоміцину (сВШ: 0,4, 95 % ДМ: 0,2-0,7). У 118 пацієнтів, що отримували схеми, що містять фторхінолони, які отримували піразинамід менше ніж 4 місяців, шанси на успіх лікування були вищими, ніж у тих, хто отримував схему 6(H)REZ, хоча різниця не була статистично значущою.

Тривалість застосування левофлоксацин

У підгрупі з 241 пацієнтами, що отримували схему (H)REZ плюс фторхінолон середня тривалість застосування фторхінолона становила 6,1 місяців (міжквартильний IQR: 3,5, 8,4), а для REZ — 9 місяців (IQR: 7; 11). Отже, в обсерваційних дослідженнях, у яких було отримано інформацію для ІДП, здається, що тривалість лікування ґрунтувалася на завершенні 6 місяців лікування з фторхінолоном.

⁵¹ «(H)» вказує на опціональність ізоніазиду.

⁵² Кількість пацієнтів, виділених у цьому розділі, стосується розміру вибірки кожного дослідження. Однак розмір вибірки, що підлягає аналізу, пізніше був змінений, залежно від наявності ІДП для кожного проаналізованого результату (успіх лікування та смертність).

Набуття лікарської стійкості

Аналіз показав, що посилення стійкості до рифампіцину було нижчим у пацієнтів, які отримували схему 6(H)REZ (0,6 %), ніж у пацієнтів, які отримували схему >6(H)REZ (4,3 %). Це спостереження могло бути пов'язано з відбором і розподілом пацієнтів за конкретними схемами; наприклад, кількість пацієнтів з тяжким захворюванням була дещо більшою серед пацієнтів, які отримували схему >6(H)REZ. Однак, загалом, кількість спостережень для кожного порівняння була невеликою, а ефект не був статистично значущим (сВШ 0,2, 95% ДМ: 0,02–1,70).

Побічні реакції

Дані про побічні реакції не оцінювали через відсутність стандартизації (різної звітності). ГРН також розглянула два звіти, що містять дані пацієнтів зі Сполучених Штатів Америки (США), в яких докладна оцінка побічних реакцій передбачає ризик надмірної гепатотоксичності через комбінацію 6(H)REZ (100). Медикаментозно-індукована гепатотоксичність трапляється із протитуберкульозними препаратами. Повідомлялося також про осіб, які протягом 2 місяців отримували рифампіцин та піразинамід для лікування латентної ТБ-інфекції — у таких осіб спостерігалась значно більша гепатотоксичність, ніж у осіб, які отримували лише профілактичну терапію ізоніазидом (101). Невідомо, чи відрізняється ризик гепатотоксичності між схемами 6REZ та 6HREZ.

Додавання фторхінолона

У пацієнтів із Нрез-ТБ показники успіху лікування були вищими, коли до схем (H)REZ додавали фторхінолони, ніж тоді, коли пацієнтів лікували схемою 6(H)REZ або >6(H)REZ без додавання фторхінолонів (сВШ: 2,8, 95 % ДМ: 1,1-7,3). З додаванням фторхінолонів у пацієнтів, які отримували схему (H)REZ, кількість смертей зменшилась (сВШ: 0,4, 95 % ДМ: 0,2-1,1). Набуття додаткової стійкості з прогресуванням до МЛС-ТБ також зменшувалося, коли фторхінолони додавали до схеми ≥6(H)REZ (сВШ: 0,10, 95 % ДМ: 0,01-1,2), хоча і з малими абсолютними значеннями: 0,5 % (1/221) пацієнтів, що отримували схему ≥6(H)REZ плюс фторхінолони, набули стійкості до рифампіцину в порівнянні з 3,8 % (44/1160) пацієнтів, які не отримували фторхінолони. Залишковий вплив чинників міг посилити цей спостережуваний ефект. Отже, прямоту даних було знижено, оскільки було незрозуміло, чи застосовувались фторхінолони на початку лікування або лише після отримання результатів ТМЧ (на другий місяць чи пізніше).

Додавання стрептоміцину

Аналіз показав, що додавання стрептоміцину (до 3 місяців) до схеми (H)REZ із застосування піразинамідом менше ніж 4 місяці знижувало ймовірність успіху лікування (сВШ: 0,4, 95 % ДМ: 0,2-0,7) — ефект, який частково може бути пов'язаний із впливом спотворювальних чинників. Додавання стрептоміцину не знизило смертність у значущій мірі (див. **додаток 6**). Не було даних про застосування інших ін'єкційних препаратів (тобто, канаміцину, амікацину та капреоміцину) для лікування Нрез-ТБ.

Результати лікування

Під час аналізу загальних результатів лікування для кожної схеми, оціненої для цього огляду, інші обмеження, пов'язані з характеристиками пацієнтів, включених у ці дослідження, були очевидні та не могли контролюватися. Ці обмеження полягали у відборі пацієнтів та призначенні лікування за певними схемами та їхньому взаємозв'язку зі ступенем захворювання. Результати виявилися гіршими у пацієнтів із кавернозозним ураженням, збереженням позитивного результату мазка мокротиння та наявністю в анамнезі попередньої протитуберкульозної терапії, які отримували схему 6(H)REZ або >6(H)REZ з додатковими 3 місяцями піразинамідом та 1-3 місяцями стрептоміцину (див. Нрез-ТБ, 2018 у **додатку 5**). Однак обмежена кількість спостережень ускладнювала висновки, що ґрунтуються на тяжкості ТБ або впливі інших супутніх захворювань на цю схему.

Сформулювавши рекомендації, ГРН оцінила загальний баланс між користю та ризиками схеми (H)REZ-левофлоксацин; вони також розглядали цінності та вподобання (приділяючи особливу увагу міркуванням щодо рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятності та здійсненності), на додаток до клінічних результатів та потенційних ризиків підвищення токсичності (детальніше див. **додаток 5**). Висновки ГРН полягали в тому, що схема, що складалася з 6-місячного застосування REZ плюс фторхінолонів, була пов'язана з вищими показниками успіху лікування (з додаванням ізоніазиду або без нього). Різниця між схемами 6(H)REZ та >6(H)REZ була незначною, трохи на користь 6-місячної схеми (не є статистично значущою). ГРН визнала, що неможливо контролювати всі можливі спотворювальні чинники за допомогою показання під час порівняння схем 6(H)REZ та >6(H)REZ. Як приклад (хоча дані про ступінь захворювання не були систематично зафіксовані для всіх пацієнтів, імовірно, більша кількість випадків тяжкого захворювань припадала на схему >6(H)REZ, що призводило до поганих результатів для цієї групи пацієнтів (з огляду на ступінь захворювання), й, можливо, прихильність до схеми 6(H)REZ.

ГРН визнала наслідки для безпеки схеми (H)REZ-левофлоксацин, особливо для гепатотоксичності, пов'язаної з тривалим використанням схем, що містять піразинамід. Однак скорочення тривалості лікування піразинамідом до 3 місяців або менше було пов'язано з гіршими результатами лікування, принаймні, в схемах лікування Нрез-ТБ без фторхінолона. Крім того, застосування стрептоміцину в цих схемах не було пов'язано із суттєвою додатковою користю. Застосування стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів також було пов'язане із посиленням серйозних побічних реакцій (102-104). Виходячи з цього, ГРН погодилася, що поточні дані підтримують використання схеми (H)REZ-левофлоксацин без стрептоміцину чи будь-якого іншого ін'єкційного препарату у випадках Нрез-ТБ, якщо немає вагомих причин для цього (наприклад, певні форми полірезистентності).

ГРН також зазначила, що для 6-місячної схеми пацієнти, ймовірно, матимуть високі показники ймовірності успішного результату без рецидивів і, особливо, використання схеми без застосування ін'єкційних препаратів. Члени ГРН погодилися, що використання схеми 6(H)REZ, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, враховуючи що вартість компонентів порівняно низька (в порівнянні з рекомендованими схемами лікування МЛС/Риф-ТБ) та підвищена ймовірність вилікування у значної кількості пацієнтів. Крім того, виключення стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів зменшує потенційні бар'єри для введення схеми.

Попри те що витрати пацієнта не були враховані в аналізі, ГРН погодилася, що поліпшення можливості діагностування для виявлення стійкості до ізоніазиду буде корисним. За оцінками аналізу моделювання, здійсненого для оновлення *Настанови ВООЗ з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу (13)* в 2011 році, найкращою стратегією запобігання смерті та набутого МЛС-ТБ було проведення ТМЧ у всіх пацієнтів до лікування, використовуючи експрес-тест, який виявляє стійкість до ізоніазиду та рифампіцину (105). Моделювання також показало, що швидке тестування на стійкість до ізоніазиду та рифампіцину на момент встановлення діагнозу було найбільш економічно вигідною стратегією тестування для будь-якої групи пацієнтів, навіть при дуже низьких рівнях стійкості серед хворих на ТБ (МЛС-ТБ у > 1 % та стійкість до ізоніазиду [крім МЛС-ТБ] у > 2 %).

Загалом, ГРН постановила, що використання схеми 6(H)REZ-левофлоксацин є здійсненним у більшості умов лікування ЛС-ТБ, а використання схеми на основі пероральних лікарських засобів може підвищити здійсненність. Загалом, виходячи з наявних доказових даних, під час обговорення балансу співвідношення користь/ризик, вподобань та цінностей для пацієнтів та інших кінцевих користувачів, ГРН досягла загальної згоди щодо сприятливого ефекту, який може мати схема Нрез-ТБ, якщо її використовувати відповідно до цих рекомендацій. Хоча не було чітких доказових даних, які б припускали, що додавання ізоніазиду до цієї схеми буде корисним, комбінації з фіксованим дозуванням (КФД) чотирьох лікарських засобів схеми (H)REZ можуть бути зручнішими для пацієнта та служби охорони здоров'я, оскільки вони усувають необхідність застосування одного препарату.

Відповідно до загального підходу лікування та догляду за пацієнтами, у яких діагностовано ЛС-ТБ, ретельний відбір пацієнтів є основним принципом. Перед початком схеми (H)REZ-левофлоксацин важливо виключити стійкість до рифампіцину, використовуючи рекомендовані ВООЗ генотипічні або фенотипічні методи (41, 106). В ідеалі стійкість до фторхінолонів (і за можливості

до піразинаміду) слід аналогічно виключити перед лікуванням, щоб запобігти набуттю додаткової лікарської стійкості (див. [розділ «Міркування щодо впровадження»](#)).

Емпіричне лікування Нрез-ТБ здебільшого не рекомендується. У випадках, коли діагноз Нрез-ТБ є лише припущенням (наприклад, близькі контактні особи індексних випадків з Нрез-ТБ з активною формою ТБ, але без лабораторного підтвердження Нрез-ТБ), схема (H)REZ-левофлоксацин може бути призначена до лабораторного підтвердження стійкості до ізоніазиду, за умови, що стійкість до рифампіцину виключена. Якщо результати ТМЧ в кінцевому підсумку вказують на чутливість до ізоніазиду, левофлоксацин припиняється, і пацієнт завершує схему 2HREZ/4HR (тобто 2 місяці HREZ, а потім 4 місяці HR). Пацієнтам, у яких виявлено Нрез-ТБ після початку лікування схемою 2HREZ/4HR, препарати схеми (H)REZ продовжують (або знову вводять піразинамід та етамбутол) та додають левофлоксацин, коли виключена стійкість до рифампіцину.

Тривалість схеми (H)REZ-левофлоксацин зазвичай визначається потребою у 6-місячній схемі, що містить левофлоксацин. Отже, якщо діагноз Нрез-ТБ ставлять після того, як лікування ТБ першого ряду вже розпочато, до кінця лікування пацієнт може отримати більше ніж 6-місячну схему (H)REZ. Коли підтвердження стійкості до ізоніазиду здійснюється із запізненням після лікування схемою 2HREZ/4HR (наприклад, за 5 місяців після початку фази продовження), лікар повинен вирішити, виходячи з оцінки стану пацієнта, чи потрібно починати 6-місячну схему (H)REZ-левофлоксацин.

Додавання левофлоксацину до (H)REZ рекомендується для всіх пацієнтів із Нрез-ТБ, за винятком таких ситуацій: стійкість до рифампіцину не виключена; відома або підозрювана стійкість до левофлоксацину; відома непереносимість фторхінолонів; відомий або підозрюваний ризик подовження інтервалу QT; вагітність або годування груддю (не є абсолютним протипоказанням). У випадках Нрез-ТБ, коли фторхінолон не може бути використаний, пацієнта все ще можуть лікувати схемою 6(H)REZ.

У разі підозри або підтвердженні додаткової стійкості (особливо до піразинаміду), відповідні схеми лікування повинні бути розроблені індивідуально. Дані, що розглядаються в цій настанові, не можуть надати окремих доказових рекомендацій для таких випадків.

За можливістю, аналіз на стійкість до ізоніазиду також повинен надавати інформацію про конкретні мутації, пов'язані зі стійкістю до ізоніазиду (*katG* або *inhA*). Крім того, інформація про загальний статус ацетилятора⁵³ на рівні країни чи регіону буде корисною, враховуючи що вона може мати наслідки для розробки схеми (107).

Доступні автоматизовані високопродуктивні діагностичні платформи на основі картриджів (як альтернатива LPA), і країни мають можливість їх використовувати. Ці платформи можуть одночасно або окремими тестами виявляти ТБ та стійкість до рифампіцину, фторхінолонів та ізоніазиду.

[Міркування щодо підгруп](#)

Діти

В огляді ІДП лише 2 % пацієнтів із Нрез-ТБ були дітьми; отже, окрема оцінка впливу на дітей була неможливою. Однак немає причин, з яких результати та рекомендації не можна екстраполювати з дорослих на дітей, враховуючи що компоненти схеми вже багато років є стандартними протитуберкульозними препаратами для дітей.

⁵³ Зниження ефективності та токсичності ізоніазиду пов'язана з його підвищеним метаболізмом (ацетилюванням) у певних осіб, що визначається мутаціями в гені *N*-ацетилтрансферази 2 (*NAT2*).

Пацієнти з запущеною формою хвороби

Попри те що аналіз ІДП не надав доказових даних щодо тривалості лікування, подовження схеми 6(H)REZ-левофлоксацин до більш ніж 6 місяців може розглядатися індивідуально для пацієнтів із тяжким захворюванням (108). Подовження лікування в деяких випадках може підвищити ризик виникнення небажаних явищ (див. розділ «**Міркування щодо впровадження**»).

Люди, які живуть з ВІЛ

Вплив тривалого лікування ТБ серед ЛЖВ з АРТ або без неї вивчався серед пацієнтів із чутливим ТБ (109). У цих випадках частота рецидиву була у 2,4 раза вищою у ЛЖВ, які не отримували АРТ та які отримували 6-місячне лікування, ніж у пацієнтів, у яких лікування було подовжене (до 9 місяців). У пацієнтів із чутливим ТБ, які розпочали АРТ, не спостерігалось значущої користі від подовження схем, що містять рифампіцин, протягом більше ніж 6 місяців (93). У поточному аналізі лише обмежена кількість пацієнтів отримували АРТ; проте у хворих на ТБ із ВІЛ-коінфекцією першочерговим завданням є забезпечення початку АРТ протягом 8 тижнів від початку лікування ТБ (незалежно від кількості клітин CD4), згідно з настановами ВООЗ (110). Отже, схема 6(H)REZ-левофлоксацин рекомендується для ЛЖВ.

Позалегенове захворювання

Не було даних про пацієнтів із тяжким позалегеновим Нрез-ТБ. Запропонована схема, ймовірно, буде ефективною навіть у цих пацієнтів. Однак лікування пацієнтів із позалегеновим ТБ повинно бути розроблено під час консультації з відповідними фахівцями (наприклад, лікарями-інфекціоністами та неврологами) для того, щоб визначитися з окремими варіаціями тривалості лікування та надавати підтримувальну допомогу.

Міркування щодо впровадження

Окремі випадки

Впровадження цих рекомендацій передбачає застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин лише у пацієнтів, у яких підтверджена стійкість до ізоніазиду та виключена стійкість до рифампіцину. Переважно, тестування на стійкість до фторхінолонів (і за можливості до піразинаміду) також проводиться до початку лікування. Передбачається, що схема лікування Нрез-ТБ застосовуватиметься в таких ситуаціях:

- *Перш ніж розпочати лікування ТБ, підтверджують Нрез-ТБ та чутливість до рифампіцину.* Лікування (H)REZ-левофлоксацином починається негайно. Якщо діагноз є лише припущенням (наприклад, тісні контакти підтвердженого індекс-випадку Нрез-ТБ), але результати ТМЧ ще очікуються, схема може бути введена. Якщо результати ТМЧ, отримані на початку, виявляють чутливість до ізоніазиду, левофлоксацин припиняють, і пацієнт продовжує лікування, щоб завершити схему 2HREZ/4HR.
- *Нрез-ТБ підтверджують після початку лікування схемою 2HREZ/4HR.* Сюди входять пацієнти, які мали недіагностовану стійкість до ізоніазиду на початку або у кого розвинулася стійкість до ізоніазиду пізніше під час лікування першого ряду. У таких випадках необхідно провести (або повторити) молекулярне експрес-тестування на стійкість до рифампіцину. Після виключення стійкості до рифампіцину призначається повну 6-місячну схему (H)REZ-левофлоксацин. Тривалість зумовлена потребою вводити левофлоксацин протягом 6 місяців, що здебільшого означає, що супутні лікарські засоби першого ряду застосовуються довше, ніж левофлоксацин.

Якщо виявлено стійкість до рифампіцину, пацієнту потрібно почати рекомендовану схему лікування МЛС-ТБ, як описано в подальших розділах цієї настанови.

Можливість діагностування

Загальною метою лікування ТБ є досягнення вилікування без рецидивів у всіх пацієнтів, переривання передачі *M. tuberculosis* та запобігання набуттю (або посиленню) додаткової лікарської стійкості. В усьому світі Нрез-ТБ є поширенішим, ніж МЛС-ТБ. Отже, всі країни повинні перейти на загальне тестування на стійкість до ізоніазиду та рифампіцину на початку лікування ТБ та до забезпечення ретельного відбору пацієнтів, які відповідають критеріям застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин.⁵⁴ Мінімальна можливість діагностування для належного застосування цих рекомендацій — це молекулярне експрес-тестування на стійкість до рифампіцину до початку лікування схемою Нрез-ТБ і бажано виключення стійкості до фторхінолона за допомогою тестів, рекомендованих ВООЗ.

Молекулярні експрес-тести, такі як Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/XDR та LPA, є кращими для орієнтації на вибір пацієнта для схеми (H)REZ-левофлоксацин (41, 111).

Нагляд за ЛС-ТБ вказує на те, що стійкість до фторхінолонів серед хворих на рифампіцин-стійкий ТБ здебільшого у всьому світі низька (112). Однак національні дані про поширеність стійкості до фторхінолонів — включаючи цільове або повногеномне секвенування для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних зі стійкістю до фторхінолонів (62) — могли б допомогти керувати політикою тестування, коли країни впровадять рекомендації щодо лікування Нрез-ТБ.

У разі підозри або підтвердження додаткової стійкості (наприклад, як до фторхінолонів, так і до піразинаміду) схеми лікування, що включають інші протитуберкульозні препарати другого ряду, повинні бути розроблені індивідуально. Поточний огляд не надав додаткових доказових даних щодо ефективних схем лікування у пацієнтів із полірезистентним захворюванням.

Догляд та ретельний моніторинг пацієнтів необхідні для того, щоб досягти максимальної прихильності до лікування та забезпечити раннє виявлення пацієнтів, які не відповідають на лікування (наприклад, тих, хто має стійкий посів мокротиння або позитивний результат мазка). За відсутності відповіді на лікування ТМЧ для рифампіцину та фторхінолонів потрібно повторити, бажано із застосуванням Xpert MTB/XDR або LPA. Задokumentоване набуття стійкості до рифампіцину або фторхінолона під час схеми лікування Нрез-ТБ повинно попереджати лікаря про необхідність переглянути весь клінічний та мікробіологічний статус пацієнта та відповідно змінити схему.

Левовфлоксацин пропонується як фторхінолон першого вибору в схемі лікування Нрез-ТБ з кількох причин. По-перше, профіль безпеки цього препарату краще характеризується, ніж у інших фторхінолонів, а левофлоксацин був фторхінолоном, який найчастіше використовується в дослідженнях, розглянутих для цієї настанови. По-друге, в порівнянні з моксифлоксацином левофлоксацин має менше відомих взаємодій з іншими лікарськими засобами. Наприклад, хоча і РІСОВА концентрація в плазмі крові, і вплив моксифлоксацину значно зменшуються в разі комбінації препарату з рифампіцином (113), такий самий ефект не було зафіксовано для левофлоксацину, імовірно, тому що левофлоксацин має обмежений метаболізм у людини та виводиться з сечею в незміненому вигляді (114). По-третє, хоча левофлоксацин може порушувати кліренс ламівудину, на відміну від моксифлоксацину, протипоказань до його застосування з іншими антиретровірусними засобами немає (44).

Додавання левофлоксацину до схеми (H)REZ рекомендується пацієнтам із Нрез-ТБ, за винятком таких ситуацій:

- стійкість до рифампіцину не може бути виключена (тобто невідома чутливість до рифампіцину або невизначені або помилкові результати тесту Xpert MTB/XDR);
- відома або підозрювана стійкість до левофлоксацину;
- відома непереносимість фторхінолонів;
- відомий або підозрюваний ризик подовженого інтервалу QT;⁵⁵

⁵⁴ Зв'язок між наявністю в анамнезі попереднього лікування ТБ та Нрез-ТБ є менш сильним, ніж у МЛС-ТБ. Як результат, попереднє лікування ТБ є менш надійним, оскільки воно є профілактикою Нрез-ТБ, тому важлива лабораторна діагностика.

⁵⁵ QT, скорегований від вихідного рівня. Повідомлялося про подовження інтервалу QT та поодинокі випадки шлуночкової тахікардії типу «пірует». Уникайте використання у пацієнтів із відомим подовженням інтервалу QT, осіб із гіпокаліємією та інших препаратів, що подовжують інтервал QT.

- за можливості, під час вагітності або годування груддю (не є абсолютним протипоказанням).

Інколи підтвердження стійкості до ізоніазиду надходить із запізненням (наприклад, за 5 місяців у схемі 2HREZ/4HR). У таких випадках рішення про початок 6-місячної схеми (H)REZ-левофлоксацин залежить від клінічного та мікробіологічного стану пацієнта.

Якщо левофлоксацин протипоказаний через токсичність або стійкість, пацієнту може бути призначена схема 6(H)REZ як альтернатива. На підставі результатів огляду доказових даних щодо цієї настанови заміна левофлоксацину ін'єкційним препаратом HE рекомендується. Огляд доказових даних не продемонстрував вплив інших протитуберкульозних препаратів другого ряду на вдачу лікування.

Додавання ізоніазиду

Не було чітких доказових даних щодо того, що додавання ізоніазиду впливає на пацієнтів (тобто додає користі чи ризику). Для зручності пацієнта та простоти введення, КФД HREZ⁵⁶ з чотирма препаратами може бути використана для застосування схеми лікування Hрез-ТБ разом з левофлоксацином.

Використання ізоніазиду у високих дозах (10-15 мг/кг на добу у дорослих) не оцінювалося в цьому огляді, оскільки не було достатньо даних. Однак ГРН обговорила вплив збільшення дозування ізоніазиду, який перевищує той, що надається у КФД груп за масою тіла, залежно від типу виявлених молекулярних мутацій. Дані *in vitro* свідчать про те, що в разі виявлення специфічних мутацій *inhA* (і за відсутності мутацій *katG*) збільшення дози ізоніазиду, ймовірно, буде ефективним; отже, можна розглядати додатковий ізоніазид до максимальної дози 15 мг/кг на добу. У разі мутацій *katG*, які зазвичай надають стійкість більш високого рівня, використання ізоніазиду навіть у більш високій дозі є меншою ймовірністю (115).⁵⁷

Дозування

Хоча аналіз ІДП не надав доказових даних щодо частоти дозування, краще уникати періодичної або розділеної дози схеми 6(H)REZ-левофлоксацин (27, 93, 116). За відсутності повної інформації про оптимальні дози препарату рекомендується схема дозування левофлоксацину у групах за масою тіла.⁵⁸

Взаємодія між лікарськими засобами

Левофлоксацин може порушувати кліренс ламівудину (збільшувати рівень ламівудину), але він не протипоказаний з іншими антиретровірусними засобами, і не потрібно коригувати дозування лікарських засобів (44). Одночасне застосування левофлоксацину з пероральними двовалентними катіоновмісними сполуками (наприклад, антацидами) може погіршити його всмоктування та його потрібно уникати (15). Обмежувати одночасне вживання молочних продуктів не є обов'язковим.

Подовження лікування понад 6 місяців

Подовження лікування понад 6 місяців може розглядатися для пацієнтів із тяжким захворюванням або для тих, у кого негативний результат мазка або посіву. Під час посіву потрібно виключити набуття додаткової стійкості

⁵⁶ Хоча більшість країн наразі закуповують чотирикомпонентну КФД через партнерство «Покласти край ТБ» Глобального лікарського фонду (GDF), в умовах, коли доступна лише трикомпонентна КФД (тобто HRZ), етамбутол потрібно вводити окремо.

⁵⁷ Ізольована мутація *katG* або *inhA* може відповідати мінливим рівням МІК. Це означає, що мутації *inhA* не завжди вказують на стійкість до ізоніазиду низького рівня, або що мутації *katG* не обов'язково корелюють зі стійкістю до ізоніазиду високого рівня. Наявність обидвох мутацій зазвичай є ознакою стійкості високого рівня (115).

⁵⁸ Дослідження, включені до цього аналізу ІДП, включали використання схем, що містять левофлоксацин (зазвичай у дозі 750–1000 мг/добу), моксифлоксацин (400 мг/добу) або гатифлоксацин (400 мг на добу), а також фторхінолони раннього покоління (ципрофлоксацин та офлоксацин), які більше не рекомендуються для лікування ЛС-ТБ. Наразі гатифлоксацин відсутній у лікарських формах гарантованої якості, а ципрофлоксацин та офлоксацин більше не рекомендується використовувати для лікування ЛС-ТБ.

до рифампіцину, як і можливість стійкості до фторхінолонів та піразинаміду. Такі пацієнти потребують ретельного моніторингу та спостереження.

Вартість

Аналіз ефективності витрат для цього огляду не проводився. У **таблиці 4.1** представлені орієнтовні ціни за повний курс лікарських препаратів з різними схемами для дорослих, виходячи з вартості препаратів, доступних через GDF (50). Використання КФД, навіть для частини схеми, зменшує витрати. Лікарські засоби, необхідні для схеми 6HREZ-левофлоксацин, коштують приблизно втричі більше, ніж для схеми 2HREZ/4HR в разі використання КФД HREZ. Не передбачається, що лікування Нрез-ТБ відповідно до цієї настанови значуще збільшить операційні витрати.

Таблиця 4.1. Ілюстративні витрати на схеми, які використовуються для лікування Нрез-ТБ, порівняно з 6-місячною схемою лікування ТБ першого ряду

Схема лікування	Середні ціни, дол. США ^a
2HREZ/4HR	36
6HREZ	55
6REZ-Lfx	99
6HREZ-Lfx	76
9HREZ-Lfx	113

КФД — комбінація фіксованих доз; HR — ізоніазид і рифампіцин; HREZ — ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід; Нрез-ТБ — рифампіцин-чутливий, ізоніазид-стійкий ТБ; Lfx — левофлоксацин; REZ — рифампіцин, етамбутол і піразинамід; ТБ — туберкульоз.

^a Ціни станом на 15 березня 2020 року для дорослої людини вагою 60 кг і відображають використання КФД, коли це можливо. Середні ціни ґрунтуються на перспективному розподілі частки на ринку та є лише орієнтовними. Для бюджетування рекомендується використовувати ціни кошторису від партнерства «Покласти край ТБ» (50).
Джерело: Stop TB Partnership (2020) (50).

Прихильність до лікування

Аналіз ІДП містив обмежені дані щодо стратегій прихильності до терапії, такі як лікування під безпосереднім наглядом та терапія самостійного лікування (ТСЛ). Покращені показники успіху лікування пов'язані з підвищеним доглядом за пацієнтами, включаючи підтримку прихильності до прийому препаратів (наприклад, за допомогою цифрових технологій) або інших засобів, як рекомендує ВООЗ (93). На відміну від схем лікування чутливого ТБ та МЛС-ТБ рекомендована схема лікування Нрез-ТБ не має інтенсивної фази та фази продовження, що спрощує проведення та моніторинг лікування.

Моніторинг та оцінювання

Пацієнтів, які отримують схему (H)REZ-левофлоксацин, необхідно контролювати під час лікування, використовуючи схеми клінічних та лабораторних досліджень. Значення, які потрібно використовувати під час встановлення результатів, такі ж, як і для лікарсько-стійкого ТБ (94). Ознаки відсутності відповіді або невдачі лікування має супроводжувати ТМЧ щодо стійкості до рифампіцину та за можливості до фторхінолонів та піразинаміду. Щоб обмежити ризик набуття додаткової стійкості, потрібно уникати додавання одиничних протитуберкульозних препаратів пацієнтам з позитивним результатом мазка або посіву після 2 місяця лікування, пацієнтам без сприятливої клінічної відповіді, та особам без результатів ТМЧ.

Як і будь-яке інше лікування ТБ та схема лікування, необхідні заходи безпеки для забезпечення швидкого виявлення та правильного лікування серйозних побічних реакцій. Ретельний клінічний моніторинг є важливим для всіх пацієнтів, які отримують цю схему лікування, особливо функціональні печінкові проби, враховуючи гепатотоксичний потенціал тривалого застосування піразинаміду. За можливості усіх пацієнтів потрібно обстежувати щомісяця на рівень АСТ (також відомої як сироваткова глутамінова оксалоацетинова трансаміназа, СГОТ). Якщо ресурси не доступні для моніторингу всіх пацієнтів, які отримують схему лікування Нрез-ТБ, настійно рекомендується щомісячний контроль пацієнтів з високим ризиком (наприклад, пацієнтів, коінфікованих вірусним гепатитом або з наявністю в анамнезі надмірного вживання алкоголю). Крім того, для запобігання та управління потенційним токсичним ефектом етамбутолу у дітей (наприклад, ретробульбарний неврит) необхідно дотримуватися правильних доз, рекомендованих для дітей. Ранні ознаки токсичності етамбутолу можна перевірити у дітей старшого віку через зміну з червоного до зеленого кольору. Моніторинг ретробульбарного невриту можна проводити рано, коли це доречно (117).

5. Стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ

Пацієнтів, які отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, необхідно контролювати під час лікування, використовуючи графіки клінічних та лабораторних досліджень. Відповідь на лікування та токсичність контролюють за допомогою регулярного збору анамнезу, фізикального обстеження та РОГК, спеціальних обстежень (наприклад, аудіометрія, обстеження гостроти зору, периферичні неврологічні обстеження та електрокардіографія), а також лабораторного моніторингу. Використання мікроскопії мазка або посіву для оцінки зміни бактеріологічного статусу є важливим способом оцінки відповіді на лікування.

НПБТ повинні мати на меті повну реєстрацію пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ шляхом подальшого спостереження та моніторингу результатів лікування в межах національного нагляду. Регулярний розгляд даних когорти пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ є важливим. Перспективний збір точних даних для ключових змінних на рівні конкретного випадку, використовуючи електронний реєстр, настійно рекомендується як в інтересах кожного пацієнта, так як і для зміни міжнародних і національних настанов.

Концепція ВООЗ щодо системи активного моніторингу та управління безпекою застосування протитуберкульозних препаратів повинна застосовуватися до пацієнтів, що знаходяться на будь-якій схемі лікування МЛС/Риф-ТБ, для забезпечення належних дій і прийнятного рівня моніторингу та швидкого реагування на ПР, поряд з моніторингом результатів лікування. Обґрунтування aDSM значною мірою підтримується збільшенням використання в усьому світі комбінацій нових та перепрофільованих препаратів у схемах лікування МЛС/Риф-ТБ. Додаткові дані про ПР матимуть важливе значення для створення бази даних про безпеку схеми лікування в різних умовах.

Доступ до надійних ТМЧ до бедаквіліну, лінезоліду та всіх препаратів, що входять до складу схем лікування, необхідний для з'ясування причин відсутності бактеріологічного та клінічного покращення — в ідеалі повинні бути доступні ТМЧ для всіх препаратів другого ряду, що застосовуються в схемах лікування. Однак це не повинно затримувати початок життєво необхідного лікування. Перед початком 9-місячної схеми лікування необхідно визначити бактеріологічний статус пацієнта з підтвердженням ТБ-хвороби, МЛС/Риф-ТБ (як мінімум) та чутливості до FQ. Національні програми повинні посилити та розширити доступ до ТМЧ до FQ та здійснювати епідгляд за виникненням лікарської стійкості, в тому числі до бедаквіліну та всіх препаратів другого ряду, для яких доступні надійні ТМЧ до FQ. ТМЧ до FQ також важливі для обґрунтування призначення відповідної комбінації 6-місячних схем лікування — BPaLM, BPaL, BDLLfxC, BDLLfx або BDLC — з метою максимізації ефективності та запобігання непотрібній потенційній токсичності. Потреба в ТМЧ до FQ не повинна бути перешкодою для початку лікування за 6-місячними схемами, оскільки в кожній схемі є комбінація, яку можна розпочинати, навіть якщо ТМЧ до FQ ще не доступні.

Національним програмам також настійно рекомендується забезпечити можливості ТМЧ для тестування на стійкість до бедаквіліну та лінезоліду на вихідному рівні (особливо у випадках, що демонструють стійкість до FQ), та для тестування зразків від пацієнтів без бактеріологічної конверсії через 4 місяці або рецидивами під час 6-місячного курсу лікування. Впровадження 9-місячних схем вимагає рутинного використання ТМЧ до FQ

не тільки для відбору пацієнтів, але й для моніторингу набуття стійкості (слід розглянути можливість збору штамів для секвенування). Важливим доповненням до рекомендацій щодо лікування в цих настановах є доступ до ТМЧ для препаратів, для яких існують надійні методи, а також розробка інших методів для нових препаратів (наприклад, секвенування).

ЕКГ може бути показана, оскільки в майбутньому більше схем лікування можуть включати два або три препарати, які, як очікується, подовжують інтервал QT. При виявленні подовження інтервалу QTc рекомендується перевірити, чи не відхиляються від норми рівні калію, кальцію та магнію в сироватці крові (і, за необхідності, відкоригувати їх). Лікарям також рекомендується отримати ЕКГ перед початком лікування.

Аудіометрія та специфічні біохімічні аналізи також повинні бути доступні, коли певні препарати включають до схеми. Лікування під час вагітності за допомогою післяпологового спостереження за вродженими аномаліями допоможе отримати інформацію до формування майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС/Риф-ТБ під час вагітності.

Належною практикою є оцінка пацієнтів на наявність симптомів та ознак захворювання печінки (наприклад, підвищеної втомлюваності, анорексії, нудоти, жовтяниці, темної сечі, болючості печінки та гепатомегалії), а також проведення лабораторних аналізів, таких як АЛТ, АСТ, лужної фосфатази та білірубіну. Для всіх схем лікування МЛС/Риф-ТБ настійно рекомендується частіший моніторинг показників печінкової токсичності.

Моніторинг змін у дозуванні та тривалості застосування лінезоліду, зокрема (у разі потреби), буде важливим для формування майбутньої доказової бази щодо ширшого застосування 6-місячних або 9-місячних схем лікування, а також переносимості лінезоліду в цих схемах.

Введення препаратів у поєднанні з підтримкою пацієнтів може підвищити прихильність до терапії; також воно може забезпечити оптимальну ефективність препарату та безпеку пацієнтів, які отримують лікування. Заходи щодо підтримки прихильності пацієнтів (наприклад, полегшення відвідування пацієнтів до закладів охорони здоров'я чи домашні візити медичним персоналом або використання цифрових технологій для щоденного спілкування) можуть бути важливими для утримання пацієнтів на лікуванні, навіть якщо схема лікування порівняно коротка. Рекомендації ВООЗ щодо догляду та підтримки наведені в розділі 3.

РОГК на початку та наприкінці лікування може допомогти оцінити відповідь на лікування, яку слід контролювати шляхом щомісячного мікроскопічного дослідження мазка мокротиння та посіву (в ідеалі — з однаковою частотою). Відсутність конверсії посіву мокротиння на четвертому місяці лікування чи пізніше або рецидив є потенційною ознакою невдачі схеми лікування. Збереження позитивного результату після цього терміну повинно стати приводом для проведення ТМЧ і можливого перегляду схеми лікування. Якщо можливо, також важливо спостерігати за пацієнтами за 12 місяців після завершення лікування щодо можливого рецидиву, зокрема з посівом мокротиння та мазком. В оновленій версії настанови 2018 року було надано окрему рекомендацію щодо використання посіву та мікроскопії для моніторингу бактеріологічної відповіді під час лікування. Запропонований графік моніторингу наведено у *Зведеному операційному керівництві ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд (69)*.

Рекомендація 5.1 Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування

№ Рекомендація

- 5.1** У хворих на ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на додаток до мікроскопії мазка мокротиння для контролю відповіді на лікування.
(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок точності тесту)
Бажають повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць.

Обґрунтування та докази

Рекомендація в цьому розділі стосується запитання PICO:

Запитання PICO (МЛС/Риф-ТБ, 2018). У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують лікування за тривалішими або коротшими схемами лікування, складеними відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи моніторинг з використанням щомісячного посіву на додаток до мікроскопії мазка підвищує ймовірність виявлення відсутності відповіді на лікування?

Попередні дослідження показали, що щомісячний посів є оптимальною стратегією для виявлення відсутності відповіді якомога раніше та був умовно рекомендований ВООЗ у 2011 році як кращий підхід (13, 118, 119). Очікується, що результати перевірки та аналізу доказових даних, проведені з цього питання, впливатимуть на продовження чинності рекомендації ВООЗ 2011 року (13). Відтоді в глобальному масштабі відбулися значні зміни в методах лікування МЛС-ТБ, такі як ширше використання фторхінолонів пізнього покоління, бедаквіліну та лінезоліду; тенденція до інтенсивної фази тривалішої; і широке використання короткострокової схеми, яка може впливати на швидкість і тривалість конверсії посіву під час фази продовження, коли це питання PICO має найбільшу актуальність.

Досягнення бактеріологічної конверсії з позитивної на негативну широко використовується для оцінки відповіді на лікування як чутливого ТБ, так і ЛС-ТБ. Посів є чутливішим дослідженням на бактеріологічне підтвердження ТБ, ніж пряма мікроскопія мокротиння та інших біологічних зразків. Посів також сприяє фенотипічному тестуванню на ТМЧ, що є критичним чинником діагностики ТБ. Однак посів потребує значної логістичної організації та добре обладнаної лабораторії для обмеження перехресної контамінації, забезпечення належного росту бактерій та відповідності іншим стандартам якості. Окрім вимог до ресурсів, результати посіву стають доступними після значної затримки протягом тижнів чи місяців, помітно контрастуючи з відносною безпосередністю результату прямої мікроскопії (хоча мікроскопія не може підтвердити життєздатність мікобактерій). Хоча молекулярні методи тепер можуть забезпечити швидкий і надійний діагноз, вони не можуть замінити посів або мікроскопію для моніторингу бактеріологічного стану під час лікування.

Доказові дані, які використовуються для дослідження додаткової цінності посіву за допомогою мікроскопії мазка мокротиння та оптимальної частоти моніторингу, були отримані з підмножини ІДП, отриманій ВООЗ від ПАР для оновлення 2018 року. Ці спостережіння дані з ПАР налічували 26522 пацієнтів. З них 22760 медичних карток не були включені в набір даних з таких причин: 11236 мали результати смертності або ВПС після лікування; 698 мали успішний результат лікування, але отримали менше 17,5 місяця лікування; у 1 357 було зафіксовано менше шести зразків посіву; у 1 632 не було зафіксовано посіву на вихідному рівні; у 2 502 були негативні результати посіву; у 2 920 був негативний мазок на вихідному рівні або відсутній мазок на вихідному рівні, а у 2 415 — недостатньо даних про мазок, щоб вони відповідали даним про посів. Решта 3762 пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ (з яких 1,8 % були дітьми у віці до 15 років) отримували триваліші схеми лікування МЛС-ТБ між 2010 та 2015 роками, й для них були дані про щомісячний мазок та дані про посів протягом лікування, щоб відповісти на запитання PICO 11 (МЛС/Риф-ТБ, 2018). Близько 60 % з цих пацієнтів були ЛЖВ. Аналіз зосереджувався на тому, чи потрібен щомісячний посів в порівнянні з щомісячною мікроскопією мазка або посів кожні 2 місяці, щоб не пропустити невдачу лікування у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують лікування. Шанси неефективності лікування у пацієнтів, у яких не відбулась конверсія через 6 місяців або пізніше, також обговорювались (див. розділ «**Міркування щодо впровадження**» та **таблицю 5.1**). Дані не могли охопити результат набуття (посилення) додаткової лікарської стійкості, і вони не могли безпосередньо оцінити те, чи впливала частота мікроскопії посіву/мазка на невдачу лікування в пацієнтів, що отримували коротшу схему лікування МЛС-ТБ протягом 9-12 місяців, передбачену в оригінальному питанні PICO 11 (МЛС/Риф-ТБ, 2018). На підставі оцінки якості доказових даних, проведеної з використанням заздалегідь визначених критеріїв та задокументованих у GRADEpro, вірогідність доказів щодо точності дослідження була оцінена як умовна.

У метааналізі ІДП порівняли ефективність двох методів з погляду чутливості та специфічності, а також проведення посіву один раз на місяць порівняно з одним разом на 2 місяці (для оцінки мінімальної частоти дослідження, необхідної, щоб без потреби не відкладати будь-який перегляд лікування). Основна

увага в аналізі приділялась порівнянню того, як два дослідження виконувались з погляду прогнозування недостатності лікування або рецидиву.

Основними висновками аналізу було те, що щомісячний посів мав вищу чутливість, ніж щомісячна мікроскопія мазка (0,93 та 0,51), але дещо нижчу специфічність (0,97 та 0,99). Так само чутливість посіву, що робиться щомісяця, значно вища, ніж раз на 2 місяці (0,93 проти 0,73), але має дещо нижчу специфічність (0,97 проти 0,98). Щомісячний посів збільшує кількість виявлених пацієнтів із позитивним бактеріологічним результатом у 13 на 1000 пацієнтів та зменшує хибнонегативні результати у 13 на 1000 пацієнтів порівняно з мікроскопією мазка мокротиння. На противагу цьому, щомісячний посів, за оцінками, призводив до 17 на 1000 менше негативних результатів і 17 на 1000 більше хибнопозитивних результатів при неефективності лікування, що означає, що лікування може бути продовжене у випадку помилкової позитивності або пропущеної негативності. Додаткові незручності для пацієнта та програми вважаються відносно невеликими, враховуючи що використання багатьох зразків мокротиння та багатьох інших біологічних зразків зазвичай неінвазивне і є звичайною практикою у багатьох програмах. В умовах, коли тестування повторюється щомісяця, навряд чи один хибнопозитивний результат тесту виявиться шкідливим для пацієнта, оскільки рішення щодо лікування зазвичай залежать від щонайменше двох послідовних позитивних результатів (для позначення тривалої позитивності або реверсії), а ефект одного хибного результату триватиме лише до тих пір, поки не буде повідомлено про тест, повторений через 1 місяць.

Приблизні шанси невдачі лікування постійно зростали з кожним додатковим місяцем без бактеріологічної конверсії, з 3,6 наприкінці першого місяця до 45 на восьмому місяці в разі використання посіву (таблиця 5.1). Однак жодна дискретна гранична точка, яка могла б послугувати надійним маркером невдачі схеми лікування, не могла бути виявлена, за якої шанси невдачі різко зростають під час моніторингу за допомогою мікроскопії мазка мокротиння або посіву. Поріг, коли потрібно змінити лікування, залежить від бажання клініциста звести до мінімуму ризик невдачі й, зокрема, обмежити ризик продовження невдалої схеми лікування.

Таблиця 5.1. Приблизні відношення шансів (95 % ДІ) невдачі лікування в пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ без конверсії мокротиння до кінця послідовних місяців лікування в порівнянні з пацієнтами з конверсією, залежно від використаного методу тестування; метааналіз ІДП для запитання 7 PICO МЛС-ТБ/Риф-ТБ, 2018 р. (ПАР, n=3762)

Приблизні відношення шансів відповідно до	Місяць							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Посів	3,6	4,1	5,2	7,4	10,3	16,4	24,7	44,5
	(2,11, 5,97)	(2,76, 6,09)	(3,55, 7,55)	(5,00, 10,80)	(6,88, 15,38)	(10,72, 25,00)	(15,53, 39,20)	(26,53, 74,46)
Мікроскопія мазка 1,9	2,7	3,2	4,2	6,8	10,4	16,5	28,9	
	(1,27, 2,73)	(1,82, 3,88)	(2,11, 4,73)	(2,69, 6,48)	(4,19, 10,97)	(6,00, 17,92)	(9,15, 29,77)	(14,87, 56,14)

ДМ — довірчі межі; ІДП — індивідуальні дані пацієнтів; МЛС/Риф-ТБ — ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий ТБ; PICO — Формула PICO (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes).

У оцінках точності тесту була помірна якість, і ГРН вважала, що в нормальних умовах посів завжди буде чутливішим дослідженням з позитивним бактеріальним статусом, ніж мікроскопія мазка мокротиння. Однак вірогідність доказів була визнана низькою. Ефекти, які спостерігаються, можуть бути різними для пацієнтів або груп пацієнтів з профілем, який помітно відрізняється від тих, що включений в аналіз, таких як низькі показники поширеності ВІЛ, діти, пацієнти із позалегеновими формами

захворювання або пацієнти, які отримували короткострокову схему лікування МЛС-ТБ. 3762 пацієнти, що були включені в аналіз, мали схожі клінічні характеристики, ніж 22760 осіб, які були виключені, хоча вони мали меншу ймовірність коінфекції ВІЛ, мали анамнез попереднього лікування або мали лікарську стійкість другого ряду. З іншого боку, показник невдачі у тих, хто були включені до аналізу, становив лише 3 % в порівнянні з 12,7 % тих, що не були включені до аналізу.

Міркування щодо підгруп

Рекомендація застосовуватиметься до будь-якої тривалішої схеми, незалежно від кількості застосованих препаратів групи А, В або С та від того, чи використовувалась ін'єкційна (інтенсивна) фаза. ГРН вважає, що результати можуть застосовуватися до інших ключових підгруп пацієнтів.

Пацієнти віком до 15 років із МЛС/Риф-ТБ

Пацієнти віком до 15 років із МЛС/Риф-ТБ становили менше 2 % в ІДП метаналізу, аналізованих щодо запиту РІСО 11 (МЛС/Риф-ТБ, 2018). Діти раннього віку зазвичай не можуть спонтанно виділяти достатню кількість мокротиння для встановлення бактеріологічного діагнозу (багато людей здебільшого мають негативний результат мікроскопії мазка). У цих пацієнтів посів може бути чутливішим для виявлення життєздатних туберкульозних бацил, навіть якщо в мокротинні або інших зразках є дуже мало організмів, нижче межі виявлення прямої мікроскопії. Однак у дітей, які не можуть відкашлятися, можна брати зразки шлункових аспіратів або індукованого мокротиння, але повторення таких досліджень щомісяця може бути неприйнятним.

Позалегеневе захворювання

Позалегеневе захворювання зазвичай є олігобацилярним, тому біологічні зразки можуть містити мало бацил або взагалі їх не містити. У такій ситуації виявлення стійкого захворювання є ймовірнішим під час посіву, хоча збір зразків часто створює проблеми. Пряму мікроскопію все ж потрібно здійснити, оскільки вона може визначити позитивність набагато швидше, ніж посів.

ВІЛ-негативні особи

ВІЛ-негативні особи із ТБ зазвичай мають більший вміст бактерій у мокротинні та велику ймовірність виявлення за допомогою мікроскопії мазка. У такій ситуації можна очікувати, що різниця в чутливості між мазком і посівом буде менш виразною, оскільки менше пацієнтів матиме підпороговий вміст бактерій. Однак минулі дослідження наборів даних із багатьох дослідницьких центрів, у яких ВІЛ-позитивність була низькою, призвели до рекомендації ВООЗ ще у 2011 році щодо одночасного використання як мікроскопії, так і посіву, бажано щомісяця.

Пацієнти, що отримують коротшу схему лікування МЛС-ТБ

Пацієнти, що отримують коротшу схему лікування МЛС-ТБ, мають значно меншу тривалість інтенсивної фази та загального лікування. Вони отримують сім препаратів на початковій фазі і, якщо вони повністю відповідають критеріям включення/невключення, зазвичай мають сприятливіший прогноз, ніж інші пацієнти із МЛС-ТБ. Отже, НПБТ можуть враховувати, що пацієнтам, які отримують коротшу схему лікування МЛС-ТБ, може знадобитися рідший або взагалі не знадобиться посів для контролю лікування. Хоча цей аналіз не включав пацієнтів, які отримували коротшу схему лікування, ГРН пропонує НПБТ, які впроваджують цю схему, прагнути до частіших досліджень методом посіву, особливо після інтенсивної фази, щоб підтвердити бактеріологічне вилікування у пацієнтів, які завершили лікування без ознак невдачі лікування. Будь-які ознаки рецидиву після припинення лікування також потрібно досліджувати за допомогою мікроскопії мазка мокротиння, посіву та ТМЧ.

Міркування щодо впровадження

Якісні зразки мокротиння необхідні для того, щоб лабораторії могли правильно діагностувати ТБ. Крім того, лабораторії повинні мати достатньо місця для забезпечення якості, безпеки та ефективності послуг, що надаються клієнтам, чиї зразки досліджуються, та для забезпечення безпеки персоналу лабораторії, пацієнтів та відвідувачів (120). Деякі країни мають труднощі з впровадженням та забезпеченням якості посіву мокротиння, що впливає на цю рекомендацію, оскільки це залежить від доступу до лабораторій, які можуть запропонувати посів для виявлення ТБ. Мікроскопія мазка мокротиння та посів також залежать від якості мокротиння, тому треба подбати про отримання належних зразків та транспортування їх до лабораторії відповідно до стандартних процедур, щоб підтримувати життєздатність бацил для отримання дійсного результату посіву.

У програмних умовах лікар загальної практики, що лікує пацієнтів із МЛС-ТБ, зазвичай керується не лише бактеріологічними тестами, але й маркерами відповіді на лікування або прогресування захворювання, такими як загальний стан пацієнта, збільшення ваги з часом, усунення проявів захворювання, показників крові та результатів візуалізації (наприклад, рентгенографії органів грудної клітини). Потенційне використання тесту Xpert MTB/RIF для моніторингу відповіді на лікування ще не визначено (121, 122).

Проведення частішого посіву потребуватиме надання відповідних ресурсів як лабораторіям, які проводять дослідження, так і пацієнту, якому, можливо, доведеться частіше відвідувати заклади і оплачувати дослідження. Необхідно враховувати цінності та вподобання пацієнтів, щоб забезпечити прийнятнішу послугу та пацієнт-орієнтовану допомогу. Посилення моніторингу не повинно здійснюватися внаслідок надмірних лабораторних послуг або порушення рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я за рахунок витіснення ресурсів з інших важливих компонентів програми.

Моніторинг та оцінювання

Результати посіву та мікроскопії, проведених у пацієнтів, що отримують лікування МЛС-ТБ, повинні фіксуватися в реєстрі лікування ТБ другого ряду, а також у відповідних лабораторних реєстрах (94). Іноді ці реєстри можуть існувати як частина електронної лабораторії або системи інформації про пацієнтів, що значно спрощує доступ до даних у режимі реального часу для кількох користувачів, а також може допомогти обмежити кількість помилок. Керівнику програми важливо оцінити записи в реєстрі лікування ТБ другого ряду для повноти тестування, використовуючи і мікроскопію посіву, і мікроскопію мазка мокротиння, будь-які розбіжності між двома методами, а також цілісність рішення щодо зміни схеми або визначення результату (наприклад, чи є достатньо негативних результатів посіву, щоб їх можна було класифікувати як вилікувані). Показники успіху лікування допомагають покращити якість надання допомоги, наприклад; показники контамінації, час проведення досліджень та частку посівів, зроблених без результатів, що фіксуються в інформаційній системі пацієнта. У разі повторних позитивних посівів важливе повторне тестування на медикаментозну чутливість чи стійкість.

6. Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Рекомендація 6.1 Початок АРТ

№ Рекомендація

- 6.1** Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. *(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Обґрунтування та докази

Рекомендація в цьому розділі стосується одного запитання PICO:

Запитання PICO (ЛС-ТБ, 2011): Чи призводить застосування лікарських засобів із потенційно адитивною токсичністю, в порівнянні з їхнім уникненням, до вилікування чи інших результатів у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією та лікарсько-стійким ТБ, що отримують антиретровірусну терапію? ⁵⁹

Дані були переглянуті з 10 досліджень (123-132) для оцінки результатів лікування пацієнтів, коли АРТ та протитуберкульозні препарати другого ряду застосовувались разом. Жодні з даних не були з РКВ. ІДП були доступними для 217 пацієнтів з ЛС-ТБ, з яких 127 отримували АРТ. Рівень доказових даних в окремих обсерваційних дослідженнях коливався від низької до дуже низької якості.

Огляд результатів

Об'єднані ІДП в межах тривалих когортних досліджень показав менший ризик смертності та більшу ймовірність вилікування та усунення ознак та симптомів ТБ у пацієнтів, що отримують АРТ, в порівнянні з особами, які не отримують АРТ (доказові дані низької якості). Існують доказові дані дуже низької вірогідності щодо інших результатів, які вважалися критичними або важливими для ухвалення рішень (наприклад, серйозні несприятливі ефекти від лікарських засобів другого ряду від ЛС-ТБ, виникнення конверсії мазка мокротиння або конверсія посіву, взаємодія АРТ з протитуберкульозними препаратами і лікування за замовчуванням). Наявні дані не дозволяють оцінити низку інших результатів, що становлять інтерес, а саме: уникнення набуття додаткової лікарської стійкості, запобігання передачі ТБ, підтримання лікування без рецидивів, встановлення оптимальної тривалості лікування МЛС-ТБ, уникнення зайвого лікування МЛС-ТБ, зменшення витрати та покращення доступу пацієнтів до відповідної допомоги.

Переваги

Настійна рекомендація щодо використання АРТ частково ґрунтується на непрямих доказових даних щодо її використання у будь-якого пацієнта з активною формою ТБ, у якого спостерігаються значні корисні ефекти та дуже висока смертність, коли АРТ не використовується (133), особливо в пацієнтів із сильним імунодефіцитом (кількість клітин CD4 < 50 клітин/мм³) (134, 135). За відсутності інших даних, характерних для пацієнтів із ЛС-ТБ, які отримують протитуберкульозні препарати другого ряду, рішення про те, коли розпочати АРТ, не повинно відрізнятися від підходу до ВІЛ-позитивного хворого із чутливими ТБ. Отже, АРТ потрібно починати незалежно від кількості клітин CD4, і як тільки протитуберкульозна терапія переноситься, в ідеалі — вже зв 2 тижні і не пізніше 8 тижнів після початку протитуберкульозної терапії (133, 136). Однак хворі на ТБ, які живуть з ВІЛ, із тяжкою імуносупресією (наприклад, кількість CD4 < 50 клітин/мм³) повинні отримати АРТ протягом перших 2 тижнів від початку лікування ТБ (110).

Ризики

Успішне впровадження цієї рекомендації залежатиме від наявності більшої кількості працівників, які спеціально пройшли навчання з питань лікування ВІЛ та ЛС-ТБ та взаємодії лікарських засобів. Ймовірно, знадобиться значне збільшення доступності та доступу пацієнтів до лікування та додаткова підтримка для забезпечення їхнього дотримання. Необхідність посилення інтеграції лікування ВІЛ та ТБ для ефективного лікування пацієнтів, швидкої оцінки побічних реакцій та врахування випадків тривалого

⁵⁹ Результати, що розглядалися для цього питання, включали: 1. Вилікування (невдача лікування); 2. Швидкий початок відповідного лікування;

3. Уникнення набуття або посилення лікарської стійкості; 4. Виживаність (смерть унаслідок ТБ); 5. Відсутність захворювання після лікування; підтримання вилікування (рецидив); 6. Випадки, коли хворий на ТБ зберігає прихильність до терапії (за замовчуванням або переривання лікування через відсутність прихильності); 7. Охоплення групи пацієнтів або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8. Конверсія мазка або посіву під час лікування; 9. Прискорене виявлення лікарської стійкості; 10. Уникнення зайвого лікування МЛС-ТБ; 11. Охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-ТБ; 12. Запобігання або переривання передачі ЛС-ТБ іншим людям, включаючи інших пацієнтів та працівників охорони здоров'я; 13. Найкоротша тривалість лікування; 14. Уникнення токсичності та побічних реакцій унаслідок протитуберкульозних препаратів; 15. Витрати для пацієнта, включаючи прямі витрати на медичну допомогу та інші витрати, такі як транспорт і втрачена заробітна плата через втрату працездатності; 16. Усунення ознак та симптомів ТБ; можливість відновлення звичної життєвої діяльності; 17. Взаємодія протитуберкульозних препаратів з непротитуберкульозними препаратами; 18. Вартість програми боротьби з ТБ.

лікування потребуватимуть більших ресурсів. Оновлена інформація про взаємодію між антиретровірусними та протитуберкульозними препаратами тепер доступна в Інтернеті (44).

Цінності та вподобання

Велика увага була приділена таким результатам, як запобігання ранньої смерті та передачі ТБ, а невелика увага була приділена ресурсам, необхідним для надання АРТ для всіх пацієнтів із МЛС-ТБ з ВІЛ-інфекцією.

7. Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС/Риф-ТБ

Рекомендація 7.1 Хірургічне втручання для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ

№	Рекомендація
7.1	У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Обґрунтування та докази

Рекомендація в цьому розділі стосується одного запитання PICO:

Запитання PICO (ЛС-ТБ, 2016): Чи призводять два втручання (затримка початку лікування та планова операція) до вилікування та інших результатів серед пацієнтів, що отримують лікування МЛС-ТБ? ⁶⁰

Хірургічне втручання застосовується для лікування хворих на ТБ ще з моменту появи хіміотерапії. У багатьох країнах воно залишається одним із варіантів лікування ТБ. Зважаючи на складну перспективу в багатьох умовах неналежних схем лікування ЛС-ТБ та ризику виникнення серйозних наслідків, роль легеневої хірургії переоцінюється як засіб для зменшення кількості легеневої тканини в разі стійкої патології, зменшення бактеріального навантаження і тим самим покращення прогнозу. Огляду для цього питання ратувався як на даних метааналізу ІДП для оцінки ефективності різних форм факультативної хірургії в якості доповнення до комбінованої медичної терапії МЛС-ТБ (137), а також на систематичному огляді і метааналізі на рівні дослідження (138). Були отримані демографічні, клінічні, бактеріологічні, хірургічні дані та результати лікування пацієнтів із МЛС-ТБ від авторів 26 когортних досліджень, які брали участь у зборі індивідуальних даних дорослих пацієнтів (ІДПд) (70). Аналізи, зведені в таблицях GRADE, складаються з трьох страт, що порівнюють успіх лікування (наприклад, вилікування та завершення лікування) з різними комбінаціями невдачі лікування, рецидиву, смертності та ВПС. Два набори таких таблиць були підготовлені, одна для часткової резекції легень та одна для пневмонекомії. На підставі оцінки якості доказових даних, проведеної з використанням заздалегідь визначених критеріїв та задокументованих у GRADEpro, вірогідність доказів була оцінена як дуже низька та низька, залежно від оціненого результату та типу дослідження.

У метааналізі на рівні дослідження, у якому досліджували усі форми хірургічного втручання разом, було виявлено статистично значне поліпшення вилікування та успішні результати лікування серед пацієнтів, які перенесли операцію. Однак, коли в метааналізі ІДПд вивчали пацієнтів, які перенесли часткову резекцію легень та тих, у кого була радикальніша пневмонекомія в порівнянні з пацієнтами, які не перенесли операцію, ті, хто переніс часткову резекцію легень, мали статистично вірогідніші показники успіху лікування. Ті пацієнти, які перенесли пневмонекомію, не мали кращих результатів, ніж ті, хто не переніс операцію. Прогноз видається точнішим, коли після конверсії посіву проводиться часткова резекція легень.

⁶⁰ Результати охоплюють 1. Результати «виліковано/лікування завершено» до кінця лікування; 2. Конверсію посіву до 6 місяців; 3. Невдача лікування; 4. Рецидив; 5. Вживаність (або смерть); 6. Побічні реакції (тяжкість, тип, клас органів); 7. Прихильність до терапії (або переривання лікування через відсутність прихильності).

Цей ефект не спостерігався у пацієнтів, які перенесли пневмонектомію. Є кілька важливих застережень до цих даних. Ймовірно, існуватиме істотна систематична помилка, оскільки оперуватимуть лише пацієнтів, що підходять до операції. Жоден пацієнт із ВІЛ-коінфекцією у ІДПд не переніс операції резекції легень. Тому ефекти хірургічного втручання серед ЛЖВ з МЛС-ТБ не можна було оцінити. Показники смертності значуще не відрізнялися між тими, хто переніс операцію, в порівнянні з тими, хто отримував лише медичне лікування. Однак результати можуть бути упередженими, оскільки ризик смертності міг бути набагато вищим серед пацієнтів, яким була призначена операція, але не була проведена.

Міркування щодо підгруп

Очікується, що відносні вигоди від хірургічних операцій будуть в значній мірі залежати від цільових підгруп населення. Аналіз не міг забезпечити вдосконалену диференціацію типу пацієнта, який найкраще підходив би для втручання або типу втручання, який мав би найбільшу користь. Очікується, що вплив у звичайного пацієнта, який вважається придатним для операції, буде помірним. Шанси на успіх у пацієнтів з ШЛС-ТБ (визначення до 2021 року) були статистично значно нижчими в разі проведення операції в порівнянні з іншими пацієнтами (сВШ): 0,4, 95 % ДМ: 0,2-0,9). Цей ефект, ймовірно, може бути необ'єктивним, враховуючи що в пацієнтів, які перенесли операцію, були б інші чинники, що вказували б на погані результати, які неможливо скоригувати.

Міркування щодо впровадження

Часткову резекцію легень для пацієнтів із МЛС-ТБ потрібно розглядати лише в умовах належного хірургічного втручання, кваліфікованих та досвідчених хірургів та ретельного підбору кандидатів.

Моніторинг та оцінювання

Показники смертності у ІДП за результатами хірургічного втручання суттєво не відрізнялися між пацієнтами, які перенесли операцію, та тими, хто отримував лише медичне лікування. Даних про побічні реакції, хірургічні ускладнення або тривалі наслідки — деякі з яких можуть бути смертельними — не було достатньо, щоб можна було провести обґрунтований аналіз. Попри невідому величину доопераційних ускладнень, ГРН припускає, що, загалом, користь від операції є загальною.

8. Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ

Рекомендація 8.1 Лікування ВГС та МЛС/Риф-ТБ

№ Рекомендація (НОВА)

- 8.1** У пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС ВООЗ рекомендує одночасно призначати лікування ВГС та ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

1. Ця рекомендація стосується людей з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ та ВГС.
2. Початок лікування має відбуватися з урахуванням потенційного розвитку діареї та інших супутніх захворювань.

Обґрунтування

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на експертних доказових даних і міркуваннях, докладно викладених у наступних підрозділах.

За оцінками, у всьому світі у 2023 році у 400 000 людей (95% ІН: 360 000-440 000) розвинувся МЛС/Риф-ТБ. Спостерігається стійке поліпшення показників успішності лікування людей з діагнозом МЛС/Риф-ТБ, але вони залишаються тривожно низькими. У 2021 році в усьому світі показник успішності лікування становив 68 %, порівняно з 60 % у 2019 році та 50 % у 2012 році. Лікування МЛС/Риф-ТБ пов'язане з багатьма проблемами, які ще більше загострюються для людей з уже існуючими захворюваннями печінки через потенційну гепатотоксичність деяких протитуберкульозних препаратів, що може підвищити ризик медикаментозного ураження печінки (5).

Епідеміологія хронічного гепатиту С та туберкульозу значною мірою збігається через спільні чинники ризику (наприклад, вживання ін'єкційних наркотиків, бездомність або ув'язнення). Хронічний вірусний гепатит С або В може негативно впливати на лікування ТБ, підвищуючи ризик гепатотоксичності протитуберкульозних препаратів і, таким чином, впливаючи на вибір препаратів; у свою чергу, це може знизити рівень успіху лікування ТБ. За оцінками, глобальний показник серопозитивності антитіл до ВГС у хворих на туберкульоз становить 10,4 %, що перевищує середній показник у загальній популяції, який становить 1,4 %. Більше того, дослідження серед хворих на туберкульоз, які вживають нелегальні ін'єкційні наркотики, свідчать про поширеність ВГС на рівні 92,5 % (95 % ДІ: 80,8-99,0) (139).

Короткодійні (від 12 -24 тижнів) пероральні противірусні засоби прямої дії (ПЗПД) змінили підхід до лікування ВГС, демонструючи високі показники одужання – понад 90 % пацієнтів досягають стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), що свідчить про елімінацію вірусу, а також відмінний профіль безпеки та високу переносимість. Відомі лікарські взаємодії з рифаміцинами унеможливають одночасне застосування ПЗПД при ТБ з лікарською чутливістю [очікується, що з препаратами для лікування МЛС/Риф-ТБ взаємодія буде незначною або взагалі відсутня] (140). Однак відносно мало відомо про те, як вести пацієнтів із МЛС-ТБ, які мають хронічну ВГС-інфекцію, а національні політики та практики відрізняються, що підкреслює потребу в глобальній настанові. Дані клінічних досліджень щодо безпеки та ефективності лікування ТБ у пацієнтів з ознаками печінкової токсичності обмежені; у більшість ключових досліджень не включаються учасники з рівнем печінкових ферментів, що більш ніж утричі перевищує верхню межу норми. Незважаючи на обмеженість прямих доказів, паралельне лікування ВГС та МЛС/Риф-ТБ видається доцільним і потенційно корисним для пацієнтів із коінфекцією. Для вирішення цієї проблеми ВООЗ доручила проведення систематичного огляду літератури з питань одночасного лікування ЛС-ТБ та гепатиту С. Результати цього систематичного огляду показали, що опубліковані докази з цього питання є мінімальними (141).

Експертні докази були визначені як спостереження або досвід, отримані від особи, яка є обізнаною або досвідченою в певній галузі (142). Цей підхід можна розглядати за певних обставин, якщо є мало або взагалі немає опублікованих прямих доказових даних. Щоб заповнити цю прогалину в знаннях, «експертні докази» можна розглядати так само, як і звіти про випадки або серії випадків, що використовуються в межах GRADE (Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання), якщо для їх збору застосовуються систематичні та прозорі методи, а опис доказів зводить до мінімуму інтерпретацію того, якою мірою вони підтверджують той чи інший висновок.

Незважаючи на брак загальних даних та потенційні лікарські взаємодії, одночасне лікування ВГС та МЛС/Риф-ТБ видається можливим, оскільки воно зупиняє реплікацію вірусу. Це свідчить про те, що загальні переваги, ймовірно, переважають над потенційною шкодою.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних; зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації.

Запитання PICO

Рекомендація у цьому розділі є результатом оцінювання запитань PICO, наведених нижче.

Запитання PICO (ЛС-ТБ, 2022): Чи потрібно призначати лікування ВГС одночасно з лікуванням МЛС-ТБ у пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС?

Розглянуті дані та дослідження

У 2022 році систематичний огляд виявив загалом 106 досліджень, які повідомляли про поширеність ВГС серед хворих на ТБ. В огляді повідомляється, що глобальна об'єднана поширеність позитивного результату на антитіла до ВГС за даними досліджень становила 10,4% (95% ДІ: 8,5-12,5). Об'єднаний показник поширеності позитивності на антитіла до ВГС за регіонами ВООЗ був найвищим у Європейському регіоні — 17,5% (95% ДІ: 12,2-23,5), за ним слідували Південно-Східна Азія — 7,9% (95% ДІ: 3,5-13,9), Америка — 7,5% (95% ДІ: 5,2-10,1), Західно-Тихоокеанський регіон — 6,2% (95% ДІ: 3,6-9,5), Східне Середземномор'я — 5,7% (95% ДІ: 3,1-8,9) і Африка — 3,5% (95% ДІ: 0-16,1) (142, 143).

У продовження цього огляду було розроблено онлайн-опитування для збору експертних даних щодо стратегій лікування пацієнтів з коінфекцією ВГС та МЛС/Риф-ТБ.

Спочатку було поставлено вищезгадане запитання PICO, і для збору відповідних даних з опублікованих досліджень було проведено систематичний огляд літератури. Цей систематичний огляд виявив лише одне невелике дослідження, яке відповідало критеріям відповідності. У двох інших невеликих дослідженнях описувалося одночасне лікування і висловлювалися припущення, що сумісне застосування препаратів може добре переноситися і асоціюватися зі стійкою вірусологічною відповіддю (СВВ) при ВГС. Жодне з досліджень не порівнювало результати лікування пацієнтів, які отримували одночасне лікування, з результатами лікування пацієнтів, які отримували тільки лікування МЛС/Риф-ТБ. Враховуючи поточний стан доказової бази, на основі наявних досліджень неможливо зробити висновок щодо одночасного призначення лікування МЛС/Риф-ТБ і ВГС та результатів лікування МЛС/Риф-ТБ на основі наявних досліджень.

Збір експертних даних був обраний в якості рішення для відповіді на запитання настанови, де не вистачає опублікованих даних досліджень для завершення розробки рамок EtD GRADE. Він відповідає раніше розробленим концепціям і встановленим етапам, що використовуються ГРН (142, 143). Після визначення зовнішньої групи експертів для проведення опитування з метою збору даних щодо одночасного призначення лікування пацієнтам з коінфекцією МЛС-ТБ та ВГС ВООЗ звернулася до своїх регіональних представництв з метою виявлення експертів з відповідним досвідом у цій сфері. Окрім надання даних про результати лікування пацієнтів для відповіді на запитання PICO, експертам було запропоновано надати інформацію щодо інших критеріїв прийняття рішень, включаючи вартість, доцільність та прийнятність спільного призначення препаратів для лікування МЛС-ТБ та ВГС. Експертні свідчення були зібрані за допомогою онлайн-опитування, а також була проведена перевірка якості наданих даних (наприклад, перевірка правильності підрахунку суми медичних результатів у різних пацієнтів), з подальшим контактом та електронною поштою з окремими респондентами, якщо були потрібні будь-які роз'яснення.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Дані, зібрані від респондентів, які лікували щонайменше одного пацієнта з МЛС/Риф-ТБ та ВГС (тобто основна група) та щонайменше одного пацієнта з МЛС/Риф-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС (тобто група порівняння), були включені в порівняльний аналіз. В аналізі розраховували відношення ризиків (ВР) для оцінки ефектів лікування для результатів, що становлять інтерес (тобто успіх лікування ТБ, невдача лікування ТБ, смерть, ВПС, ПР, ПР з боку печінки та успіх лікування ВГС).

Для розрахунку об'єднаних оцінок ефектів з 95% ДІ за допомогою метааналізу випадкових ефектів були побудовані форест-діаграми. ВР були об'єднані за допомогою методу Мантеля-Хензеля, який є надійним у випадку розріджених даних (144). Оцінка гетерогенності була розрахована за допомогою методу обмеженої максимальної правдоподібності (145), а стандартна похибка оцінки об'єднаного ефекту була отримана за допомогою методу Хартунга-Кнаппа-Сідіка-Джонкмана (146). Широке моделювання показало, що ці методи мають меншу стандартну похибку, ніж альтернативні, і є стійкішими до змін в оцінці дисперсії гетерогенності (147). У випадках нульових подій в одній групі застосовували адаптивну поправку на безперервність,

обернено пропорційну відносному розміру групи, що покращує результати порівняно з постійною поправкою. У методі враховуються розріджені дані та незбалансовані групи (148). Гетерогенність між дослідженнями оцінювали за допомогою Q-критерію Кохрена (149) з порогом значущості 0,10 та показника I-квадрат (150) (>50% вказує на значну гетерогенність). Для проведення описового аналізу були розраховані об'єднані пропорції семи результатів, що становлять інтерес, у групах пацієнтів, які отримували комбіноване лікування МЛС-ТБ і ВГС, і окремо в групах, які отримували лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням початку лікування ВГС. Пропорції однієї групи були об'єднані за допомогою біноміальних узагальнених лінійних змішаних моделей з логіт-зв'язком. Хоча для прийняття рішень використовувався аналіз порівняльних даних, об'єднані пропорції (які включали додаткові дані, хоча і з різних порівняльних і непорівняльних когорт) також розглядалися для підтримки дискусій ГРН (наприклад, при розгляді напрямку ефектів).

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Резюме доказових даних щодо бажаних і небажаних ефектів та вірогідності доказів Шістнадцять респондентів (лікарів-експертів) з дев'яти країн надали дані про результати лікування пацієнтів в опитуванні експертних доказів, які стосувалися 135 пацієнтів, які отримували комбіноване лікування МЛС-ТБ і ВГС, та 439 пацієнтів, які отримували лікування лише МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС. Серед цих відповідей вісім респондентів надали дані з обох когорт (тобто основної та порівняльної) для порівняльного аналізу, а інші вісім надали дані лише з основної або порівняльної когорти для описового аналізу. Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, оскільки розрахункові оцінки ефектів ґрунтувалися на даних про результати, отриманих на основі пригадування або записів, отриманих під час опитування експертів; отже, існував дуже серйозний ризик систематичної похибки через потенційне спотворення, систематичну похибку відбору та систематичну похибку пригадування (тобто оцінки результатів), а також неточності в оцінках ефектів для більшості результатів.

Бажані ефекти

Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС порівняно з лікуванням тільки МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС може призвести до збільшення успіху лікування МЛС-ТБ, але докази дуже непевні (ВР: 1,25; 95 % ДІ: 1,07-1,46; дуже низька вірогідність доказів ефектів); це відповідає на 163 більше успіхів у лікуванні МЛС-ТБ на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 46 більше до на 300 більше). Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС також може призвести до зменшення кількості випадків невдачі лікування МЛС-ТБ, але знову ж таки, докази дуже непевні (ВР: 0,30; 95 % ДІ: від 0,12 до 0,74; дуже низька вірогідність доказів ефектів); це відповідає на 27 менше невдач лікування МЛС-ТБ на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 34 менше до на 10 менше). Одночасне застосування лікування також може призвести до меншої кількості втрат зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, але докази дуже непевні (ВР: 0,42; 95 % ДІ: від 0,24 до 0,73; дуже низька вірогідність доказів ефектів); це відповідає на 103 менше випадків втрат зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 135 до на 48 менше).

Застосування одночасного лікування МЛС-ТБ і ВГС також може призвести до невеликого зниження смертності, хоча докази знову ж таки дуже непевні (ВР: 0,98; 95 % ДІ: від 0,22 до 4,33; дуже низька вірогідність доказів впливу); це відповідає двом меншим смертям на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 92 менше до на 391 більше). Щодо успішності лікування ВГС, то повідомлялося про дуже мало подій на основі даних лише семи пацієнтів в одній з порівняльних когорт, і жодних висновків щодо цього результату не можна зробити. ГРН відзначила прогалину в знаннях про результати лікування ВГС через недостатню кількість даних. У дев'яти когортах із загальною кількістю 124 пацієнтів, які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, об'єднана оцінка успіху лікування ВГС становила 95,1% (95% ДІ: 84,3% - 98,6%). Що стосується додаткових міркувань, то ГРН також відзначила потенційну користь додаткової підтримки прихильності до лікування ВГС при одночасному лікуванні МЛС-ТБ. Профіль доказів GRADE надає повний опис оцінок ефектів, а також описовий аналіз об'єднаних пропорцій подій з усіх когорт для кожного з результатів для здоров'я.

Небажані ефекти

Щодо потенційної шкоди від одночасного застосування препаратів для лікування МЛС-ТБ та ВГС, експертів попросили повідомити про ПР та, як підгрупу цих подій, про ПР з боку печінки. Одночасне лікування може призвести до зниження загальної кількості ПР, але докази цього дуже непевні (ВР: 0,72; 95 % ДІ: від 0,49 до 1,07; дуже низька вірогідність доказів ефектів); це відповідає зменшенню кількості ПР на 223 випадки на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 405 менше до на 56 більше). Серед цих ПР може спостерігатися збільшення кількості ПР з боку печінки при одночасному застосуванні лікування МЛС-ТБ та ВГС, але докази дуже непевні (ВР: 1,19; 95 % ДІ: від 0,23 до 6,16; дуже низька вірогідність доказів ефектів); це відповідає 59 додатковим ПР з боку печінки на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 240 менше до на 1000 більше).

Доказові дані для рекомендацій: міркування

ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів, ймовірно, свідчить на користь одночасного лікування МЛС-ТБ і ВГС для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, ко-інфікованих ВГС, незважаючи на дуже низьку вірогідність доказів щодо критичних наслідків, враховуючи ризик систематичної похибки наявних експертних доказів, а також неточність розрахункових оцінок ефектів. ГРН вважає, що, ймовірно, не існує значної варіабельності або невизначеності щодо того, як пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, ко-інфіковані ВГС, будуть оцінювати результати лікування МЛС-ТБ та ВГС, і вирішила, що варіант одночасного лікування буде прийнятним і доцільним. ГРН також зазначила, що варіант одночасного лікування мав би передбачувану економічну ефективність, якби обидва види лікування були розпочаті разом, без відтермінування лікування ВГС. Враховуючи ці міркування, ГРН надала умовну рекомендацію щодо переваги одночасного лікування МЛС-ТБ та ВГС над відтермінуванням лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ.

Витрати та економічна ефективність

Для цього огляду не проводився аналіз економічної ефективності, але відповіді експертів на опитування виявили різні погляди на фінансові наслідки одночасного призначення лікування МЛС-ТБ та ВГС. Значна кількість респондентів — 39% ($n=7$) — вказали на додаткові витрати, 11% ($n=2$) не зазначили жодних фінансових наслідків, а 28% ($n=5$) не змогли визначити конкретні фактори витрат. Однак, на думку ГРН, одночасне призначення лікування МЛС-ТБ та ВГС може мати сприятливу економічну ефективність, зокрема, з огляду на те, що такий варіант може призвести до менших втрат при подальшому спостереженні за пацієнтами. Незважаючи на те, що лікування МЛС-ТБ зазвичай є безкоштовним для пацієнтів, тоді як лікування ВГС може не покриватися, загальна вартість лікування залишається незмінною незалежно від того, чи призначається лікування ВГС одночасно, чи розпочинається з відтермінуванням. В ситуаціях, коли лікування ВГС не покривається національним медичним страхуванням, пропонується розглянути можливість використання генеричних препаратів як спосіб полегшити фінансовий тягар для пацієнтів.

Міркування щодо підгруп

Незважаючи на обмеженість даних і дуже низьку вірогідність доказів, ГРН вважає, що екстраполяція на ширші групи пацієнтів, включаючи дітей, є виправданою, особливо щодо потенційних переваг одночасного застосування обох методів лікування. Однак відсутність даних для окремих підгруп (наприклад, вагітні жінки, ЛЖВ, діти молодшого віку та пацієнти з цирозом печінки) вимагає обережності в екстраполяції отриманих результатів на всіх пацієнтів. ГРН обговорила, чи можна застосовувати конкретні висновки до ЛЖВ, з застереженнями, що впливають з відсутності конкретних даних про такі підгрупи, як люди похилого віку та люди з супутніми захворюваннями, а також інших факторів, які неможливо було отримати за допомогою опитування експертних даних. ГРН підкреслила відсутність всебічних даних щодо цих підгруп і наголосила на необхідності обережного підходу до таких екстраполяцій.

Міркування щодо впровадження

ГРН зазначила, що клініцисти повинні ініціювати одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС відповідно до знань та врахування супутніх захворювань у пацієнтів та їхнього стану. Група підкреслила, що

при впровадженні рекомендації, тип доказових даних і дуже низький рівень вірогідності, на яких ґрунтується рекомендація, повинні бути прозорими і чітко повідомлені пацієнтам під час процесу прийняття рішення. Нарешті, при розгляді впровадження рекомендації було підкреслено, що недоступність лікування ВГС не повинна затримувати лікування МЛС/Риф-ТБ.

Лікарські взаємодії

Хоча дані про лікарські взаємодії між новітніми препаратами для лікування ВГС (протівірусні препарати прямої дії — ПППД) та препаратами для лікування МЛС-ТБ обмежені, наявні докази свідчать про мінімальну взаємодію між ними. Проте все ж таки рекомендується дотримуватися обережності.

Бедаквілін, ключовий компонент більшості схем лікування МЛС-ТБ, може підвищувати ризик печінкової токсичності, особливо при одночасному застосуванні з деякими препаратами для лікування ВГС. Крім того, деякі препарати для лікування МЛС-ТБ (наприклад, етіонамід/протіонамід та клофазимін) можуть взаємодіяти з певними ПППД (даклатасвір), впливаючи на їх засвоєння організмом, хоча це не було доведено (151).

Через ці потенційні взаємодії важливо проконсультуватися зі спеціалістом. Спеціаліст може оцінити індивідуальні фактори пацієнта та порекомендувати оптимальний план лікування, який мінімізує лікарські взаємодії та максимізує успіх лікування як ВГС, так і МЛС-ТБ (140).

Пацієнт-орієнтований підхід

Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування. Підтримка прихильності пацієнтів до лікування може бути важливою для утримання пацієнтів на лікуванні, навіть якщо схема лікування є відносно короткою. Рекомендації ВООЗ щодо догляду та підтримки, а також відповідний посібник доступні в Інтернеті у *Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування — догляд та підтримка при туберкульозі (152)*, а також у розділі 3 цього зведеного документа.

Моніторинг та оцінювання

Пацієнти, які проходять лікування як ВГС, так і МЛС/Риф-ТБ, потребують ретельного моніторингу протягом усього курсу лікування. ГРН підкреслила важливість регулярних клінічних оцінок та лабораторних досліджень. Конкретний графік тестування визначається медичним працівником, але може включати таке:

- **Моніторинг ВГС** — зазвичай включає тестування на РНК ВГС для відстеження вірусного навантаження та оцінки відповіді на лікування. СВВ через 12 тижнів після закінчення лікування свідчить про вилікування. Інші аналізи, в тому числі функціональні проби печінки, також є важливими для моніторингу потенційного ураження печінки, і їх необхідно проводити під час лікування (153).
- **Моніторинг МЛС-ТБ** — відповідь на лікування слід контролювати за допомогою щомісячного мікроскопічного дослідження мокротиння та мазка і посіву (в ідеалі з однаковою частотою). Графік мікроскопічного моніторингу має бути подібним до графіка бактеріологічного моніторингу, рекомендованого для коротших пероральних схем лікування МЛС-ТБ (8).

Базуючись на рекомендаціях сучасної літератури та клінічному досвіді, група експертів рекомендує наступне щодо моніторингу та оцінки безпеки та ефективності сумісного застосування схем лікування ВГС та МЛС-ТБ:

- реалізація обох схем вимагає доступу до обох препаратів; однак недоступність лікування ВГС не повинна затримувати початок лікування МЛС-ТБ;
- медичні програми повинні мати доступ до надійних ТМЧ до препаратів для лікування МЛС-ТБ, бактеріологічних тестів (мікроскопія мазка мокротиння та посів), а також моніторингу вірусологічної відповіді на ВГС; і
- хоча проаналізовані дані не виявили жодних серйозних сигналів ризику, системи aDSM повинні бути функціональними для проведення суворого активного моніторингу побічних реакцій, а також для швидкого виявлення, лікування та звітування про підозрювані або підтверджені випадки токсичності препаратів.

Прогалини у наукових дослідженнях

Окрім узагальнення наявних доказових даних, огляди, проведені для цієї зведеної настанови, виявили низку прогалин у сучасних знаннях про критичні сфери лікування ЛС-ТБ. Оцінці впливу досліджень на пацієнтах зазвичай присвоювали низький або дуже низький рівень вірогідності, що пояснює, чому більшість рекомендацій у цих рекомендаціях є умовними. Деякі прогалини визначені в попередніх настановах щодо лікування ТБ (2, 16) зберігаються. Під час створення таблиць доказових даних та рішень (EtD) GRADE бракувало досліджень про те, як пацієнти, особи, які здійснюють догляд, та інші зацікавлені сторони оцінюють різні варіанти лікування та результати (наприклад, час конверсії мокротиння, вилікування, невдача лікування та рецидив, смертність та серйозні ПР). Сфери, які були б актуальними для багатьох пріоритетних питань програмного лікування ЛС-ТБ, охоплюють дослідження впровадження, дослідження використання ресурсів, додаткові витрати, прийнятність, застосовність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, цінності та вподобання пацієнтів та працівників охорони здоров'я, а також включення показників якості життя.

Прогалини у наукових дослідженнях, які були виявлені послідовними ГРН, групуються за відповідними розділами цієї настанови, хоча деякі з них взаємопов'язані.

6-місячна схема ВРaLM для лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- ефективність, безпека та переносимість схеми ВРaLM/ВРaL для підгруп, для яких поточні дані обмежені або відсутні; тобто діти віком до 14 років, хворих на позалегеневий ТБ, ЛЖВ з рівнем CD4 менше 100, а також вагітних жінок і жінок, що годують груддю;
- дані з інших регіонів та країн (крім країн з центрами, включеними до недавніх досліджень);
- опис механізму та молекулярних маркерів стійкості до претоманіду, що дозволяють розробити ТМЧ, клінічні наслідки впливу лінії 1 на ефективність претоманіду,⁶¹ перехресна стійкість з деламанідом та спостереження за розвитком стійкості з належним урахуванням впливу обраних мутацій;
- документування повного профілю ПР на претоманід та частоти відповідних НЯ з наголосом на гепатотоксичність та репродуктивну токсичність у людини (дослідження продовжуються);
- вивчення відносної ефективності (і доданої вартості у схемах з декількома лікарськими засобами) претоманіду та деламаніду;
- дослідження, що фіксують результати, для яких нині недостатньо даних (наприклад, набуття лікарської стійкості та якість життя);
- дослідження географічних відмінностей у частоті та тяжкості побічних реакцій, пов'язаних з лінезолідом, та основної причини (відмінності між північними та південними регіонами спостерігалися у ретроспективному аналізі великих та незрозумілих відмінностей у побічних реакціях, пов'язаних з лінезолідом, між дослідницькими центрами);
- вивчення можливості заміни моксифлоксацину левофлоксацином;
- вивчення ступеня перехресної стійкості між бедаквіліном та клофазіміном;
- моніторинг стійкості до нових та перепрофільованих лікарських засобів;
- вивчення методів забезпечення дотримання схеми лікування;
- вивчення складу схем лікування, коли є складові схем, що є лікарськими засобами нового покоління; і
- вивчення ефективності інших 6-місячних схем.

⁶¹ Ефект лінії спостерігається для штамів лінії 1, які, як показано, демонструють вищі МІК, ніж інші лінії in vitro. Клінічна значущість такого ефекту in vivo не відома (154).

6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfxC)

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- дослідження щодо вибору хінолонів для 6-місячних схем та результатів лікування (наприклад, моксифлоксацин/левофлоксацин); та
- Аналіз співвідношення витрати / ефективність.

9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- ефективність та безпека варіантів короткострокової схеми лікування МЛС-ТБ, коли ін'єкційний засіб замінюється пероральним засобом (наприклад, бедаквіліном), а загальна тривалість скорочується до 6 місяців або менше;
- порівняння ефективності цих варіантів коротшої схеми було б корисним в:
 - підгрупах пацієнтів, які часто систематично не включалися в дослідження або когорти країн (наприклад, діти, пацієнти з додатковою стійкістю, пацієнти із позалегеновим ТБ та вагітні жінки або жінки, що годують груддю);
 - умовах, коли фонові стійкість до лікарських засобів, окрім FQ та ін'єкційних препаратів другого ряду, висока (наприклад, PZA або стійкість до ізоніазиду високого рівня);
- додаткових РКВ та співвідношенні шансів щодо короткострокового лікування МЛС-ТБ пероральними препаратами, що також дозволяє порівняти короткострокове та довгострокове лікування пероральними препаратами;
- програмних даних з інших країн, крім Південної Африки;
- дані стосовно дітей, вагітних жінок, людей похилого віку, хворих на діабет та інших особливих груп пацієнтів;
- даних про пацієнтів із тяжким ТБ;
- інформація про частоту та механізми набуття стійкості до бедаквіліну та генетичні маркери, які вказують на ймовірну стійкість; і
- визначенні оптимальних супутніх препаратів, які захищають бедаквілін та обмежують набуття стійкості до бедаквіліну, включаючи врахування необхідності захисту від потенційного разового впливу засобу (враховуючи його винятково довгий період напіввиведення), якщо бедаквілін одночасно припиняється як супутні препарати.

Модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- роль стійкості до PZA та вимоги до його використання в схемах;
- інформація про стійкість до бедаквіліну в країнах, отримана в ході наглядових досліджень;
- вплив схем на інші групи пацієнтів, наприклад, дітей або хворих на діабет;
- дослідження прийнятності схем; та
- для схеми 9BDLLFxZ — дослідження щодо підтримки пацієнтів та прихильності до деламаніду.

Триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- оптимальна комбінація лікарських засобів та підхід до складання схеми лікування для дорослих та дітей із МЛС/Риф-ТБ, з додатковою стійкістю до основних препаратів бо без неї;
- РКВ, яких не вистачає, особливо тих, що охоплюють нові лікарські засоби та схеми лікування, — оприлюднення результатів перших випробувань фази 3 для МЛС-ТБ призвело до дискусій щодо

- клінічної актуальності дизайну та кінцевих точок, обраних для цих досліджень, вимагаючи додаткового позапротокового аналізу даних для дослідження потенційної доданої цінності експериментальних втручань;
- включення та окреме звітування про результати для основних підгруп у РКВ, особливо дітей, вагітних та жінок що годують груддю, та ЛЖВ, що отримують лікування;
 - дослідження фармакокінетики та безпеки для визначення оптимального дозування лікарських засобів (особливо під час вагітності), а також ефекту від швидкого маніпулювання існуючими лікарськими формами;
 - повне документування побічних реакцій та стандартизованих даних про органічний клас, серйозність, ступінь тяжкості та визначеності зв'язку для вірогідного порівняння зв'язку між побічними реакціями та впливом різних лікарських засобів між дослідженнями, підгрупами пацієнтів та різними схемами;
 - визначення мінімальної кількості лікарських засобів та тривалості лікування (особливо у пацієнтів, яких раніше лікували від МЛС-ТБ);
 - вдосконалені методи діагностики та ТМЧ (наприклад, який тест використовувати для виявлення стійкості до PZA), особливо для лікарських препаратів, для яких наразі не існує швидких молекулярних методів;
 - подальші дослідження та розробки будуть особливо корисні для таких засобів:
 - *левофлоксацин*: оптимізація дози — дослідження Opti-Q незабаром надасть нову інформацію (155);
 - *бедаквілін*: оптимізація тривалості прийому як у дорослих, так і у дітей, а також застосування під час вагітності;
 - *лінезолід*: оптимізація дози та тривалості лікування як у дорослих, так і у дітей, а також предиктори побічних реакцій;
 - *клофазимін*: оптимізація дози, (особливо в дітей), будь-які переваги використання навантажувальної дози та наявність методів ТМЧ;
 - *циклосерин та теризидон*: відмінності в ефективності між двома препаратами, підходи до тестування медикаментозної чутливості до них та кращі практики психіатричної допомоги людям, які приймають ці препарати;
 - *деламанід*: краще розуміння його ролі в схемах лікування МЛС-ТБ, зокрема в дітей (фармакокінетика та фармакодинаміка), ЛЖВ та вагітних жінок; механізми розвитку лікарської стійкості; та оптимізація тривалості як у дорослих, так і у дітей;
 - *PZA*: молекулярне тестування на лікарсько-стійкість (LPA чи інші підходи);
 - *карбапенеми*: враховуючи їхню ефективність в оглядах доказових даних, важливі подальші дослідження їхньої ролі в схемах лікування МЛС-ТБ, включаючи потенційну роль та економічну ефективність ертапенему (який можна вводити внутрішньом'язово) як заміника меропенему та іміпенему-циластатину;
 - *амікацин*: безпека та ефективність триразового введення у вищій дозі (близько 25 мг/кг на добу) (92);
 - виявлення чинників, що визначають оптимальну тривалість лікування (наприклад, попередній анамнез лікування, форми стійкості на вихідному рівні, місце локалізації захворювання та вік);
 - розробка стратегій для оптимізації балансу користі та ризиків тривалості схеми через підходи до стратифікації ризиків.

Схема лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ)

Розробка поточних рекомендацій стала можливою завдяки наявності глобальних ІДП з Нрез-ТБ. Як і в інших аналізах ІДП, проведених з метою отримання інформації для настанови ВООЗ щодо лікування протягом останніх років, аналіз ІДП про Нрез-ТБ полегшив порівняння різних груп пацієнтів, спричинив певне коригування коваріатів та кращу інтерпретацію результатів (72). Важливо, щоб дослідники та національні програми продовжували вносити медичні дані пацієнтів до ІДП з Нрез-ТБ, щоб підвищити їх значення як джерела інформації для майбутнього лікування.

Усі рекомендації були умовними та ґрунтувалися на дуже низькій вірогідності оцінки ефекту; отже, необхідні подальші дослідження для отримання інформації про вдосконалення щодо оптимізації лікування Нрез-ТБ. ГРН визначила різні пріоритети дослідження, зокрема:

- потребу в РКВ, що оцінюють ефективність, безпеку та переносимість схем лікування Нрез-ТБ, а також у випадках з додатковою стійкістю до інших лікарських засобів, таких як етамбутол або PZA (наприклад, полірезистентність);

- дослідження з метою уточнення потенційних переваг та ризиків лікування високими дозами ізоніазиду;
- високоякісні дослідження щодо оптимізації складу та тривалості схем лікування у дітей та дорослих, особливо ізоніазиду у високих дозах, FQ та інших лікарських засобів другого ряду, та скорочення тривалості застосування піразинаміду;
- моделювання досліджень для оцінки кількості необхідного для лікування емпіричного використання схеми Нрез-ТБ, збалансування ризиків та переваг;
- якісні дослідження щодо продовження лікування серед ЛЖВ;
- високоякісні дослідження, що оцінюють схеми лікування позалегеневого або дисемінованого ТБ;
- доцільність розробки КПФД лише для REZ (з інтеграцією левофлоксацину або без нього);
- моніторинг відповіді пацієнта за допомогою генотипу стійкості до ізоніазиду (наприклад, мутації *katG* та *inhA*), як у окремого пацієнта, так і в популяції;
- ефективність витрат на різні підходи до ТМЧ, включаючи швидке тестування всіх хворих на ТБ на наявність стійкості до ізоніазиду та рифампіцину до початку лікування;
- дослідження участі в межах громади та з іншими зацікавленими сторонами (наприклад, лікарями загальної практики та працівниками громад) для вивчення соціокультурних чинників, які можуть сприяти прихильності до лікування та впливати на результати; та
- вплив полірезистентності до FQ та ізоніазиду на результати лікування.

Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МЛС/Риф-ТБ із використанням посіву мазка

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- предиктори та біомаркери невдачі лікування (пов'язані зі штамом, схемою та господарем) та бактеріологічної відповіді у важливих підгрупах пацієнтів, що допоможе визначити більше ресурсозберігаючих варіантів та скоротити час, необхідний для ухвалення рішень:
 - пацієнти віком до 15 років;
 - пацієнти із позалегеневим захворюванням (різні форми);
 - пацієнти, що отримують короткострокові схеми лікування МЛС-ТБ (стандартизовані або пероральні варіанти);
- продовження оцінки потенційної ролі молекулярного експрес-тестування майбутнього покоління, крім діагностичного тестування, щоб також контролювати відповідь на лікування; та
- оцінка технічних проблем щодо впровадження більш доступних систем рідкого посіву.

Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Прогалини у наукових дослідженнях не виявлені.

Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС/Риф-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- роль хірургічного втручання — тобто рішення часу і типу хірургічного втручання, і моделі лікарської стійкості; і
- покращений збір, звітування та стандартизація даних про операцію, включаючи тривале виживання після операції.

Одночасне лікування ВГС та МЛС/Риф-ТБ

Одночасне лікування ВГС та МЛС-ТБ є складним завданням. Визначення пріоритетів досліджень має важливе значення для усунення критичних прогалин у знаннях та покращення результатів лікування. ГРН окреслила декілька пріоритетів досліджень:

- проведення високоякісних обсерваційних досліджень для оцінки ефективності та безпеки спільного лікування ВГС та МЛС-ТБ з фокусом на прихильності пацієнтів та кінцевих результатах лікування;
- створення глобального та повнішого набору даних для оцінки ефективності сучасних схем лікування ВГС у дітей раннього віку;
- розробка індивідуальних підходів до одночасного лікування ВГС та МЛС-ТБ для груп підвищеного ризику, включаючи споживачів ін'єкційних наркотиків, дітей, вагітних жінок та ЛЖВ;
- збір комплексних даних про лікарські взаємодії для кращого розуміння потенційних взаємодій між препаратами для лікування ВГС та бедаквіліном, найважливішим компонентом схеми лікування МЛС/Риф-ТБ; та
- визначення оптимального підходу до лікування, що дозволяє одночасно призначати лікування МЛС-ТБ та ВГС, вдосконалення комбінацій, дозувань та тривалості лікування для забезпечення ефективності та безпеки лікування.

Наскрізні пріоритети досліджень

Наскрізні пріоритети досліджень є такими:

- стратегії зниження дози лінезоліду в рамках 6-місячних схем лікування та результати лікування;
- ранні та практичні маркери токсичності лінезоліду;
- концентрації бедаквіліну в грудному молоці та його вплив на новонароджених;
- лікарські взаємодії компонентів схеми з огляду на препарати, що застосовуються для лікування інших частих супутніх захворювань;
- цінності, які люди вкладають в результати лікування;
- результати якості життя у випробуваннях протитуберкульозних препаратів;
- операційні дослідження, включаючи стратегії тестування;
- ефективність схеми лікування у пацієнтів з дисемінованими формами ТБ;
- клінічно значущі ефекти препаратів, що подовжують інтервал QT, у пацієнтів похилого віку; та
- дослідження економічної ефективності, включаючи порівняння витрат на QALY.

Список використаної літератури (Розділ 2)

1. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>).
2. 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>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240047716>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, June 2024. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://iris.who.int/handle/10665/378472>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf).
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210 Rev.1). Geneva: World Health Organization; 1997 ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO_TB_96.210_\(Rev.1\).pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63465/WHO_TB_96.210_(Rev.1).pdf)).
10. 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://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66368/WHO_CDS_TB_2000.279_eng.pdf).
11. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Geneva: World Health Organization; 2006 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246249>).
12. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update (WHO/HTM/TB/2008.402). Geneva: World Health Organization; 2008 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43965>).
13. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update (WHO/HTM/TB/13.6). Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241501583>).
14. 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://apps.who.int/iris/handle/10665/84879>).
15. 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://iris.who.int/handle/10665/137334>).

16. 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>).
17. 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;182:684–92 (<https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0077OC>).
18. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:517–24 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0535>).
19. Trébucq 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;22:17– 25 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498>).
20. 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;18:1188– 94 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0075>).
21. Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380:1201–13 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811867>).
22. 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/publications/m/item/WHO-CDS-TB-2018.2>).
23. 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;382:893–902 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814>).
24. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A et al. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:1214–27 (<https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1779OC>).
25. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N et al. Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387:810–23 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119430>).
26. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.14). Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf>).
27. 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>).
28. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/news-room/events/detail/2018/07/16/default-calendar/who-treatment-guidelines-for-rifampicin--and-multidrug-resistant-tuberculosis-2018-update>).
29. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
30. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
31. Salinger DH, Nedelman JR, Mendel C, Spigelman M, Hermann DJ. Daily dosing for bedaquiline in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63 (<https://doi.org/10.1128/AAC.00463-19>).

32. Protocol title: a Phase 3 partially-blinded, randomized trial assessing the safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary infection of either extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), pre-XDR-TB or treatment intolerant or non-responsive multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). 2020.
33. Nunn AJ, Phillips PP, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:241–2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074418>).
34. Gomez GB, Siapka M, Conradie F, Ndjeka N, Garfin AMC, Lomtadze N et al. Cost-effectiveness of bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa, Georgia and the Philippines. *BMJ Open.* 2021;11 (<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051521>).
35. Mulder C, Rupert S, Setiawan E, Mambetova E, Edo P, Sugiharto J et al. Budgetary impact of using BPaL for treating extensively drug-resistant tuberculosis. *BMJ Global Health.* 2022;7 (<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007182>).
36. Sweeney S. TB-PRACTECAL innovating MDR-TB treatment – preliminary cost-effectiveness analysis 2022.
37. van de Berg SEJ, Pelzer PT, van der Land AJ, Abdrakhmanova E, Ozi AM, Arias M et al. Acceptability, feasibility, and likelihood of stakeholders implementing the novel BPaL regimen to treat extensively drug-resistant tuberculosis patients. *BMC Public Health.* 2021;21 (<https://doi.org/10.1186/s12889-021-11427-y>).
38. Stringer B, Lowton K, James N, Nyang'wa BT. Capturing patient-reported and quality of life outcomes with use of shorter regimens for drug-resistant tuberculosis: mixed-methods substudy protocol, TB PRACTECAL- PRO. *BMJ Open.* 2021;11 (<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043954>).
39. Drug approval package: pretomanid [website]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm).
40. 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).
41. 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>).
42. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; 2024 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240089488>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
43. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB (WHO/CDS/TB/2018.5). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-TB-2018.5>).
44. HIV drug interactions [website]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>).
45. ZYVOX®. New York: Pfizer; 2010 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021130s022lbl.pdf).
46. Park HY, Cheon HB, Choi SH, Kwon JW. Health-related quality of life based on EQ-5D utility score in patients with tuberculosis: a systematic review. *Front Pharmacol.* 2021;12:659675 (<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.659675>).
47. Morgano GP, Mbuagbaw L, Santesso N, Xie F, Brozek JL, Siebert U et al. Defining decision thresholds for judgments on health benefits and harms using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) evidence to decision (EtD) frameworks: a protocol for a randomised methodological study (GRADE-THRESHOLD). *BMJ Open.* 2022;12:e053246 (<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053246>).

48. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089 (<https://doi.org/10.1136/bmj.i2089>).
49. Schunemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH et al. GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. *J Clin Epidemiol*. 2022;150:225–42 (<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.07.015>).
50. Global Drug Facility (GDF) products catalog. Geneva: Stop TB Partnership; 2024 (<https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>).
51. Ryckman TS, Schumacher SG, Lienhardt C, Sweeney S, Dowdy DW, Mirzayev F et al. Economic implications of novel regimens for tuberculosis treatment in three high-burden countries: a modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2024;12:e995–1004 ([https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00088-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00088-3)).
52. Liang R, Maartens G, Meintjes G, Wasserman S, Gandhi NR, Warren R et al. Bedaquiline and clofazimine resistance following an interruption in treatment for rifampicin-resistant TB [Conference abstract]. Presented at the Union World Conference on Lung Health 2024, Bali, Indonesia. 2024.
53. Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1042–51 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00811-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00811-2)).
54. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2019 (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis>).
55. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2021 (https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis_06292021#_ftn1).
56. 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;49:212–7 (<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.020>).
57. 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;58:6406–12 (<https://doi.org/10.1128/AAC.03246-14>).
58. Svensson EM, Aweeka F, Park J-G, 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;57:2780–7 (<https://doi.org/10.1128/AAC.00191-13>).
59. 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;19:23–41 (<https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1694901>).
60. Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, Furin J, Loveday M, Mudaly V et al. Outcomes of children born to pregnant women with drug-resistant tuberculosis treated with novel drugs in Khayelitsha, South Africa: a report of five patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e191–e2 (<https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003069>).
61. 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;72:1158–68 (<https://doi.org/10.1093/cid/cia189>).
62. 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>).

63. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>).
64. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kukša L et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019;54:1901522 (<https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>).
65. ShORRT (Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis) research package. Geneva: World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 2015 (https://tdr.who.int/docs/librariesprovider10/brochures/all_oral_str_or_information_sheet_final.pdf?sfvrsn=59ffefbb_1).
66. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, Gouillou M, Abubakirov A, Baudin E et al. Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2025;392:468-82 ([doi:10.1056/NEJMoa2400327](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400327)).
67. Gupta A, Mathad JS, Abdel-Rahman SM, Albano JD, Botgros R, Brown V et al. Toward earlier inclusion of pregnant and postpartum women in tuberculosis drug trials: consensus statements from an international expert panel. *Clin Infect Dis*. 2016;62:761–9 (<https://doi.org/10.1093/cid/civ991>).
68. Alene KA, Murray MB, van de Water BJ, Becerra MC, Atalell KA, Nicol MP et al. Treatment outcomes among pregnant patients with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2216527 (<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.16527>).
69. WHO consolidated operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
70. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med*. 2012;9:e1001300 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300>).
71. 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:e1002591 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591>).
72. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Lancet*. 2018;392:821–34 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31644-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1)).
73. Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*. 2014;69:458–64 (<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203900>).
74. 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/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-rifampicin-and-multidrug-resistant-\(mdr-rr-tb\)-tuberculosis](https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-rifampicin-and-multidrug-resistant-(mdr-rr-tb)-tuberculosis)).
75. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.; 2016 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>).
76. 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;7:249–59 ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30426-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30426-0)).

77. 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 (<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4378-4>).
78. Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner L, Norman J et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: implications for dosing in children. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:2384–92 (<https://doi.org/10.1111/bcp.13696>).
79. 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>).
80. 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;8:383–94 ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3)).
81. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J.* 2015;45:161–70 (<https://doi.org/10.1183/09031936.00035114>).
82. 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;201:1416–24 (<https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1960OC>).
83. 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;55:3244–53 (<https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11>).
84. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis.* 2010;90:375–92 (<https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003>).
85. 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;58:6297–301 (<https://doi.org/10.1128/AAC.02784-14>).
86. Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, de Lange WC, Kremer HP, Luijckx G-JR et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 2016;62:523–4 (<https://doi.org/10.1093/cid/civ921>).
87. Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udwadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e00913–19 (<https://doi.org/10.1128/AAC.00913-19>).
88. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10:532–4 (<https://doi.org/10.2165/00003088-198510060-00006>).
89. Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. *Eur Respir J.* 2021;58 (<https://doi.org/10.1183/13993003.00804-2021>).
90. United States Food and Drug Administration. Sirturo (bedaquiline) label [website]. Maryland, United States of America: United States Food and Drug Administration; 2012 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf).
91. WHO model list of essential medicines – 22nd list, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>).
92. Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis: a case report and review. *Med.* 2018;97:e12114 (<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012114>).
93. 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>).

94. 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;32:748–53 (<https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828be70b>).
95. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44840>).
96. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest*. 2001;119:1730–6 (<https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1730>).
97. Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:952–8 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475140/>).
98. 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 (<https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-6>).
99. 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;6:265–75 ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X)).
100. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1431–46 (<https://doi.org/10.1093/jac/dkr159>).
101. 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;50:733–5 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11787580/>).
102. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. *S Afr J Commun Disord*. 1996;43:3–6 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9265840/>).
103. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkekol 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;100:1834–42 (<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.014>).
104. 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;14:275–81 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132617/>).
105. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012;39:626–34 (<https://doi.org/10.1183/09031936.00065311>).
106. 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).
107. 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;20:1099–104 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0864>).
108. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind S, LN F 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;167:603–62 (<https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603>).
109. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1154–63 (<https://doi.org/10.1093/cid/cis630>).

110. 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).
111. 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;
112. 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;16:1185–92 ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30190-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30190-6)).
113. 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;136:979 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391793/>).
114. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:101–19 (<https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00002>).
115. Lempens P, Meehan CJ, Vandelanoot 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 (<https://doi.org/10.1038/s41598-018-21378-x>).
116. 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:e147–e95 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciw376>).
117. 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).
118. Kurbatova EV, Gammmino 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;15:1553–5 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0101>).
119. 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;48:1160–70 (<https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016>).
120. 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).
121. 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;1:462–70 ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70119-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70119-X)).
122. 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;54:3028–33 (<https://doi.org/10.1128/JCM.01313-16>).
123. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis*. 2005;40:968–75 (<https://doi.org/10.1086/428582>).
124. 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;375:1798–807 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60492-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60492-8)).

125. 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;14:1700–6 (<https://doi.org/10.3201/eid1411.080729>).
126. 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;53:5–11 (<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.10.002>).
127. 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.
128. 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;36:584–93 (<https://doi.org/10.1183/09031936.00003710>).
129. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Tounghousova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J.* 2007;30:623–6 (<https://doi.org/10.1183/09031936.00077307>).
130. 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;66:399–404 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17137168/>).
131. 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;12:1182–9 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812049/>).
132. 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 (<https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-42>).
133. 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).
134. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362:697–706 (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905848>).
135. 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).
136. 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).
137. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62:887– 95 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciw002>).
138. 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 (<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0>).
139. Olaru ID, Beliz Meier M, Mirzayev F, Prodanovic N, Kitchen PJ, Schumacher SG et al. Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and metaanalysis. *EClinicalMedicine.* 2023;58:101938 (<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101938>).

140. Zoratti MJ, Siddiqua A, Morassut RE, Zeraatkar D, Chou R, van Holten J et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a systematic literature review and metaanalysis. *EClinicalMedicine*. 2020;18:100237 (<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007>).
141. Olaru ID, Beliz Meier M, Schumacher SG, Prodanovic N, Kitchen PJ, Mirzayev F et al. Co-administration of treatment for drug-resistant TB and hepatitis C. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27:66–8 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0403>).
142. Schunemann HJ, Zhang Y, Oxman AD, Expert Evidence in Guidelines G. Distinguishing opinion from evidence in guidelines. *BMJ*. 2019;366:l4606 (<https://doi.org/10.1136/bmj.l4606>).
143. Mustafa RA, Garcia CAC, Bhatt M, Riva JJ, Vesely S, Wiercioch W et al. GRADE notes: How to use GRADE when there is “no” evidence? A case study of the expert evidence approach. *J Clin Epidemiol*. 2021;137:231–5 (<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.026>).
144. Emerson JD. Combining estimates of the odds ratio: the state of the art. *Stat Methods Med Res*. 1994;3:157–78 (<https://doi.org/10.1177/096228029400300204>).
145. Raudenbush SW. Analyzing effect sizes: random-effects models. In: Cooper H, Hedges L & Valentine J (eds.), In: *The handbook of research synthesis and meta-analysis* (2nd edition). New York, NY: Russell Sage Foundation; 2009:295–316.
146. Hartung J, Knapp G. A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. *Stat Med*. 2001;20:3875–89 (<https://doi.org/10.1002/sim.1009>).
147. Langan D, Higgins JPT, Jackson D, Bowden J, Veroniki AA, Kontopantelis E et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Synth Methods*. 2019;10:83–98 (<https://doi.org/10.1002/jrsm.1316>).
148. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004;23:1351–75 (<https://doi.org/10.1002/sim.1761>).
149. Cochran W. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*. 1954;10:101–29 (<https://doi.org/10.2307/3001666>).
150. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539–58 (<https://doi.org/10.1002/sim.1186>).
151. Melikyan N, Huerga H, Atshemyan H, Kirakosyan O, Sargsyants N, Aydinyan T et al. Concomitant treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals and multidrug-resistant tuberculosis is effective and safe. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofaa653 (<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa653>).
152. WHO operational guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240053519>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
153. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240052734>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
154. Bateson A, Ortiz Canseco J, McHugh TD, Witney AA, Feuerriegel S, Merker M et al. Ancient and recent differences in the intrinsic susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex to pretomanid. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77:1685–93 (<https://doi.org/10.1093/jac/dkac070>).
155. Boston University. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q) [website]. Maryland, USA: US National Library of Medicine; 2022 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397>).

Розділ 3

Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки

Вступ

ВООЗ прагне використовувати найкращі наявні докази щодо втручань для забезпечення належного догляду й підтримки пацієнтів і для обґрунтування політичних рішень, що їх ухвалюють керівники національних програм з боротьби з ТБ, особи, які визначають політику, та лікарі-практики в різних географічних, економічних і соціальних умовах.

Цей розділ *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд* спрямовано на представлення огляду наявних рекомендацій ВООЗ щодо надання догляду й підтримки під час лікування туберкульозу.

Рекомендації, представлені в цьому розділі, розробили три групи з розробки настанов (ГРН), скликані Глобальною програмою ВООЗ з боротьби з туберкульозом у 2011, 2016 та 2021 роках (7-3) з метою перегляду наявних доказів щодо ключових аспектів догляду за пацієнтами з ТБ і надання їм підтримки (див. **додаток 7**). ГРН склалися з багатопрофільної групи експертів із ТБ, зовнішніх для ВООЗ.

ГРН формулювали рекомендації з використанням підходу ГОРРР. Потім рекомендації розглянули групи зовнішні огляду, які склалися з експертів і кінцевих користувачів з усіх регіонів ВООЗ.

Глобальна програма з боротьби з ТБ (ГТВ) Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) тепер поєднує всі поточні рекомендації в один загальний набір зведених настанов із туберкульозу. Настанови містять рекомендації, що стосуються всіх сфер, пов'язаних із програмним лікуванням ТБ (наприклад, скринінг, профілактичне лікування, діагностика, лікування чутливого й лікарсько-стійкого ТБ та догляд за пацієнтами і їхня підтримка). Зведені настанови містять модулі, характерні для кожної програмної сфери.

Зведені науково обґрунтовані рекомендації ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ (4), чутливого ТБ (Ч-ТБ) (5) і ведення туберкульозу в дітей та підлітків (3) було опубліковано у 2020 й 2022 роках. Рекомендації з надання догляду й підтримки пацієнтам із ТБ, що містяться в цих настановах, було розроблено з використанням методу градації з оцінки, розробки й ранжування рекомендацій (GRADE) для оцінки якості доказів.

Орієнтований на людей догляд — важливий елемент Стратегії подолання туберкульозу, яка рекомендує лікування й підтримку для всіх пацієнтів із ТБ. Національні програми боротьби з ТБ впроваджували кілька втручань для підтримки прихильності пацієнтів до лікування ТБ протягом багатьох років (наприклад, підтримка лікування зі спостереженням за прийманням препаратів і соціальна підтримка), тоді як інші було введено нещодавно (наприклад, цифрові втручання в галузі охорони здоров'я, як-от СМС-повідомлення, телефонні дзвінки або інші нагадування та лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку, або VST). Ці втручання й моделі догляду було оцінено за допомогою методу ГОРРР, і ВООЗ видала настанови з доказовими рекомендаціями щодо різноманітних втручань для догляду за пацієнтами з ТБ та надання їм підтримки. У цьому модулі представлено всі рекомендації ВООЗ із догляду за пацієнтами з ТБ та надання їм підтримки, які є або новими, або наявними рекомендаціями, які було опубліковано раніше в інших рекомендаціях ВООЗ, які застосовували підхід ГОРРР.

Структура розділу

Глава «Рекомендації» цього розділу містить три основні розділи щодо аспектів догляду за пацієнтами з ТБ та надання їм підтримки. Розглянуті аспекти:

1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ.

2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ.
3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ.

Кожен розділ починається з поточних рекомендацій ВООЗ щодо цього аспекту. Потім він надає інформацію про докази, які використовують для інформування про рекомендації, узагальнює аналізи, які було проведено на основі доказів, та описує міркування щодо конкретних підгруп, для моніторингу й оцінки та для реалізації. Прогалини в наукових дослідженнях, визначені для кожного з розділів, представлено в кінці цього документа, тоді як у додатках наведено докладніші відомості про методи, групи з розробки настанов (ГРН), звіти про систематичні огляди й аналізи даних, профілі доказів, неопубліковані дані та плани статистичного аналізу. Кожен розділ відображає дискусії, які проводили на засіданнях ГРН. Додаткова інформація щодо лікування МЛС/Риф-ТБ представлена у відповідному розділі *Зведеного операційного керівництва ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд*, окремому документі, який призначений для сприяння зусиллям із впровадження.

Резюме рекомендацій ВООЗ щодо догляду за пацієнтами з ТБ і надання їм підтримки

Було представлено такі рекомендації щодо догляду за пацієнтами з ТБ і надання їм підтримки:

1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ

№ Рекомендація

1.1 Пацієнтам, які проходять лікування ТБ, слід надавати медичне навчання й консультування щодо захворювання та прихильності до лікування (*Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів*).

1.2 Пацієнтам, які проходять лікування ТБ, може бути запропоновано пакет заходів задля формування прихильності до лікування⁶², у поєднанні з вибором відповідного варіанту введення лікування⁶³ (*Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів*).

1.3 Одне або декілька з вказаних нижче втручань щодо сприяння прихильності до лікування (додаткові та не взаємовиключені) можуть бути запропоновані пацієнтам, які отримують лікування ТБ, або працівникам — охорони здоров'я:

- a. відстежувачі⁶⁴ та/або цифровий контролер приймання препаратів⁶⁵ (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів*);**
- b. матеріальну підтримку пацієнта⁶⁶ (*Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів*);**

⁶² Втручання щодо сприяння прихильності до лікування охоплюють: соціальну підтримку, як-от навчання й консультування пацієнтів; матеріальну підтримку (наприклад, харчування, фінансові можливості, транспортні збори); психологічну підтримку; відстежувачі, як-от домашні відвідування або цифрові комунікації щодо питань здоров'я (наприклад, СМС, телефонні дзвінки); контролер приймання препаратів; і навчання персоналу. Втручання слід вибирати на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг та умов здійснення.

⁶³ Підходящі варіанти призначення лікування охоплюють різні форми підтримки лікування, як-от лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку й регулярна підтримка лікування в громаді або вдома.

⁶⁴ Відстежувачі стосуються спілкування з пацієнтом, зокрема за допомогою СМС, телефонних (голосових) дзвінків або домашнього відвідування.

⁶⁵ Цифровий контролер приймання препаратів — це пристрій, який може вимірювати час між відкриттям таблетниці. Контролер приймання препаратів може мати аудіонагадування або відправляти СМС, щоб нагадувати пацієнту прийняти ліки, разом із записом, коли відкривали таблетницю.

⁶⁶ Матеріальною підтримкою може бути продовольча або фінансова підтримка, як-от: їжа, продуктові кошики, харчові добавки, харчові ваучери, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їхніх доглядальників на доступ до медичних послуг і може зменшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.

№	Рекомендація

- c. психологічна підтримка⁶⁷ пацієнта (*Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів*);
- d. навчання персоналу⁶⁸ (*Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів*).

1.4

Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти його організації:

- a. Рекомендована підтримка лікування в громаді або вдома, а не підтримка лікування в медичному закладі або неконтрольоване лікування (*Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів*).
- b. Терапевтична підтримка, яку проводять навчені непрофесіонали або медпрацівники, — кращий варіант, ніж підтримка лікування, яку проводять члени сім'ї, або лікування без підтримки (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідних доказів*).
- c. Особисту підтримку лікування може замінити лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (VST), коли технологія відеозв'язку доступна і її можуть належним чином організувати й експлуатувати медпрацівники та пацієнти (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів*).

2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ

№	Рекомендація

- 2.1 Пацієнти з ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) повинні лікуватися з використанням переважно амбулаторної допомоги, а не моделей догляду, яку засновано переважно на госпіталізації (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів*).

2.2

Рекомендована не централізована, а децентралізована модель догляду для пацієнтів, що проходять лікування МЛС-ТБ (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів*).

3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ

№	Рекомендація

- 3.1 У країнах з великим тягарем ТБ децентралізовані моделі допомоги можуть використовуватись для надання послуг з питань ТБ дітям та підліткам з ознаками та симптомами ТБ та/або особам, які контактували з хворими на ТБ (*Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів*).
- 3.2 Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного лікування (*Умовна рекомендація; дуже низька вірогідність доказів*).

⁶⁷ Психологічна підтримка може бути сеансом консультації або підтримкою групи однолітків.

⁶⁸ Освіта персоналу може бути освітою щодо прихильності, графіками або візуальними нагадуваннями, інструментами освіти та настільними посібниками для прийняття рішень та нагадувань.

Надзвичайно важливо, щоб національні програми боротьби з ТБ й відповідальні діячі сфери охорони здоров'я розглядали ці рекомендації в контексті епідемій туберкульозу в країнах, сильних і слабких сторін систем охорони здоров'я й наявності фінансових, людських та інших необхідних ресурсів. Адаптуючи ці настанови, слід дотримуватися обережності для захисту доступу для найбільш нужденних груп населення, щоб досягти найбільшого впливу на найбільшу кількість людей і забезпечити сталість. Не менш важливо забезпечити, щоб адаптація цих настанов не придушувала поточні або заплановані дослідження; нові рекомендації відображають поточний стан знань, і нова інформація буде необхідна для стійкості й майбутніх модифікацій наявних настанов.

Рекомендації

1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ

Рекомендації 1.1–1.4

№	Рекомендація
1.1	Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, слід надавати медичне навчання й консультування щодо захворювання та підвищення прихильності до лікування. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>
1.2	Пацієнтам, які отримують протитуберкульозне лікування ⁶⁹ , може бути запропонований пакет втручань щодо прихильності до лікування у поєднанні з обранням відповідного варіанту керування лікуванням. ⁷⁰ <i>(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)</i>
1.3	Пацієнтам, які проходять лікування ТБ, або медпрацівникам можна запропонувати один або кілька з указаних нижче заходів задля сприяння формуванню прихильності до лікування (додаткові й не взаємовиключені): a. відстежувачі ⁷¹ та/або цифровий контролер приймання препаратів ⁷² <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів);</i> b. матеріальна підтримка пацієнта ⁷³ <i>(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів);</i> c. психологічна підтримка ⁷⁴ пацієнта <i>(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів);</i> d. навчання персоналу ⁷⁵ <i>(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів).</i>

⁶⁹ Втручання щодо сприяння прихильності до лікування охоплюють: соціальну підтримку, як-от навчання й консультування пацієнтів; матеріальну підтримку (наприклад, харчування, фінансові можливості, транспортні збори); психологічну підтримку; відстежувачі, як-от домашні відвідування або цифрові комунікації щодо питань здоров'я (наприклад, СМС, телефонні дзвінки); контролер приймання препаратів; і навчання персоналу. Втручання слід вибирати на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг та умов здійснення.

⁷⁰ Підходящі варіанти призначення лікування охоплюють різні форми підтримки лікування, як-от лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку й регулярна підтримка лікування в громаді або вдома.

⁷¹ Відстежувачі стосуються спілкування з пацієнтом, зокрема за допомогою СМС, телефонних (голосових) дзвінків або домашнього відвідування.

⁷² Цифровий контролер приймання препаратів — це пристрій, який може вимірювати час між відкриттям таблетниці. Контролер приймання препаратів може мати аудіонагадування або відправляти СМС, щоб нагадувати пацієнту прийняти ліки, разом із записом, коли відкривали таблетницю.

⁷³ Матеріальною підтримкою можуть бути продовольча або фінансова підтримка: харчування, кошики з їжею, харчові добавки, ваучери на харчування, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їхніх доглядальників на доступ до медичних послуг і може зменшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.

⁷⁴ Психологічна підтримка може бути сеансом консультації або підтримкою групи однолітків.

⁷⁵ Освіта персоналу може бути освітою щодо прихильності, графіками або візуальними нагадуваннями, інструментами освіти та настільними посібниками для прийняття рішень та нагадувань.

№	Рекомендація

1.4

Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти його організації:

- Рекомендована підтримка лікування в громаді або вдома, а не підтримка лікування в медичному закладі або неконтрольоване лікування (*Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів*).
- Рекомендована підтримка лікування, яку надають навчені неспеціалісти або медпрацівники, а не підтримка лікування, яку надають члени сім'ї, або неконтрольоване лікування (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів*).
- Особисту підтримку лікування може замінити (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів*). лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (VST), коли технологія відеозв'язку доступна і її можуть належним чином організувати й експлуатувати медпрацівники та пацієнти (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів*).

Обґрунтування

Підтримка лікування

Терміном «підтримка лікування» в цьому документі описують підхід, спрямований на підтримку пацієнтів, які приймають прописані дози протитуберкульозних препаратів, щоб сформувати в них прихильність до лікування й максимізувати його ефективність. Підтримку лікування слід надавати в контексті пацієнт-орієнтованої медичної допомоги, і вона має ґрунтуватися на потребах, прийнятності й перевагах окремого пацієнта. Вона охоплює аспекти підтримки, мотивації та розуміння пацієнтів без примусу. Історично цю групу втручань було позначено як «лікування під безпосереднім наглядом (ЛБН)». Однак через потребу підкреслити необхідність підтримки людей у дотриманні лікування, як радять рекомендації ВООЗ з питань етики щодо ТБ 2010 та 2017 років (6, 7), цю застарілу термінологію замінили на «підтримку лікування» у всьому цьому документі з метою узгодження мови із суттю рекомендації настанови ВООЗ з питань етики щодо ТБ.

У систематичному огляді, на якому ґрунтувалися рекомендації щодо прихильності до лікування, «підтримувача лікування» визначали як будь-яку особу, яка наглядає за пацієнтом, який приймає препарати в режимі реального часу. Співробітник ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ, не обов'язково повинен бути медпрацівником, а може бути другом, родичем або неспеціалістом, який виконує функцію підтримувача лікування.

Підтримку лікування також можна здійснювати за допомогою відеознімання в режимі реального часу та відеозапису, який називають лікуванням під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (VST). У цьому огляді VST було проаналізовано окремо.

Визначення прихильності варіювалися в різних дослідженнях. Однак загалом прихильність визначали як застосування > 90 % препаратів в умовах безпосереднього спостереження іншою людиною.

Систематичний огляд, проведений для підтримки цієї настанови, ґрунтувався на синтезі даних рандомізованих контрольованих досліджень (РКВ) (8–15) та обсерваційних досліджень (16–29), при цьому перевагу надавали результатам РКВ. Результати підтримки лікування зі спостереженням порівнювали з результатами терапії самостійного лікування (ТСЛ), які давалися відповідно до стандартної практики лікування ТБ й без будь-якої додаткової підтримки. Підтримувати лікування може медпрацівник, член сім'ї чи громади, а надавати цю підтримку можуть удома, у громаді пацієнта або в клініці. Підтримку лікування зазвичай проводили щодня. ГРН переважно зосереджувалася на даних рандомізованих контрольованих досліджень, отриманих в результаті систематичного огляду. Коли дані рандомізованих контрольованих досліджень були обмеженими або недоступними, вивчали дані обсерваційних досліджень і представляли їхні результати. Однак інтерпретація зв'язків потребує обережності через обмеження обсерваційних даних, коли зв'язки зазнають впливу різних факторів. У неконтрольованих обсерваційних дослідженнях, наприклад, пацієнтам із більш тяжким захворюванням або вищим ризиком відсутності прихильності, ймовірно, буде призначено підтримку лікування, а пацієнтам з меншим ступенем захворювання або меншою ймовірністю відсутності відповіді,

призначається ТСЛ. Те саме може стосуватися вибору місця підтримки лікування, співробітника ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування, або інших втручань у когортних дослідженнях.

Якщо порівнювати підтримку лікування із ТСЛ, пацієнти, що отримували підтримку лікування, мали кращі показники успішності лікування, прихильності й конверсії мокротиння на 2-му місяці; а також мали дещо менші показники втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та набуття лікарської стійкості. Однак у пацієнтів, що отримували підтримку лікування, спостерігався дещо вищий показник рецидиву. ГРН вважала, що загалом доказові дані непослідовно демонстрували очевидні переваги лише підтримки лікування над ТСЛ або навпаки. Однак доказові дані свідчать про те, що деякі підгрупи пацієнтів (наприклад, пацієнти з ТБ, що живуть із ВІЛ) з факторами, що впливають на прихильність до лікування, найімовірніше, отримають більше користі від підтримки лікування, ніж інші пацієнти; або що конкретні типи надання підтримки лікування (наприклад, місця підтримки лікування або постачальники підтримки), імовірно, працюватимуть краще, ніж інші. Доказові дані також показали, що коли пацієнти отримували втручання для формування прихильності до лікування (наприклад, різні комбінації навчання пацієнтів, навчання персоналу, матеріальну підтримку, психологічну підтримку, відстежувачі й використання контролера приймання препаратів) спільно з підтримкою лікування або ТСЛ, результати лікування були значно ліпшими, як порівняти з підтримкою лікування або лише ТСЛ (див. нижче).

У ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ були доступні лише когортні дослідження для вивчення підтримки лікування та ТСЛ (30-46), і багато із цих досліджень проводили ще в часи до появи антиретровірусної терапії (АРТ) перед або невдовзі після застосування цього лікування для ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ (30, 31, 36, 39). Як було сказано вище, підтримку лікування могли проводити різні люди в різних умовах, включно з домівками й клініками, а періодично, під час початкової інтенсивної фази лікування, його проводили на базі лікарні. Кілька досліджень забезпечували стимули або надавали підтримку лікування лише особам, що мали більший ризик втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. ВІЛ-позитивні пацієнти з ТБ, що використовували ТСЛ, мали нижчі показники успіху лікування, завершення лікування й вилікування; вони також мали вищі показники смертності, невдачі лікування та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. Доказові дані показали, що ВІЛ-позитивні пацієнти з ТБ, як підгрупа, отримують більше користі від підтримки лікування, ніж звичайні пацієнти з ТБ, і що ТСЛ самостійно не доцільний для ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ. Причини, як-от підвищені показники взаємодії лікарських засобів і серйознішого захворювання в цій когорті можуть указувати на те, що підтримка лікування має значну перевагу над ТСЛ.

У систематичному огляді також досліджували підтримку лікування та ТСЛ у пацієнтів із МЛС-ТБ. Однак, у когортному дослідженні були дуже обмежені дані (33). У пацієнтів із МЛС-ТБ на ТСЛ були вищі показники смертності й відсутності прихильності та нижчі показники завершення лікування, як порівняти з пацієнтами, що отримували підтримку лікування, хоча різниця не була значною.

Співробітник ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування

Для вивчення ефективності співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування, як порівняти із ТСЛ, були доступні рандомізовані контрольовані дослідження (10, 12-14) та обсерваційні дослідження (17, 18, 21, 23, 28, 32, 34-36, 42, 46). Співробітників ЗОЗ групували як медпрацівників, неспеціалістів і членів сім'ї. Група медпрацівників була різноманітною та охоплювала персонал, який працює на різних рівнях систем охорони здоров'я та пройшов медпідготовку. Медпрацівники могли бути медсестрами, лікарями або кваліфікованим медперсоналом громади. Неспеціалісти також різнилися й охоплювали вчителів, громадських волонтерів або традиційних цілителів. Підтримка лікування від неспеціалістів мала вищі показники успішності лікування та вилікування та дещо нижчий показник втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, як порівняти із ТСЛ. Однак в одному когортному дослідженні спостерігався вищий показник завершення лікування в разі ТСЛ, як порівняти з підтримкою лікування неспеціалістами. Пацієнти, які отримували підтримку лікування від члена сім'ї, мали вищі показники успішності лікування й менші показники втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, як порівняти з пацієнтами, які були на ТСЛ. Коли підтримку лікування, надану медпрацівником, порівнювали із ТСЛ, то підтримка від медпрацівника демонструвала вищі показники вилікування та прихильності, а також нижчі показники рецидиву й набуття лікарської стійкості. Однак у когортних дослідженнях у ТСЛ спостерігався вищий показник завершення лікування, як порівняти з підтримкою лікування, яку надавали медпрацівники.

Також було вивчено вплив на результати різних типів співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування. Порівнювали підтримку лікування, надавану медпрацівниками, і підтримку лікування, яку надавали неспеціалісти. У літературі були доступні лише обсерваційні дослідження (18, 21, 32, 47–51). Істотних відмінностей не спостерігалось, хоча дещо вищі показники успішності — і нижчі показники смертності, невдачі й утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження — спостерігалися серед пацієнтів, які отримували підтримку лікування від неспеціаліста, як порівняти з підтримкою від медпрацівника.

Коли надання підтримки лікування членом сім'ї порівнювали з наданням підтримки медпрацівником, спостерігалися вищі показники смертності, утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження й неефективності, а також нижчі показники успішного лікування, вилікування та прихильності до лікування серед пацієнтів, яким підтримку лікування надавав член сім'ї. Тому, хоча підтримка лікування медпрацівником, навченим неспеціалістом і членом сім'ї показала переваги над ТСЛ, надання підтримки навченими неспеціалістами й медпрацівниками є переважним варіантом підтримки лікування, при цьому найменш переважним співробітником ЗОЗ, який надає підтримку лікування, є член сім'ї.

Місце надання підтримки лікування

Рандомізовані контрольовані дослідження (10, 12, 14, 28, 52–55) та обсерваційні дослідження (16, 23, 32, 34, 36, 42, 56–89) вивчали, як місце надання підтримки лікування впливало на результат лікування. Локації розділили на ті, де підтримували лікування на базі громади чи дому, і ті, де підтримували лікування на базі медичного закладу. Підтримку лікування на базі громади чи дому визначали як підтримку лікування, яку надавали в громаді, близькій до дому чи робочого місця пацієнта. Загалом, підтримку лікування на базі громади чи дому надавали близько до пацієнтів. Підтримку лікування на базі медичного закладу визначали як підтримку лікування, яку надавали в медичному центрі, клініці або лікарні, хоча існували деякі випадки підтримки лікування на базі громади або дому, яку надавали медпрацівники. Як порівнювати місця надання підтримки лікування, у підтримки лікування на базі громади чи дому спостерігалися вищі показники успішності лікування, вилікування, завершення лікування та 2-місячної конверсії мокротиння. Підтримка лікування на базі громади чи дому також демонструвала нижчі показники смертності й несприятливих результатів, як порівняти з підтримкою лікування на базі медичного закладу.

Як порівняти підтримку лікування на базі громади/дому або на базі медичного закладу й ТСЛ, то в результатах рандомізованих контрольованих досліджень істотних відмінностей не було. Однак когортні дослідження показали, що підтримка лікування на базі громади/дому продемонструвала вищі показники успішності та прихильності до лікування й нижчий показник утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, як порівняти із ТСЛ.

Обсерваційні дані за результатами когортних досліджень також показали нижчі показники завершення лікування й дещо вищі показники неефективності та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження в підтримки лікування на базі медичного закладу, як порівняти із ТСЛ.

Отже, підтримка лікування на базі громади або дому є більш рекомендованим варіантом, ніж підтримка лікування на базі медичного закладу й ТСЛ.

Поєднуючи доказові дані щодо співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування, і місця надання підтримки лікування, бажано, щоб підтримку лікування надавали вдома або в громаді медпрацівник або навчений неспеціаліст. Підтримку лікування, яку надають у медичному закладі або яку надає член сім'ї, і лікування без підтримки не є рекомендованими варіантами.

Лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (VST)

Стосовно VST у країнах з високим рівнем доходу проводили лише два когортні дослідження, а щодо країн з низьким і середнім рівнями доходу взагалі немає даних (90, 91). Ці дослідження порівнювали особисту підтримку лікування з VST, проведеним у режимі реального часу. Пацієнти, яким надавали VST, не мали статистично значущої різниці в завершенні лікування та смертності, як порівняти з пацієнтами, які отримували особисту підтримку лікування.

Хоча існує певне занепокоєння щодо непрямості доказів для VST, ураховуючи, що дослідження проводили в країнах з високим рівнем доходу й існує невизначеність доказових даних щодо використання VST,

результати двох когортних досліджень показали, що особиста підтримка лікування не була кращою, ніж VST. Підтримка лікування — це стандарт догляду, до якого прагне багато програм, навіть якщо на практиці їм доводиться рекомендувати багатьом пацієнтам ТСЛ через брак ресурсів. Перевага використання VST — його потенціал контролю за прихильністю до лікування з відстані, навіть коли пацієнти подорожують і не можуть відвідати співробітника ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування. VST також гнучкіший щодо розкладу людей, пропонуючи віртуальне спостереження в будь-який час дня. VST може допомогти досягти кращого рівня взаємодії пацієнтів за набагато менших витрат і менших незручностей, як порівняти з особистою підтримкою лікування. VST можна використовувати додатково або взаємозамінно з особистою підтримкою лікування або іншими варіантами ведення лікування. Наприклад, не очікують, що пацієнт отримуватиме VST як єдиний варіант спостереження протягом усього періоду лікування.

Крім того, технологія, необхідна для VST (широкосмуговий доступ до Інтернету й смартфонів), стає дедалі доступнішою в умовах обмежених ресурсів. Ба більше, активно формуються варіанти надання VST (наприклад, розширена можливість спілкування в режимі реального часу додатково до записаного відео), і тому найближчими роками, імовірно, розвиватимуться доказові дані й найкращі практики, особливо через рандомізовані контрольовані дослідження. Переваги VST можуть стати очевиднішими, оскільки програми можуть вибирати такі його форми, які найкраще відповідають їхнім потребам. Насправді, VST може бути особливо корисним для полегшення тягаря на систему охорони здоров'я в країнах з низьким і середнім рівнями доходу.

Комплекс комбінованих втручань щодо сприяння прихильності до лікування

Як рандомізовані контрольовані дослідження (91-96), так і обсерваційні дослідження (56-62, 97) вивчали ефекти комбінованого втручання в прихильність до лікування. Коли пацієнтів, які отримували комбіновані втручання щодо сприяння прихильності до лікування разом з підтримкою лікування або ТСЛ, порівнювали з тими, хто отримував підтримку лікування або лише ТСЛ, у пацієнтів, які отримували комбіновані втручання щодо сприяння прихильності до лікування, були вищі показники успішності лікування, завершення лікування, вилікування та прихильності, а також нижчі показники смертності й утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. Види втручань щодо сприяння прихильності були різноманітними (**таблиця 1**). Вони охоплювали різні комбінації навчання пацієнтів, навчання персоналу, матеріальної підтримки (наприклад, харчування, фінансові стимули, транспортні збори, бонуси за досягнення цілей лікування), психологічної підтримки й консультування. До втручань щодо сприяння прихильності до лікування також входили такі відстежувачі, як домашні візити, використання цифрової комунікації щодо здоров'я (наприклад, СМС, телефонні дзвінки) або контролера приймання препаратів. Втручання слід вибирати на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг та умов здійснення.

Таблиця 1. Втручання щодо сприяння прихильності до лікування

Втручання щодо сприяння прихильності до лікування	Опис
Навчання пацієнтів	Медичне навчання й консультування.
Навчання персоналу	Навчання, графік або візуальні нагадування, навчальні інструменти й настільні посібники для прийняття рішень і нагадувань.
Матеріальна підтримка	Продовольча або фінансова підтримка, наприклад, харчування, кошики з їжею, харчові добавки, ваучери на харчування, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їхніх доглядальників на доступ до медичних послуг і може зменшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.
Психологічна підтримка	Сеанси консультування або підтримка групи однолітків.
Відстежувач	Спілкування з пацієнтом, включаючи домашній візит або через мобільний телефон, такий як СМС або телефонний (голосовий) дзвінок.
Цифровий контролер приймання препаратів	Цифровий контролер приймання препаратів — це пристрій, який може вимірювати час між відкриттям таблетниці. Контролер приймання препаратів може мати звукові нагадування або надсилати СМС, щоб нагадувати пацієнту приймати ліки, а також записувати, коли відкриється таблетниця.

Відстежувачі й цифрові медичні втручання, окрім VST.

До рандомізованих контрольованих досліджень (98–105) та обсерваційних досліджень було включено різні відстежувачі (90, 91, 106–110). Ці втручання можуть охоплювати СМС, телефонні дзвінки або автоматичні телефонні нагадування. Пацієнти, які пропустили зустрічі або не змогли зібрати препарати, отримували нагадування або домашні відвідування медпрацівників. Щоб допомогти медпрацівникам відстежувати пацієнтів, також використовували контролери приймання препаратів або комп'ютерні системи в клініці. Контролери приймання препаратів можуть вимірювати час між відкриттям таблетниці, здійснювати звукові нагадування, записувати, коли відкривається таблетниця, або надсилати СМС-нагадування для прийому препаратів.

Завдяки відстежувачам (або через домашні відвідування, або через мобільний зв'язок (СМС або телефонний дзвінок)) було досягнуто вищих показників успішності лікування, прихильності до лікування й конверсії мокротиння через 2 місяці, а також нижчих показників смертності, утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та набуття лікарської стійкості.

Коли окремо вивчали втручання за допомогою мобільного телефону (СМС або телефонний дзвінок), спостерігалися вищі показники успішності лікування, вилікування й конверсії мокротиння через 2 місяці, а також нижчі показники неефективності лікування, утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, погані прихильності й несприятливих результатів з мобільними нагадуваннями на відміну від відсутності втручань.

Контролери приймання препаратів мали кращі показники прихильності та сприятливі результати, а комбіноване використання СМС та контролерів приймання препаратів також показало кращу прихильність на відміну від відсутності втручань.

Слід зазначити, що лише невелика кількість досліджень була доступна для всіх цифрових медичних втручань. Було лише одне невелике рандомізоване контрольоване дослідження (99), на якому ґрунтуються ці дані. З усіма цифровими втручаннями й відстежувачами, включно з VST, важливо зберегти підтримку пацієнтів і здатність останніх взаємодіяти з медпрацівниками. Насправді ці цифрові втручання слід розглядати як інструменти для забезпечення кращої комунікації з медпрацівником, а не як заміну інших втручань щодо сприяння прихильності. На практиці очікують, що СМС, телефонні дзвінки

й VST можуть заміняти особисту підтримку лікування протягом певних періодів часу, а не протягом усього строку лікування, і що вони сприяють запровадженню пацієнт-орієнтованих підходів до догляду.

Втручання за допомогою мобільних телефонів, відстежувачів і VST також можуть збільшити рівність у сфері охорони здоров'я, якщо зменшиться потреба відвідувати клініку чи помешкання пацієнта. Однак здатність пацієнтів брати участь у цих програмах залежить від того, чи проживають вони в районі з хорошою телекомунікаційною інфраструктурою.

Матеріальна підтримка пацієнтів

Ефекти матеріальної підтримки досліджували за допомогою як рандомізованих контрольованих досліджень (69–72), так і обсерваційних досліджень (78, 111–118). Втручання охоплювали надання їжі з підтримкою лікування зі спостереженням, щомісячні ваучери на їжу, кошики з їжею, харчові добавки й вітаміни. Продовольча підтримка пацієнтів із ТБ і членів їхніх сімей — важливий стимул, а також вона допомагає захистити пацієнтів від катастрофічних витрат, пов'язаних із ТБ. Їжа може бути стимулом, але може також біологічно поліпшити результати лікування завдяки зменшенню недоїдання та подальшому поліпшенню імунної функції. Іншою матеріальною підтримкою може бути фінансова підтримка у вигляді фінансових стимулів, транспортних субсидій, допомоги на проживання, житлових стимулів або фінансових бонусів після досягнення цілей лікування.

У пацієнтів, які отримували матеріальну підтримку, були вищі показники успішності лікування, його завершення й конверсії мокротиння та нижчі показники неефективності лікування й втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження як порівняти з пацієнтами, які не отримували матеріальної підтримки. Слід зазначити, що всі ці дослідження проходили в країнах з низьким і середнім рівнями доходу, тому, імовірно, ці стимули були дуже важливі для пацієнтів у таких умовах. Однак матеріальна підтримка мала б важливу цінність для пацієнтів із ТБ навіть у країнах з високим рівнем доходу, особливо в країнах, які не мають належної системи соціального забезпечення, оскільки ТБ є захворюванням бідних.

Дослідження в цьому огляді показали, що матеріальну підтримку зазвичай надають найвразливішим групам, тож, імовірно, у результаті цього втручання поліпшилася рівність у сфері охорони здоров'я. Однак, якщо ці стимули не застосовувати належним чином, розбіжності в стані здоров'я можуть збільшитися. Розподіл матеріальної підтримки, імовірно, залежатиме від контексту країни й може мати різний вплив всередині та між країнами.

Навчання пацієнтів або освітнє консультування

Аналіз користі від навчання пацієнтів охоплював рандомізовані контрольовані дослідження (64–67) та обсерваційні дослідження (75). Пацієнти, які пройшли навчання або освітнє консультування, мали кращі показники успішності лікування, завершення лікування, вилікування та прихильності до лікування, а також нижчі показники втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. Слід зазначити, що в цьому разі «консультування» стосується освітніх, а не психологічних консультацій. Навчання пацієнтів може охоплювати усну або письмову освіту через медпрацівників або фармацевтів. Навчання може бути одноразовим після завершення інтенсивної фази терапії або під час кожного відвідування лікарні для подальшого спостереження. На освітній сесії можуть бути присутні лише медпрацівник і пацієнт, а може бути й соціальна мережа пацієнта та члени його сім'ї. Важливо переконатися, що навчання й консультування здійснюють у культурно прийнятному порядку. Крім того, певні маргіналізовані популяції можуть вимагати спеціальних освітніх методів.

Навчання персоналу

Навчання персоналу може охоплювати навчання однолітків, наочні посібники, які допомагають ініціювати розмови з пацієнтами, інші інструменти, що допомагають у прийнятті рішень і як нагадування, та навчання працівників лабораторій. Це втручання досліджували як у рандомізованих контрольованих дослідженнях (68, 69, 118), так і в обсерваційних дослідженнях (119). Навчання персоналу супроводжувалося вищими показниками успішності лікування й дещо нижчими показниками смертності та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. У разі кращого навчання персоналу лікування пацієнтів, імовірно, теж поліпшиться. Будь-які упередження, які медпрацівники можуть мати щодо пацієнтів, зменшаться, оскільки медпрацівники краще розумітимуть захворювання на ТБ і його лікування.

Психологічна підтримка

Психологічна підтримка була різноманітною й могла охоплювати групи самопомогі, консультування щодо припинення вживання алкоголю та протитуберкульозні клуби (56, 74, 120). Пацієнти, які мали доступ до психологічної підтримки, мали вищі показники завершення лікування й вилікування, а також нижчі показники неефективності лікування та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. Однак ГРН висловила занепокоєння стосовно викривлень у цих дослідженнях через тяжкість захворювання в групах, які отримували підтримку. Крім того, розподіл пацієнтів у групи підтримки не завжди був рандомізованим.

Розглядаючи ці дані, слід також зазначити, що види психологічної підтримки дуже широкі й можуть бути недостатньо представлені в цьому огляді. Для досягнення максимальної рівності у сфері охорони здоров'я психологічна підтримка повинна бути спрямована на найбільш маргіналізовану популяцію.

Міркування щодо підгруп

Попри те, що оглянуті дані не дають змоги зробити висновки про переваги підтримки лікування над ТСЛ або навпаки в пацієнтів із ТБ, в аналізі підгрупи пацієнтів із ТБ, що живуть із ВІЛ, підтримка лікування продемонструвала явну користь із значно поліпшеними результатами лікування. Цілком імовірно, що підтримка лікування може бути корисною не для всіх пацієнтів, але може мати більше переваг у певних підгрупах пацієнтів із ТБ. Окрім ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ, інші фактори чи групи пацієнтів, які мали більшу чи меншу ймовірність прихильності до лікування й тому потребують підтримки лікування, не входили в межі систематичного огляду.

Міркування щодо впровадження

Втручання щодо сприяння прихильності до лікування

Оскільки самої підтримки лікування, мабуть, не буде достатньо для забезпечення хороших результатів лікування ТБ, необхідно забезпечити додаткові втручання щодо сприяння прихильності до лікування. Всім пацієнтам, що отримують лікування ТБ, слід пройти навчання. Пацієнтам також слід запропонувати комплекс інших втручань щодо прихильності до лікування на основі оцінки потреб окремих пацієнтів, ресурсів постачальників та умов реалізації.

Що стосується телефонних або відеовтручань, може виникнути небажання використовувати нові технології, що ускладнює впровадження. Можуть виникнути проблеми щодо конфіденційності безпеки телефонних даних, тому потрібно розглянути шифрування та інші заходи щодо захисту конфіденційності. Доцільність здійснення цих втручань залежить від телекомунікаційної інфраструктури, наявності телефону й витрат на з'єднання. Багато організацій ініціювали подібні програми, тому програмам боротьби з ТБ може бути корисним співпрацювати з іншими програмами надання медичних послуг, які вже створили інфраструктуру.

З боку виконавців (наприклад, державних чи місцевих органів влади, партнерів у галузі охорони здоров'я) може бути небажання платити за заохочення. Виконавці можуть бути готові платити за матеріальну підтримку для менших підгруп з особливо високим ризиком (наприклад, пацієнтів із МЛС-ТБ). Однак один зі складників Стратегії подолання туберкульозу (121) — забезпечити «соціальний захист і зниження рівня бідності» пацієнтам із ТБ. Ця Стратегія спеціально закликає вжити заходів щодо «полегшення тягаря втрати доходу й немедичних витрат на пошук та отримання лікування». Запропоновані заходи охоплюють соціальні виплати, ваучери й кошики з їжею. Перевага матеріальної підтримки в цьому огляді підтримує ці складники Стратегії подолання туберкульозу(121).

Для розподілу матеріальної підтримки слід створити інфраструктуру уряду та/або неурядової організації (НУО), включно з механізмами боротьби із шахрайством (наприклад, надійні унікальні персональні ідентифікатори) і відповідним обліком для забезпечення справедливого розподілу стимулів для людей, які найбільше їх потребують. Країни повинні вибирати стимули, які є найвідповіднішими для їхньої ситуації.

Впровадження лікування

Підтримка лікування на базі громади чи дому має більше переваг, ніж підтримка лікування на базі медичного закладу, хоча члени сім'ї не повинні бути першим або єдиним варіантом здійснення підтримки лікування. Найкраще, щоб підтримку лікування надавали вдома або в громаді навчені неспеціалісти й медпрацівники. Однак під час надання підтримки лікування медпрацівниками на базі громади або дому можуть виникнути проблеми через збільшення кількості необхідних медпрацівників, збільшення оплати часу персоналу й щоденні поїздки до громади чи дому пацієнта. Доцільнішим є надання підтримки лікування в громаді чи вдома навченими місцевими неспеціалістами. Також можлива комбінація неспеціаліста й медпрацівника для надання підтримки лікування на базі громади або дому. Підтримка лікування на базі громади або дому швидше буде прийнятною й доступною для пацієнтів, ніж інші форми підтримки лікування. Однак для підтримки лікування на базі громади або дому може залишатися проблемою стигматизація. Регулярні відвідування медпрацівником дому пацієнта можуть бути стигматизувальними, а відчуття «спостереження» може бути неприємним пацієнтам. Інші форми підтримки лікування (наприклад, емоційно підтримувальним родичем або близьким другом) можуть бути прийнятнішими, але все ще можуть бути стигматизувальними.

Ураховуючи складну соціальну динаміку сім'ї, члени сім'ї не завжди можуть бути найкращими людьми для контролю за лікуванням, і придатність таких наглядачів за прихильністю до лікування потребує ретельного аналізу в кожному національному чи місцевому контексті. Якщо члени сім'ї вже надають підтримку лікування, потрібна ретельна ідентифікація й навчання цих осіб. Усе ще потрібен додатковий нагляд місцевих підтримувачів або медпрацівників, оскільки члени сім'ї не можуть бути єдиним варіантом надання догляду. Пацієнти й надалі потребуватимуть соціальної підтримки, навіть якщо члени сім'ї надають їм підтримку лікування.

Щоб вирішити, який варіант лікування слід вибрати для пацієнта, медпрацівники мають враховувати на початку лікування оцінку потенційних факторів ризику поганої прихильності. Деякі групи пацієнтів, які з меншою ймовірністю притримуються лікування, можуть отримати більше користі від підтримки лікування, ніж інші. Ще одним фактором, який слід враховувати під час вибору варіантів призначення лікування, є те, що деякі пацієнти з негнучкими робочими або сімейними обов'язками можуть бути не в змозі надавати підтримку в лікуванні. Будь-який варіант лікування, запропонований пацієнту, слід забезпечувати разом з належною медичною допомогою, включно з регулярним підбиранням протитуберкульозних препаратів, консультаціями з лікарем або іншими медпрацівниками, якщо це необхідно, безоплатним лікуванням ТБ та наданням пацієнту важливої інформації про лікування ТБ.

Моніторинг та оцінювання

Програми повинні намагатися виміряти, чи поліпшує надання стимулів виконання програми.

1. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ

Рекомендації 2.1–2.2

№ Рекомендація	
1.1	Пацієнтів з МЛС-ТБ потрібно лікувати переважно амбулаторно, а не за моделями догляду що базуються здебільшого на госпіталізації. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)
1.2	Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МЛС-ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Обґрунтування

Амбулаторний догляд: Результати моделей догляду за пацієнтами з МЛС-ТБ, що ґрунтуються переважно на амбулаторному лікуванні на базі клініки, порівнювали з результатами, які застосовувалися переважно для стаціонарного лікування на базі лікарні. Використані дані походять із досліджень ефективності витрат у чотирьох країнах, а саме: Естонії та Російській Федерації [Томська область] (122), Перу (123) й Філіппінах (124)). Дизайн цих обсерваційних досліджень не дозволив безпосередньо порівняти наслідки моделей догляду. З огляду на те, що жодне з досліджень не було рандомізованим контрольованим дослідженням, дані визнали як дуже низької якості. Ефективність витрат було змодельовано для всіх можливих держав-членів ВООЗ у вірогідному аналізі даних чотирьох країн (125).

Децентралізований догляд: По мірі розширення використання Xpert® MTB/RIF, дедалі більше пацієнтів діагностуватимуть і реєструватимуть на лікування МЛС-ТБ. Лікування й догляд у децентралізованих закладах охорони здоров'я — це практичний підхід до розширення масштабів лікування та догляду за пацієнтами, які підлягають лікуванню МЛС-ТБ. Тому було проведено систематичний огляд лікування й догляду за пацієнтами із бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим МЛС-ТБ у децентралізованих і централізованих системах, щоб зібрати докази щодо того, що якість лікування та догляду може бути порушено децентралізованим підходом. Були проаналізовані дані рандомізованих контрольованих та обсерваційних досліджень, більшість із яких — з країн з низьким і середнім рівнями доходу (120, 121, 126–133). Огляд надав додаткову цінність рекомендації в попередніх настановах щодо амбулаторних і лікарняних моделей догляду за пацієнтами з МЛС-ТБ, де дані перевіряли лише для лікування й догляду за пацієнтами поза лікарнями або всередині них (4).

В огляді децентралізований догляд визначили як догляд, який надають у місцевій громаді, де проживає пацієнт, неспеціалізовані або периферійні центри охорони здоров'я, медпрацівники чи медсестри, неспеціалізовані лікарі, громадські волонтери чи співробітники ЗОЗ, що здійснюють підтримку лікування. Догляд могли здійснювати в місцевих приміщеннях або вдома чи на робочому місці пацієнта. Лікування й догляд охоплювали лікування та догляд за пацієнтом, плюс ін'єкції під час інтенсивної фази. У цій групі була прийнята коротка фаза госпіталізації менше як 1 місяць для пацієнтів, які потребували початкової фази лікування або в яких спостерігалися будь-які ускладнення лікування.

Централізований догляд було визначено як стаціонарне лікування й догляд, що їх надають виключно центри або групи, що спеціалізуються на ЛС-ТБ, протягом тривалої інтенсивної фази терапії або до конверсії посіву або мазка. Після цього пацієнти могли отримати децентралізований догляд. Централізований догляд зазвичай надавали лікарі-спеціалісти або медсестри, і він міг охоплювати централізовані амбулаторії (амбулаторії, розташовані на місці централізованої лікарні або поблизу).

Аналіз отриманих даних показав, що успішність лікування та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження поліпшилися в разі децентралізованого догляду, як порівняти з централізованим. Однак ризик смертності та неефективності лікування показали мінімальні відмінності між пацієнтами, які отримували децентралізовану допомогу та централізовану допомогу. Були обмежені дані про побічні реакції, прихильність до лікування, набуту лікарську стійкість і вартість.

В оглянуті дослідження входили як ВІЛ-негативні, так і ВІЛ-позитивні особи; однак дослідження не розшаровували пацієнтів відповідно до ВІЛ-статусу.

Була певна дискусія щодо якості даних. ГРН висловила стурбованість тим, що медпрацівники, можливо, вибрали для груп централізованого догляду тих пацієнтів, які, на їхню думку, могли мати гірший прогноз. Жодне з досліджень не контролювало цей ризик упередженості.

Міркування щодо підгруп

Децентралізований догляд може не підходити пацієнтам із серйозною формою ТБ, надзвичайно інфекційними формами захворювання, серйозними супутніми захворюваннями або пацієнтам, чия прихильність до лікування спричиняє занепокоєння.

Заходи щодо гарантування безпеки пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС-ТБ, особливо тих, що містять нові препарати, необхідно підтримувати в амбулаторних умовах.

Ці рекомендації щодо децентралізованого догляду не повинні перешкоджати госпіталізації, якщо є потреба. Цей огляд не охоплював пацієнтів, які потребують хірургічного втручання.

Міркування щодо впровадження

Амбулаторний догляд: Вартість варіювалася в різних змодельованих умовах. Вартість на рік життя з поправкою на інвалідність (DALY), відхилення амбулаторною моделлю в одній умові, іноді була вищою, ніж вартість на DALY, відхилену моделлю госпіталізації в інших умовах. Однак вартість за відхилення від DALY була нижчою при амбулаторній терапії, ніж при стаціонарній допомозі в переважній більшості (щонайменше 90 %) умов, для яких була змодельована ефективність витрат. Різниця в ефективності витрат серед умов найбільш сильно співвідноситься з різницею вартості послуг загальної медичної допомоги й інших немедикаментозних витрат. Попри обмеженість наявних даних, не було ніяких доказів, які суперечили б рекомендації та вказували на те, що лікування на базі лікарні приносить сприятливіший результат лікування.

Загальну ефективність витрат на догляд за пацієнтом, що проходить лікування МЛС-ТБ, можна поліпшити за допомогою амбулаторної моделі. До переваг можна віднести зменшення використання ресурсів і принаймні стільки ж первинних та вторинних випадків уникнення смерті, як і під час використання моделей госпіталізації. Цей результат базується на амбулаторному лікуванні на базі клініки (пацієнти відвідують медичний заклад); у деяких умовах домашнє амбулаторне лікування (яке надає громадський медпрацівник) може ще більше підвищити ефективність витрат. Користь від зниженого передання можна очікувати лише за умов належних заходів боротьби з інфекцією як удома, так і в клініці. Потенційний вплив інфікованих людей можна мінімізувати шляхом зменшення або уникнення госпіталізації, за можливості, зменшення кількості амбулаторних відвідувань, уникнення переповнених людьми відділів і зон очікування та пріоритетності підходу до лікування ТБ в громадах (134). Схему, застосовану в одному з досліджень амбулаторного догляду, було створено з тих часів, коли комбінації препаратів ще не було оптимізовано, тому досягнуті результати, імовірно, поступалися тим, які можна отримати зі схемами, які застосовуються сьогодні. Приймання до лікарень пацієнтів, які цього не потребують, також може мати важливі соціальні й психологічні наслідки, які необхідно враховувати.

Для окремих пацієнтів можуть існувати деякі важливі перешкоди для доступу до амбулаторного догляду на базі клініки, включно з оплатою дороги й іншими витратами. Слід уникати перекладу витрат від постачальника послуг на пацієнта, а їхнє впровадження може супроводжуватися відповідними умовами. Хоча очікують, що приймання пацієнтів на адекватну терапію зменшить бактеріальне навантаження й передання ЛС-ТБ, заходи боротьби з інфекцією для домашніх і клінічних заходів повинні бути частиною амбулаторної моделі догляду, щоб зменшити ризик передання вдома, у громаді й клініках. Програми боротьби з ТБ повинні враховувати, чи здатні вони перерозподіляти ресурси з лікарні до амбулаторної допомоги, щоб здійснити необхідні зміни в лікуванні пацієнтів. Вибір між цими варіантами вплине на доцільність впровадження рекомендації в певній програмі.

Велику увагу було приділено збереженню ресурсів і результатам пацієнтів, як-от запобігання смертності й передання МЛС-ТБ внаслідок затримки діагностики та стаціонарного лікування. Завжди повинні бути передбачені резервні засоби для лікування пацієнтів, які потребують стаціонарного лікування. Це може знадобитися для певних груп пацієнтів з особливим ризиком, як-от діти під час інтенсивної фази, серед яких може знадобитися ретельне спостереження протягом певного періоду часу.

Децентралізований догляд: НПБТ повинні мати стандартизоване керівництво щодо того, які пацієнти придатні до децентралізованого догляду. Уподобанням пацієнтів слід надавати велику увагу, вибираючи централізований або децентралізований догляд.

Децентралізований догляд для пацієнтів із МЛС-ТБ вимагає відповідного нагляду за лікуванням, навчання пацієнтів і соціальної підтримки, освіти персоналу, практики боротьби з інфекціями й забезпечення якості. Для пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримують децентралізований догляд, слід враховувати оптимальні варіанти нагляду за лікуванням і втручання щодо сприяння прихильності до лікування, рекомендовані в розділі 2.1.

Деякі дослідження в огляді стосувалися витрат на лікування. Однак було встановлено, що кошторис витрат сильно відрізняється й на їхній основі не можна дати конкретних рекомендацій. Потреби в ресурсах, імовірно, відрізняються, оскільки значно різняться програми лікування ТБ й витрати на ці програми в різних країнах. ГРН порушила кілька питань, які слід розглядати в програмах боротьби з ТБ. Хоча госпіталізацію зазвичай вважають дорожчою, ніж амбулаторний догляд, витрати на хороші амбулаторні програми також можуть бути значними. Крім того, амбулаторні витрати можуть істотно відрізнятися залежно від наданих послуг. Вигоду, яку слід урахувати в разі децентралізованого догляду, полягає в тому, що пацієнти можуть отримати швидше лікування. Фінансові вигоди від децентралізованого догляду охоплюватимуть пошук пацієнтів, доки їхнє захворювання не стане надто серйозним і вони не почнуть потребувати ще більшої медичної допомоги, тоді як лікування пацієнтів до того, як вони почнуть заражати ТБ тих, хто з ними контактує, буде корисним для здоров'я населення.

Якщо пацієнт живе з особою з групи високого ризику, як-от ВІЛ-позитивною особою або маленькою дитиною, можуть виникнути ускладнення під час направлення пацієнта додому на лікування. Однак ризик для цих груп високого ризику значно відрізняється, залежно від того, чи надає програма боротьби з ТБ профілактичне лікування особам з групи високого ризику. Дослідження, пов'язані з профілактичною терапією МЛС-ТБ, тривають.

Додатковим питанням щодо впровадження, яке слід урахувати, є те, що в деяких умовах може бути незаконним лікування пацієнтів із МЛС-ТБ у децентралізованих умовах, особливо коли лікування передбачає ін'єкції. Такі юридичні проблеми потрібно вирішувати.

2. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ

Рекомендації 3.1–3.2

№ Рекомендація

- 2.1** У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного догляду.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)
- 2.2** Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного догляду.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

- Ці рекомендації стосуються протитуберкульозного лікування у всьому спектрі надання медичної допомоги з акцентом на виявлення випадків захворювання й надання ПЛТ.
- Ці рекомендації стосуються дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ з погляду впливу на виявлення випадків захворювання. Їх також застосовують до дітей і підлітків, які контактують із ТБ (носії інфекції ТБ) та які мають право на ПЛТ з погляду впливу на надання ПЛТ. Діти й підлітки з ознаками та симптомами, які потребують обстеження на ТБ, також можуть мати в анамнезі контакт із ТБ (носії інфекції ТБ). Дітей і підлітків — носіїв інфекції ТБ, які не мають ознак і симптомів захворювання, слід оцінити щодо відповідності вимогам ПЛТ.
- Рекомендація щодо децентралізованих послуг стосується поліпшення дитячого й підліткового протитуберкульозного лікування на периферійних рівнях системи охорони здоров'я, які є ближчими до громади, а не заміни спеціалізованого дитячого протитуберкульозного лікування на вищих рівнях системи охорони здоров'я.

4. Децентралізація повинна бути пріоритетною для країн і груп населення з поганим доступом до наявних послуг та/або в районах з високою поширеністю ТБ.
5. Сімейно орієнтовані інтегровані підходи рекомендують як додатковий варіант до стандартного протитуберкульозного лікування (наприклад, поряд зі спеціалізованим лікуванням, яке може мати обмежений рівень інтеграції з іншими програмами або зв'язки із загальними службами охорони здоров'я).
6. Сімейно орієнтований догляд є наскрізним принципом догляду за дітьми на всіх рівнях системи охорони здоров'я.

Цей розділ містить дві рекомендації щодо впровадження децентралізованих моделей догляду й інтегрованих сімейно орієнтованих моделей догляду для поліпшення як виявлення випадків захворювання, так і надання профілактичного лікування ТБ (ПЛТ).

Потенціал для дитячого ТБ часто дуже централізований на вторинному/третинному рівні, де діти вже можуть бути серйозно хворі, після затримок з доступом до медичної допомоги. На вищих рівнях догляду послугами часто керують у вертикальний, неінтегрований спосіб (135, 136). Медпрацівники на рівні первинної медичної допомоги (ПМД) можуть мати обмежену здатність і впевненість у веденні дитячого ТБ, хоча це той рівень, на якому більшість дітей із ТБ або з ризиком ТБ звертаються за допомогою (136). Крім того, скринінг на ТБ часто не є систематично частиною клінічних алгоритмів охорони здоров'я дітей — як-от комплексне ведення дитячих захворювань (КВДЗ) або комплексне ведення випадків захворювання в громаді (КВВЗГ). Постачальники послуг приватного сектора відіграють дедалі більшу роль як перший пункт надання медичної допомоги в багатьох країнах (137). Однак існує багато упущених можливостей для відстеження контактів, а також для профілактики, виявлення й догляду за пацієнтами з ТБ через слабку інтеграцію протитуберкульозних служб для дітей і підлітків з іншими програмами та службами.

Децентралізація й надання сімейно орієнтованої інтегрованої допомоги виділені як одна з 10 ключових дій у *Дорожній карті 2018 року щодо ліквідації ТБ у дітей і підлітків* (136). Дорожня карта підкреслює, що послідовне й систематичне усунення прогалин і вузьких місць на шляху дітей та підлітків від контакту з ТБ до інфікування й захворювання може призвести до зменшення передання ТБ, розширеної профілактики ТБ-інфекції та ранньої діагностики ТБ з кращими результатами. Досягнення цього безперервного рівня догляду вимагає співпраці між сферами обслуговування, практичними дисциплінами й секторами, а також залучення громад, децентралізації й інтеграції надання послуг на рівні ПМД (136).

Дорожня карта пропонує заходи щодо інтеграції дитячого й підліткового ТБ в сімейний і громадський догляд, зокрема шляхом:

- зміцнення співпраці й координації на рівні країни в межах усіх програм, пов'язаних зі здоров'ям жінок, підлітків і дітей, — особливо репродуктивним здоров'ям, здоров'ям матерів, новонароджених, дітей та підлітків (ЗМНДП), харчуванням, ВІЛ, первинною та громадською охороною здоров'я, — із чітко визначеними ролями, обов'язками й спільною підзвітністю;
- децентралізації й інтеграції успішних моделей догляду для скринінгу, профілактики та діагностики ТБ з іншими наявними платформами надання послуг з охорони здоров'я матері та дитини — як-от антенатальний догляд, КВВЗГ та КВДЗ, — а також інших супутніх послуг (наприклад, ВІЛ, харчування, імунізація);
- забезпечення того, щоб дітей і підлітків з іншими поширеними супутніми захворюваннями (як-от менінгіт, недостатнє харчування, пневмонія, хронічні захворювання легень і ВІЛ-інфекція) регулярно оцінювали на ТБ;
- забезпечення того, щоб громадські стратегії охорони здоров'я інтегрували освіту дітей і підлітків з питань ТБ, скринінг, профілактику й виявлення випадків захворювання в навчальні заходи та заходи з надання послуг; і
- підвищення обізнаності й попиту на послуги лікування дитячого та підліткового ТБ у громадах і серед медпрацівників (136).

Набір питань PICO вивчав вплив децентралізації⁷⁶ та сімейно орієнтованих, інтегрованих підходів⁷⁷ до лікування дитячого й підліткового ТБ на виявлення випадків захворювання у дітей і підлітків, які мають ознаки та симптоми ТБ. У питаннях також розглядався вплив цих підходів на охоплення ПЛТ дітей і підлітків.

Обґрунтування та докази

Запитання PICO:

- Що слід використовувати для лікування дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ: децентралізоване лікування дитячого та підліткового ТБ, чи його централізоване лікування (на рівні направлення або третинної лікарні)?
- У разі дітей і підлітків, які контактують із ТБ, чи слід використовувати децентралізовані послуги з профілактики й лікування ТБ, чи централізовані послуги (на рівні направлення або третинної лікарні) для збільшення охоплення ПЛТ в дітей і підлітків, які відповідають критеріям?
- Під час лікування дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ слід використовувати сімейно орієнтовані інтегровані послуги, чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги?
- У разі дітей і підлітків, які контактують із ТБ, чи слід використовувати сімейно орієнтовані інтегровані послуги, чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги для збільшення охоплення ПЛТ дітей та підлітків, які відповідають критеріям?

Докази:

Систематичний огляд досліджень, що оцінюють вплив децентралізованих, інтегрованих або сімейно орієнтованих моделей догляду на результати діагностики, лікування або профілактики ТБ у дітей і підлітків із ТБ у віці від 0 до 19 років, що охоплюють як дітей (0–9 років), так і підлітків (10–19 років), було проведено для відповіді на цю групу запитань PICO. У лютому 2021 року вивчали бази даних PubMed, Embase, Web of Science, Global Index Medicus, Global Health та Cochrane Central, як і посилання на 17 пов'язаних оглядів. Загалом було визначено й оцінено 3265 тез із баз даних і 129 додаткових посилань з відповідних оглядів. З них 516 повнотекстових статей оцінювали на відповідність критеріям, з яких було виявлено 25 порівняльних досліджень (7 рандомізованих, 18 обсерваційних); було додано одне неопубліковане обсерваційне дослідження, так що загалом було 26 досліджень. Після огляду від чотирьох досліджень (1 рандомізоване, 3 обсерваційні) відмовилися, оскільки описана модель догляду була підтримкою лікування на рівні громади, для якої рекомендація ВООЗ уже існує (138). З решти досліджень, з якими працювали, 16 мали елементи децентралізації, п'ять мали елементи інтеграції, а три мали елементи сімейно орієнтованого догляду. Чотири дослідження мали елементи більш ніж однієї моделі догляду, що становила інтерес, але були додані лише на основі їхньої основної моделі — наприклад, або децентралізація, або сімейно орієнтований, інтегрований догляд. Більшість досліджень зосереджувалися на віковій групі 0–14 років.

⁷⁶ **Децентралізація:** Залежно від стандарту умов досліджень, який використовували для порівняння, децентралізація передбачає надання доступу до лікування дитячого й підліткового ТБ або його можливості на нижчому рівні системи охорони здоров'я, а не на найнижчому, на якому його сьогодні регулярно надають. У більшості випадків децентралізацію застосовують до рівня районної лікарні (лікарня першого рівня направлення) та/або рівня первинної медичної допомоги та/або рівня громади. Втручання для децентралізації можуть охоплювати нарощування потенціалу різних кадрів медпрацівників і розширення доступу до діагностичних послуг.

⁷⁷ **Сімейно орієнтований, інтегрований догляд:** Сімейно орієнтовані моделі догляду належать до втручань, вибраних на основі потреб, цінностей та уподобань дитини або підлітка та їхньої сім'ї або доглядача. Це може охоплювати медичне навчання, спілкування й матеріальну або психологічну підтримку. Інтегровані послуги стосуються підходів до посилення співпраці, координації, інтеграції й гармонізації послуг лікування дитячого та підліткового ТБ з іншими програмами й послугами, пов'язаними зі здоров'ям дітей. Це може охоплювати інтеграцію моделей надання допомоги для скринінгу, профілактики, діагностики й лікування ТБ з іншими наявними платформами надання послуг з охорони здоров'я матері та дитини (наприклад, антенатальний догляд, комплексне ведення випадків захворювання в громадах, комплексне ведення дитячих захворювань) та іншими супутніми послугами (наприклад, ВІЛ, харчування, імунізація). Інші приклади охоплюють обстеження дітей і підлітків з поширеними супутніми захворюваннями (наприклад, менінгіт, недостатнє харчування, пневмонія, хронічні захворювання легень, діабет, ВІЛ) на ТБ та стратегії громадського здоров'я, які інтегрують обізнаність про ТБ дітей і підлітків, їхнє навчання щодо нього, скринінг на ТБ, його профілактику й виявлення випадків захворювання на нього в навчальні заходи та заходи з надання послуг.

Дослідження, у яких первинним втручанням була децентралізація, здебільшого оцінювали результати діагностики або повідомлення про випадок ($n = 16$) (139–154), з меншою кількістю результатів оцінки ПЛТ ($n = 3$) (59, 145, 155). Загалом, втручання, які охоплювали як зміцнення діагностичного потенціалу в установах первинної медичної допомоги, так і зміцнення зв'язків між громадами й закладами, послідовно демонстрували збільшення кількості повідомлень про випадки захворювання та ініціювання ПЛТ, тоді як втручання, які охоплювали лише діяльність на рівні громад, цього не робили.

Два дослідження інтеграції послуг було визначено (156, 157) як такі, що демонструють обмежений вплив на реєстрацію випадків скринінгу в клініках КВДХ або спільного розміщення протитуберкульозних та АРТ-сервісів. Два дослідження сімейно орієнтованого догляду (158, 159) показали, що надання пакетів соціально-економічної підтримки сім'ям, які постраждали від ТБ, було пов'язане зі збільшенням ініціювання й завершення ПЛТ.

Оглядачі зазначили, що, хоча існує значно ширший обсяг літератури з питань інтеграції та сімейно орієнтованого догляду, докази конкретного впливу на результати лікування дитячого й підліткового ТБ обмежені. Відзначали певне дублювання між інтеграцією протитуберкульозних послуг у неспеціалізовані установи, як-от загальні амбулаторні служби або служби первинної медичної допомоги та децентралізацією. Це було трохи штучне відокремлення для огляду доказів, оскільки на практиці децентралізація й інтеграція в ПМД можуть відбуватися разом.

Міркування ГРН:

Що стосується доказів, розглянутих щодо впливу децентралізації на виявлення випадків ТБ, ГРН зауважила, що два дослідження (148, 150) та одне обсерваційне дослідження домашнього скринінгу (без зміцнення на базі закладів) (153) мали менше діагнозів або повідомлень серед дітей віком до 15 років у групі втручання, як порівняти з контрольною групою, але жодна із цих відмінностей не була статистично значущою. ГРН вважає, що, хоча може бути зменшення кількості повідомлень про випадки захворювання на вищих рівнях догляду, виявлення ТБ може поліпшитися, якщо дітей оглядатиме компетентний клініцист у першій точці доступу (наприклад, на рівні ПМД). Загальні докази визнали непереконаливими. Перевага підвищення виявлення випадків захворювання та збільшення кількості дітей із ТБ, які розпочали лікування ТБ, вважалася такою, що перевершує занепокоєння щодо надмірного лікування. Тому небажані ефекти виявлення випадків вважалися малозначущими. ГРН обговорила потенційні ризики надання та ведення ПЛТ на периферійному рівні, включно з невиявленими небажаними явищами, пов'язаними з препаратами, як-от гепатотоксичність і недостатній потенціал для ведення цих явищ. Крім того, може існувати ризик лікування ТБ курсом ПЛТ, а не повною схемою лікування. Усі ці небажані явища потенційно можуть трапитися, але їх вважали рідкісними й не вартими серйозної уваги. Тому небажані ефекти для надання ПЛТ теж вважали малозначущими. Загалом, ГРН погодилася з тим, що балансу бажаних і небажаних ефектів, імовірно, сприяє децентралізоване протитуберкульозне лікування, яке виявляє випадки захворювання й надає ПЛТ дітям та підліткам. Група зазначила, що важливими міркуваннями є відмінності в умовах і наявність адекватних ресурсів.

ГРН також обговорила той факт, що сімейно орієнтований, інтегрований догляд охоплює втручання на рівні домогосподарств для виявлення членів домогосподарства, які потребують обстеження на наявність захворювання на ТБ, ПЛТ, підтримки в лікуванні тощо. Було відзначено певне дублювання між інтеграцією протитуберкульозного лікування в неспеціалізовані установи, як-от загальні амбулаторні служби або первинні медичні служби, і децентралізацією. Однак це вважали дещо штучним розділенням, оскільки на практиці децентралізація й інтеграція в ПМД можуть відбуватися одночасно. Загалом, попри відсутність доказів про небажані ефекти й низьку якість даних, група погодилася з тим, що існують докази позитивного ефекту сімейно орієнтованого інтегрованого догляду. Було висловлено припущення, що сімейно орієнтований інтегрований догляд може бути доповненням як до стандартного догляду, так і до спеціалізованих послуг, які не мають інтеграційного складника. Сімейно орієнтований догляд (у сенсі залучення сім'ї) виділили як основний принцип охорони здоров'я дітей.

ГРН зазначила, що встановлення специфічних факторів, пов'язаних з тягарем ТБ або організацією медичних послуг, може вплинути на доцільність, прийнятність і рівність. Члени ГРН також зазначили, що початкові витрати системи охорони здоров'я на створення децентралізованих і сімейно орієнтованих інтегрованих

послуг можуть бути відносно високими (наприклад, на інфраструктуру, людські ресурси, навчання, обладнання, залучення громад), але ці витрати, імовірно, згодом зменшаться (за умови ефективного ведення пацієнтів із ТБ й надання ПЛТ на периферійному рівні, що призводить до зменшення захворюваності на ТБ). Децентралізовані й сімейно орієнтовані інтегровані послуги можуть принести постраждалим сім'ям важливу економію. Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я вважалася важливою наскрізною проблемою, яка також впливає на вартість. ГРН підкреслила, що впровадження ПЛТ може бути дуже складним з високим рівнем утрат для подальшого спостереження в програмах, що їх реалізують на вищих рівнях системи охорони здоров'я, ураховуючи, що діти, які мають право на ПЛТ, не хворіють. Група погодилася з тим, що децентралізація й інтеграція послуг потенційно може підвищити рівність та успіх програми, і вирішила, що економічна ефективність, імовірно, сприяє децентралізованим та сімейно орієнтованим інтегрованим підходам як до виявлення випадків, так і до надання ПЛТ.

Хоча ГРН наголосила на важливості врахування потенційного впливу упередження під час децентралізації протитуберкульозного лікування дітей і підлітків до нижчих рівнів, група визначила, що децентралізовані підходи, імовірно, є прийнятними для ключових зацікавлених сторін. Загалом, децентралізовані й сімейно орієнтовані інтегровані підходи вважали доцільними для впровадження, хоча доцільність може варіюватися залежно від факторів, як-от інфраструктура, наявність фінансування та структура національної програми боротьби з ТБ. Однак адекватні інвестиції мають вирішальне значення для прийнятності, рівності й доцільності децентралізованих підходів.

Міркування щодо підгруп

Підлітки мають захворювання, подібні до дорослих, і тому можуть потребувати інших втручань, ніж малолітні діти. Додаткові міркування підгрупи щодо підлітків внесені в операційне керівництво ВООЗ, ураховуючи їхню специфічну поведінку, пов'язану з піклуванням про здоров'я, і потребу в прийнятних для підлітків послугах.

Контактні особи з ТБ: Надання ПЛТ протягом багатьох років зосереджувалося переважно на дітях віком до п'яти років. 2018 року цільові групи для надання ПЛТ розширили, додавши до них контактних осіб з усіх вікових груп (160). Наявні дані з глобальної бази даних щодо ТБ (161) показують, що охоплення ПЛТ в побутових контактах є поганим, — особливо серед контактних осіб старше п'яти років.

У дітей з поширеними захворюваннями та накладенням ознак і симптомів ТБ підходи, які інтегрують у догляд за ними протитуберкульозне лікування, можуть поліпшити виявлення випадків захворювання й надання ПЛТ.

До цих підгруп належать:

- діти з важкою гострою нестачею харчування (ВГНХ);
- діти з важкою пневмонією;
- діти, які живуть з ВІЛ-інфекцією; та
- діти з іншими хронічними захворюваннями.

Міркування щодо впровадження

Вимоги до системи охорони здоров'я: Навчання медпрацівників на периферійних рівнях системи охорони здоров'я є критично важливою вимогою для забезпечення належного впровадження децентралізованих підходів. Аналогічним чином, на периферійному рівні потрібні ресурси — особливо спочатку для створення служб. Очікується, що, оскільки служби створюються й ефективно впроваджуються, довгостроковий вплив призведе до зменшення захворюваності на ТБ з пов'язаним зменшенням потреб у ресурсах. Залежно від місцевого тягаря ТБ, наявності внутрішнього або донорського фінансування й обсягу технічної та програмної підтримки, можна застосовувати поетапний підхід, якщо це буде найдоцільніше в країні або регіоні.

До факторів, які слід ураховувати під час децентралізації лікування дитячого й підліткового ТБ, належать: наявна інфраструктура (наприклад, базова інфраструктура охорони здоров'я, потреби в розширенні або оновленні);

чинна нормативна база; фінансування; вибір між оперативним дослідницьким середовищем або програмним упровадженням; питання людських ресурсів (включно з кадровими вимогами та розвитком людських ресурсів, наприклад, навички нарощування потенціалу / навчання й консультування); моніторинг та оцінка; якісне дослідження потреб громади; сприйняття (включно з поглядами на упередження); і пропозиції. Децентралізація послуг до рівня ПМД вимагає інтеграції лікування дитячого й підліткового ТБ в загальні послуги ПМД, що призводить до можливого значного перекриття децентралізації та сімейно орієнтованих інтегрованих підходів.

Відстеження контактних осіб: Активне відстеження контактних осіб на рівні громади й домогосподарства є критично важливим втручанням для поліпшення як виявлення випадків захворювання, так і надання ПЛТ дітям і підліткам.

Перенесення завдань: Децентралізація не тільки стосується рівнів системи охорони здоров'я, але в ідеалі також повинна відбуватися в межах однієї структури, шляхом навчання всіх медпрацівників усіх служб догляду за дітьми й підлітками, як розпізнавати та лікувати ТБ. ГРН згадала це так зване перенесення завдань як важливий фактор упровадження.

Сімейно орієнтований, інтегрований догляд: Хоча в системі охорони здоров'я дітей догляд стосується сім'ї, концепцію сімейно орієнтованого догляду не було чітко визначено. Сімейно орієнтований догляд пов'язаний з поширенішою концепцією пацієнт-орієнтованого догляду. Стратегія подолання туберкульозу (121) стверджує: «Пацієнт-орієнтований догляд передбачає систематичну оцінку й вирішення потреб та очікувань пацієнтів. Мета полягає в тому, щоб забезпечити якісну діагностику й лікування ТБ для всіх пацієнтів — чоловіків, жінок і дітей — без необхідності нести катастрофічні витрати. Залежно від потреб пацієнтів необхідно надавати освітню, емоційну й економічну підтримку, щоб вони могли завершити діагностичний процес і повний курс призначеного лікування». Існує кілька описів, які охоплюють компоненти підтримки й навчання на основі індивідуальних потреб, побудови партнерства між пацієнтом і надавачем послуг та участі в прийнятті рішень. Сімейно орієнтований догляд також охоплює втручання на рівні домогосподарств для виявлення членів домогосподарства, які потребують обстеження на ТБ, ПЛТ, підтримки лікування тощо. Оскільки концепція інтегрованого сімейно орієнтованого догляду може бути специфічною для певних умов, один з перших кроків упровадження охоплює уточнення того, яке визначення застосовується до умов, у яких має бути реалізовано догляд. Аналогічно, стратегія впровадження відрізняється залежно від умов і має бути специфічною для країни або регіону й інформованою про соціальні, культурні та суспільні цінності.

Національна програма боротьби з ТБ повинна визначити й розробити комплекс потрібних протитуберкульозних послуг у тісній координації з іншими відповідними програмами, наприклад через наявну технічну робочу групу з протидії ТБ серед дітей і підлітків. Цей комплекс має бути спрямовано на виявлення й задоволення потреб у потенціалі для національних програм, зацікавлених у впровадженні запропонованих втручань, і в ідеалі повинен базуватися на сімейних та громадських уявленнях про ідеальну сімейно орієнтовану модель догляду. Комплекс може охоплювати громадські моделі активного відстеження контактних осіб, виявлення дітей з ознаками й симптомами ТБ або контакту з ТБ в межах рутинних послуг з моніторингу росту або комплексну модель інтеграції КВДХ, починаючи з хворої дитини та виявлення ознак і симптомів, що вказують на високу ймовірність ТБ.

Інтеграція може розпочатися всередині сім'ї шляхом надання членам сім'ї знань щодо розпізнавання ознак і симптомів, щоб зрозуміти важливість історії контактів, знати, коли звернутися за допомогою до медичного закладу та як мінімізувати упередження, пов'язане з ТБ. Пункти приймання пацієнтів забезпечують гарне місце для початку роботи в системі охорони здоров'я. Наприклад, протитуберкульозні служби для дітей і підлітків можуть бути інтегровані з клініками для пацієнтів, що страждають на харчові розлади, жіночими консультаціями, Розширеною програмою з імунізації, стаціонарами, дорослими протитуберкульозними й легенево-хірургічними клініками, ВІЛ- та дитячими клініками загального профілю. Протитуберкульозний догляд в ідеалі повинен бути інтегрований у загальні медичні послуги, а не обмежуватися посиленням координації між двома програмами. Однак визначення оптимального потоку пацієнтів між службами й створення міцних зв'язків між дитячими закладами охорони здоров'я та протитуберкульозними клініками залишається важливим, особливо в закладах, де послуги фізично розділено. Це має вирішальне значення для підвищення якості послуг, включно зі спостереженням за пацієнтами з ТБ під час діагностичного обстеження, а також для забезпечення точності реєстрації та звітності. На ранньому етапі можна було б розглянути пілотні програми, які за потреби слід оцінювати й коригувати, а відтак масштабувати.

До факторів, які слід урахувати під час розроблення інтегрованого підходу до лікування дитячого й підліткового ТБ, належать: наявна інфраструктура (наприклад, базова інфраструктура охорони здоров'я, потреби в розширенні або оновленні); чинна нормативна база; фінансування; вибір між оперативним дослідницьким середовищем або програмним упровадженням; питання людських ресурсів (включно з кадровими вимогами та розвитком людських ресурсів, наприклад, навички нарощування потенціалу / навчання й консультування); моніторинг та оцінка; якісне дослідження потреб громади; сприйняття (включно з поглядами на упредження); і пропозиції.

Диференційовані моделі надання послуг (ДМНП): ДМНП — це людиноорієнтований підхід, розроблений у програмі боротьби з ВІЛ, який спрощує й адаптує послуги з боротьби з ВІЛ у всьому спектрі медичної допомоги так, щоб водночас обслуговувати потреби людей, які живуть із ВІЛ та вразливі до ВІЛ, й оптимізувати наявні ресурси в системах охорони здоров'я. Принципи ДМНП можна застосовувати до профілактики, тестування, зв'язку з доглядом, початку АРТ та подальшого спостереження, а також до інтеграції догляду за ВІЛ-пацієнтами, коінфекцій і супутніх захворювань (162). Цей підхід ґрунтується на принципі, що коли сім'ї отримують можливість взаємодіяти із системою охорони здоров'я, це забезпечує можливий механізм інтеграції протитуберкульозного лікування дітей і підлітків у межах ПМД або інших програм. Приклади впровадження ДМНП для дітей і підлітків, які хворі на ТБ або ризикують на нього захворіти, наведено в Операційному керівництві ВООЗ.

Моніторинг та оцінювання

Перехід до децентралізованих, сімейно орієнтованих, інтегрованих послуг вимагає ретельного планування й регулярного моніторингу виконання плану. Для впровадження запропонованих заходів необхідно визначити й вирішити потреби в потенціалі національних протитуберкульозних програм.

Розширений збір даних щодо дитячого й підліткового ТБ потенційно потребує значної кількості додаткового часу, а збір докладних даних може бути доцільним лише в конкретних умовах операційних досліджень. Програми, зазвичай, мають реєстри для відстеження контактних осіб, реєстрації лікування й результатів, а також реєстри ПЛТ. Використання цих (бажано електронних) інструментів важливе для забезпечення комплексного управління й лікування, оскільки програми переходять до децентралізованішого та сімейно орієнтованого інтегрованого підходу. Використання інструментів слід оцінювати й удосконалювати, зокрема шляхом операційних досліджень.

Важливим буде моніторинг кількості дітей, діагностованих на різних рівнях системи охорони здоров'я, — включно із часткою дітей, у яких є бактеріологічне підтвердження, часткою дітей, у яких було встановлено клінічний діагноз, і кількістю дітей, які почали й завершили ПЛТ. Для оцінки впливу на гендерну рівність важливою буде дезагрегація даних за статтю. Оцінка якості послуг (що охоплює якість усіх етапів шляху пацієнта, від скринінгу до діагностики й лікування), а також задоволеність клієнтів також є важливими компонентами.

Прогалини у наукових дослідженнях

ГРН обговорили майбутні дослідження й виділили низку пріоритетів.

Ефективність різних форм втручання для поліпшення прихильності до лікування

- Втручання щодо лікування й догляду за пацієнтами, які найкраще підходять для конкретних популяцій.
- Втручання щодо догляду за пацієнтами, які є найефективнішими в країнах з низьким і середнім рівнями доходу.
- Аналіз ефективності витрат на різні стимули.
- Дослідження ефективності VST у країнах з низьким і середнім рівнями доходу, ураховуючи, що наявні дані надходять із країн з високим рівнем доходу.
- Типи психологічної підтримки, які є найбільш підходящими.

Моделі догляду за всіма пацієнтами з ТБ

- Оцінка ризику передання ТБ в різних умовах — тобто чи становить лікування, зосереджене на лікарняній допомозі або амбулаторіях, вищий ризик передання?
- Додаткові дослідження ефективності витрат на децентралізовану й централізовану допомогу.
- Багато програм надають децентралізовану допомогу, але дуже мало з них опублікували дані. Слід заохочувати програми публікувати — або принаймні систематично збирати — свої дані.

Моделі догляду за дітьми й підлітками з ТБ

Децентралізація протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ, а також для дітей та підлітків, які контактують із ТБ

- Економічна ефективність децентралізації/інтеграції для виявлення випадків захворювання й надання ПЛТ.
- Вплив децентралізації послуг на рівність у сфері охорони здоров'я.
- Прийнятність і доцільність децентралізованих підходів до догляду за хворими на ТБ дітьми й підлітками для виявлення випадків захворювання та надання ПЛТ.

Сімейно орієнтовані протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ, а також для дітей та підлітків, які контактують із ТБ

- Докладний опис поточних сімейно орієнтованих та інтегрованих послуг із супутніми витратами й економічною ефективністю.
- Дослідження реалізації компонентів втручань та оцінка реалізації програм у реальному світі.
- Прийнятність і доцільність сімейно орієнтованих, інтегрованих та/або децентралізованих підходів до догляду за хворими на ТБ дітьми й підлітками для виявлення випадків захворювання та надання ПЛТ в різних умовах з погляду пацієнтів із ТБ, доглядальників і надавачів послуг.
- Витрати й катастрофічні витрати.

- Оцінка економічної ефективності сімейно орієнтованих, інтегрованих та/або децентралізованих підходів з урахуванням наявних на цей момент ресурсів (примітка: деякі моделі передбачають, що ці втручання побудовано на наявних структурах, які можуть бути недоступними).
- Результати, що становлять інтерес: початок ПЛТ; кількість додатково діагностованих дітей і підлітків; затримка, утримання в лікуванні, завершення лікування, клінічні результати (як-от успішність лікування); якісні дослідження, пов'язані з упередженням, наслідками для психічного здоров'я, перервою в навчанні, рівністю.
- Оцінка результатів, що становлять інтерес, з використанням рандомізованих/нерандомізованих конструкцій і якісних конструкцій.
- Оцінка базових потреб у громаді, сприйняття громадою лікування та профілактики ТБ у дітей і підлітків.
- Дослідження щодо якості діагностики туберкульозу в дітей — вирішення як недостатньої, так і надмірної діагностики.

Список використаної літератури (Розділ 3)

1. 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/).
2. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care – 2017 update (WHO/HTM/TB/2017.05). Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550000>).
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Co-morbidities, vulnerable populations and people-centred care. Management of tuberculosis in children and adolescents, 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. Geneva: World Health Organization; 2010 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241500531>).
7. Ethics guidance for the implementation of the End TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254820>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. Lancet. 1995;345:1545–8 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91090-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91090-5)).
9. 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;93:552–7 ([https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(99\)90379-6](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(99)90379-6)).
10. 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;7:848–54 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12971668>).
11. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1:509–17 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9487448/>).
12. 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;357:664–9 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04129-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04129-5)).
13. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. Lancet. 1998;352:1340–3 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04022-7)).

14. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tattley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4:550–4 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864186>).
15. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Sci.* 2002;56:19–21 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12508627>).
16. Akkslip S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3:1061–5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599008>).
17. 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;4:409–13 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815733>).
18. Mathema B, Pande SB, Jochem K, Houston RA, Smith I, Bam DS et al. Tuberculosis treatment in nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:912–9 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605884>).
19. Ormerod LP, Horsfield N, Green RM. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988-2000. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:662–5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150476>).
20. Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:730–4 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12921148>).
21. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekharam VK et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc.* 2005;52:73–7 (<https://imsear.searo.who.int/handle/123456789/146953>).
22. Daniel OJ. Pre- and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teaching hospital experience. *Trop Doct.* 2006;36:163–5 (<https://doi.org/10.1258/00494750677978280>).
23. 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;11:762–8 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17609051>).
24. Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2007;13:664–9 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687840>).
25. Siemion-Szcześniak I. KJ. [Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2009;77:11–22 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19308905/>).
26. 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;10:121 (<https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-121>).
27. Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. *Int J Nurs Stud.* 2009;46:302–9 (<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2008.09.013>).
28. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:169 (<https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-169>).
29. Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:281–7 (<https://doi.org/10.3109/00365540903493723>).
30. 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 (<https://doi.org/10.1155/2014/937817>).

31. 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;8:1103–8 (<https://doi.org/10.1097/00002030-199408000-00010>).
32. 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:e3089 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003089>).
33. 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;120:1514–9 (<https://doi.org/10.1378/ chest.120.5.1514>).
34. Cavalcante SC, Soares EC, Pacheco AG, 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;11:544–9 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439679>).
35. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H et al. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:458–64 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141739>).
36. 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:e92131 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092131>).
37. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini SS, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *S Afr Med J*. 2014;104:362–8 (<https://doi.org/10.7196/samj.7655>).
38. 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;170:561–6 (<https://doi.org/10.1164/rccm.200401-095OC>).
39. 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;10:215–21 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499264>).
40. 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;13:232–7 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19146753/>).
41. Ollé-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of H pital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:137–41 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258507>).
42. 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:e88937 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088937>).
43. 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;7:271–9 (<https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2002.00849.x>).
44. 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;11:289–92 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352094>).
45. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37:223–31 (<https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000200013>).

46. 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;330:1179–84 (<https://doi.org/10.1056/NEJM199404283301702>).
47. 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:S86–91 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12971659>).
48. Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:800–2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182154>).
49. 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. 2010;2 (<https://kb.hsri.or.th/dspace/bitstream/handle/11228/133/hsri-journal-v2n2-sup5-p189-196.pdf>).
50. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of antituberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action.* 2013;3:230–4 (<https://doi.org/10.5588/pha.13.0043>).
51. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? Directly observed therapy. *Trop Med Int Health.* 1997;2:700–4 (<https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1997.d01-358.x>).
52. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J et al. Evaluation of efficacy of communitybased vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Health.* 2003;8:204–10 (<https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2003.00999.x>).
53. 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;8:1248–54 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15527158/>).
54. 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;9:559–65 (<https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2004.01230.x>).
55. 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;367:903–9 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68380-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68380-3)).
56. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and “compliance”: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect.* 1991;6:254–60 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1810004>).
57. 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;170:1360–6 (<https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1081OC>).
58. Soares EC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17:1581–6 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0152>).
59. 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:e63174 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063174>).
60. 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:e57719 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057719>).

61. 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;27:117–22 (<https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2012.01009.x>).
62. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest.* 1998;114:1239–43 (<https://doi.org/10.1378/chest.114.5.1239>).
63. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk AL, Barnsley J, Arenovich T, van Lettow M et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Implement Sci.* 2015;10:38 (<https://doi.org/10.1186/s13012-015-0228-y>).
64. 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:e5443 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005443>).
65. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:497–505 (<https://doi.org/10.2146/ajhp050543>).
66. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration.* 2005;72:375–80 (<https://doi.org/10.1159/000086251>).
67. 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;3:1073–80 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599010>).
68. Baral SC, Aryal Y, Bhattarai 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 (<https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-46>).
69. 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 (<https://doi.org/10.1136/bmj.b4248>).
70. 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 (<https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-154>).
71. Jahnvi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J.* 2010;51:957–62 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221502>).
72. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD006086 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006086.pub3>).
73. Álvarez Gordillo G, Alvarez Gordillo J, Dorantes Jimenez J. [Educational strategy to increase compliance with the anti-tuberculosis regimen in Chiapas, Mexico]. *Pan Am J Public Heal.* 2003;14:402–8 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/8297>).
74. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through “TB clubs” in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med.* 2003;56:2009–18 ([https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(02\)00182-x](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(02)00182-x)).
75. Dick J, Lombard C. Shared vision – a health education project designed to enhance adherence to antituberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1:181–6 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9441085/>).
76. 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;4:333–9 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10777082/>).
77. 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;5:920–5 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11605885/>).

78. 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;19:657–62 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0927>).
79. 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:S48–55 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12971654/>).
80. Maciel EL, Guidoni LM, Brioshi AP, do Prado TN, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Rev Saude Publica.* 2010;44:339–43 (<https://doi.org/10.1590/s0034-89102010000200015>).
81. 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:S92–8 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12971660/>).
82. 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:S80–5 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12971658/>).
83. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterr Health J.* 2003;9:709–17 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15748068/>).
84. Wares DF, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of eastern Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:732–40 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11495264/>).
85. Arora V, Neeta Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. *Ind. J Tub.* 2003;50:143.
86. Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:599–608 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12102299/>).
87. van den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE et al. Community vs. facilitybased directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania's Kilimanjaro Region. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:1524–9 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19919771/>).
88. Manders AJ, Banerjee A, van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FM. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:838–42 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11573895/>).
89. 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;15:90–6 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21276303/>).
90. 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;20:588–93 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0738>).
91. Wade VA, Karnon J, Elliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. *PLoS One.* 2012;7:e50155 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050155>).
92. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *J Med Assoc Thai.* 2013;96:365–73 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23539943/>).
93. 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;17:253–67 (<https://doi.org/10.1177/109019819001700303>).
94. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugishe E et al. [Community involvement in tuberculosis care in three rural health districts of Burkina Faso]. *Sante Publique.* 2009;21:485–97 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20229641/>).

95. 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;297:380–6 (<https://doi.org/10.1001/jama.297.4.380>).
96. Hsieh CJ, Lin LC, Kuo BI, Chiang CH, Su WJ, Shih JF. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs*. 2008;17:869–75 (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01924.x>).
97. 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;15:84–9 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21276302/>).
98. 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;1:23–4 (<https://doi.org/10.7309/jmtm.46>).
99. Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy SP, 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;62:103–12 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6171080/>).
100. 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;42:1444–51 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22299414/>).
101. 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;9:702–8 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15748067/>).
102. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian J Tuberc*. 1993;40:185–90
103. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care*. 1994;32:380–9 (<https://doi.org/10.1097/00005650-199404000-00006>).
104. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:313–9 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11936740/>).
105. 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:e1001876 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001876>).
106. 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;7:621 (<https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-621>).
107. 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;92:1271–9 (<https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0413>).
108. 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;105:320–6 (<https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.02.011>).
109. 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;4:345–9 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10777084/>).
110. 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;18:24–31 (<https://doi.org/10.1089/tmj.2011.0143>).

111. 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;4:34–8 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908953/>).
112. 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;17:1056–64 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23827030/>).
113. Lu H, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? *Western Pac Surveill Response J*. 2013;4:19–24 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908951/>).
114. 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;1:9 (<https://doi.org/10.1186/2049-9957-1-9>).
115. 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;35:992–7 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19918632/>).
116. 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;18:44–8 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24365551/>).
117. Tsai W-C, Kung P-T, Khan M, Campbell C, Yang W-T, Lee T-F et al. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *J Infect*. 2010;61:235–43 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20624421/>).
118. Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:96–8 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11263524/>).
119. 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;1:187 (<https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-187>).
120. 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;108:1387–96 (<https://doi.org/10.1111/add.12148>).
121. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 (WHO/HTM/TB/2015.19). Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://www.who.int/tb/strategy/en/>).
122. 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;40:133–42 (<https://doi.org/10.1183/09031936.00169411>).
123. 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;359:1980–9 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08830-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08830-X)).
124. 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:e352 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030352>).
125. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics*. 2012;30:63–80 (<https://doi.org/10.2165/11595340-000000000-00000>).
126. Chan P-C, Huang S-H, Yu M-C, Lee S-W, Huang Y-W, Chien S-T et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients – a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8:e57719 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057719>).

127. Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:441–8 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24670700/>).
128. Gler MT, Podewils LJ, 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;16:955–60 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22584124/>).
129. 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;19:163–71 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574914/>).
130. Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. *Trop Med Int Health.* 2016;21:176–82 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610176/>).
131. 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;19:172–8 (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4447891/>).
132. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. *Chest.* 2001;120:343–8 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11502627/>).
133. 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;95:584–93 (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5537756/>).
134. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households (WHO/HTM/TB/2009.419). Geneva: World Health Organization; 2009 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44148/9789241598323_eng.pdf).
135. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths (WHO/HTM/TB/2013.12). Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241506137>).
136. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275422/9789241514798-eng.pdf>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
137. Public–private mix for TB prevention and care: a roadmap (WHO/CDS/TB/2018.32). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/333885/WHO-CDS-TB-2018.32-eng.pdf>).
138. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – care and support during tuberculosis treatment Geneva: World Health Organization; 2022.
139. Talukder K, Salim MA, Jerin I, Sharmin F, Talukder MQ, Marais BJ et al. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:70–5 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0060>).
140. Khan AJ, Khawaja S, Khan FS, Qazi F, Lotia I, Habib A et al. Engaging the private sector to increase tuberculosis case detection: an impact evaluation study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:608–16 ([https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70116-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70116-0)).
141. Malik AA, Amanullah F, Codlin AJ, Siddiqui S, Jaswal M, Ahmed JF et al. Improving childhood tuberculosis detection and treatment through facility-based screening in rural Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22:851–7 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0736>).
142. Zawedde-Muyanja S, Nakanwagi A, Dongo JP, Sekadde MP, Nyinoburyo R, Ssentongo G et al. Decentralisation of child tuberculosis services increases case finding and uptake of preventive therapy in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22:1314–21 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0025>).

143. Maha A, Majumdar SS, Main S, Phillip W, Witari K, Schulz J et al. The effects of decentralisation of tuberculosis services in the East New Britain Province, Papua New Guinea. *Public Health Action*. 2019;9:S43–s9 (<https://doi.org/10.5588/pha.18.0070>).
144. Islam Z, Sanin KI, Ahmed T. Improving case detection of tuberculosis among children in Bangladesh: lessons learned through an implementation research. *BMC Public Health*. 2017;17:131 (<https://doi.org/10.1186/s12889-017-4062-9>).
145. Catalyzing Pediatric TB Innovation (CaP-TB) project. Unpublished data. 2021.
146. Oshi DC, Chukwu JN, Nwafor CC, Meka AO, Madichie NO, Ogbudebe CL et al. Does intensified case finding increase tuberculosis case notification among children in resource-poor settings? A report from Nigeria. *Int J Mycobacteriol*. 2016;5:44–50 (<https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.10.007>).
147. Joshi B, Chinnakali P, Shrestha A, Das M, Kumar AM, Pant R et al. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal. *Public Health Action*. 2015;5:93–8 (<https://doi.org/10.5588/pha.15.0004>).
148. Hanrahan CF, Nonyane BAS, Mmolawa L, West NS, Siwelana T, Lebina L et al. Contact tracing versus facility-based screening for active TB case finding in rural South Africa: A pragmatic cluster-randomized trial (Kharitode TB). *PLoS Med*. 2019;16:e1002796 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002796>).
149. Moyo S, Verver S, Hawkridge A, Geiter L, Hatherill M, Workman L et al. Tuberculosis case finding for vaccine trials in young children in high-incidence settings: a randomised trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:185–91 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0348>).
150. Davis JL, Turimumahoro P, Meyer AJ, Ayakaka I, Ochom E, Ggita J et al. Home-based tuberculosis contact investigation in Uganda: a household randomised trial. *ERJ Open Res*. 2019;5 (<https://doi.org/10.1183/23120541.00112-2019>).
151. Fatima R, Qadeer E, Yaqoob A, Haq Mu, Majumdar SS, Shewade HD et al. Extending ‘contact tracing’ into the community within a 50-metre radius of an index tuberculosis patient using Xpert MTB/RIF in urban, Pakistan: did it increase case detection. *PLoS One*. 2016;11:e0165813 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165813>).
152. Reddy KK, Ananthakrishnan R, Jacob AG, Das M, Isaakidis P, Kumar AMV. Intensified tuberculosis case finding amongst vulnerable communities in southern India. *Public health action*. 2015;5:246–8 (<https://doi.org/10.5588/pha.15.0048>).
153. Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7:S501–9 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14677844/>).
154. Sachdeva KS, Raizada N, Sreenivas A, van't Hoog AH, van den Hof S, Dewan PK et al. Use of Xpert MTB/RIF in decentralized public health settings and its effect on pulmonary TB and DR-TB case finding in India. *PLoS One*. 2015;10:e0126065 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126065>).
155. Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Gomani P, Graham SM, Bakali E et al. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7:1033–9 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14598961/>).
156. Ketema L, Dememew ZG, Assefa D, Gudina T, Kassa A, Letta T et al. Evaluating the integration of tuberculosis screening and contact investigation in tuberculosis clinics in Ethiopia: A mixed method study. *PLoS One*. 2020;15:e0241977 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241977>).
157. Miyano S, Dube C, Kayama N, Ishikawa N, Nozaki I, Syakantu G. Association between tuberculosis treatment outcomes and the mobile antiretroviral therapy programme in Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:540–5 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0432>).

158. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E et al. A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. *Bull World Health Organ.* 2017;95:270–80 (<https://doi.org/10.2471/BLT.16.170167>).
159. Rocha C, Montoya R, Zevallos K, Curatola A, Ynga W, Franco J et al. The Innovative Socio-economic Interventions Against Tuberculosis (ISIAT) project: an operational assessment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15 Suppl 2:50–7 (<https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0447>).
160. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management (WHO/CDS/TB/2018.4). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>).
161. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
162. Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240023581>). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Додаток 1. Перелік рекомендацій

Примітки:

- a. *Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд* включає нові рекомендації, розроблені у 2024-25 роках, та всі чинні рекомендації, які були опубліковані раніше.
- b. Рекомендації щодо застосування бедаквіліну та деламаніду в дітей віком до 3 та 6 років були додані зі *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5. Ведення туберкульозу в дітей та підлітків*.
- c. Рекомендації щодо лікування чутливого ТБ згруповані в модулі 1 *Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд*.
- d. Рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ згруповані в модулі 2 *Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд*.
- e. Рекомендації щодо лікування та підтримки в разі ТБ згруповані модулі 3 *Зведена настанова ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд*.

Додаток 1.1. Резюме змін до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо лікування чутливого ТБ (Ч-ТБ) між 2010 роками та оновленням і зведенням у 2025 році

Лікування Ч-ТБ за 6-місячною схемою			
Лікування туберкульозу, настанова для національних програм, четверте видання, 2010 р. (1)	Настанова з лікування чутливого туберкульозу та догляду за хворими. 2017 (2)	Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 4: Лікування – Лікування чутливого туберкульозу. 2022	Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу, Модуль 4: Лікування та догляд. 2025
(Рекомендація 1.1) Нові хворі на ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR (<i>Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів</i>)	Залишилася чинною	Рекомендація скопійована без змін у цю зведену настанову й виглядає так само, як у настанові за 2010 рік. Рекомендація 1	Рекомендація 1.1 Нові хворі на ТБ легень повинні отримувати рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR (<i>Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів</i>)
(Рекомендація 1.2) Схема лікування 2HRZE/6HE має бути поступово скасована. (<i>Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів</i>)	Залишилася чинною	Втратила актуальність. Схема 2HRZE/6HE не рекомендується з 2010 року, тому її застосування було припинено.	

Лікування Ч-ТБ за 6-місячною схемою

(Рекомендація 2.1)

Скрізь, де це можливо, оптимальна частота дозування для нових хворих із ТБ легень становить щодня протягом усього курсу терапії *(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)*

Залишилася чинною

Рекомендація скопійована без змін у цю зведену настанову й виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.
Рекомендація 2

Рекомендація 2.1
Скрізь, де це можливо, оптимальна частота дозування для нових хворих із ТБ легень становить щодня протягом усього курсу терапії *(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)*

(Рекомендація 2.1A)

Нові пацієнти з ТБ легень можуть під час інтенсивної фази отримувати лікування за щоденною схемою, після якої має йти фаза продовження за схемою тричі на тиждень [2HRZE/4(HR)₃], за умови, що кожна доза приймається під безпосереднім наглядом
(Умовна рекомендація, висока або помірна якість доказів)

ОНОВЛЕНО (Рекомендація 1.3)
У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час підтримувальної фази, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*.

Рекомендація скопійована без змін у цю зведену настанову й виглядає так само, як у переглянутій настанові за 2017 рік. Ця рекомендація доповнює рекомендацію 2
Рекомендація 3

Рекомендація 1.3
У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*.

(Рекомендація 2.1B)

Дозування тричі на тиждень протягом всієї терапії [2(HRZE)₃/4(HR)₃] може використовуватися як інша альтернатива щоденній схемі за умови, що кожна доза приймається під безпосереднім наглядом, і пацієнт НЕ живе з ВІЛ й НЕ живе в регіоні з високим рівнем поширення ВІЛ
(Умовна рекомендація, висока або помірна вірогідність доказів)

Лікування Ч-ТБ за 6-місячною схемою

Відсутня рекомендація.

НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ (Рекомендація 1.2)
Для лікування пацієнтів із чутливим ТБ рекомендується використовувати комбінації фіксованих доз (КФД) у формі таблеток замість окремих лікарських форм. *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

Рекомендація скопійована без змін у цю зведену настанову й виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.
Рекомендація 4

Рекомендація 1.4.
Для лікування пацієнтів із чутливим ТБ рекомендується використовувати КФД у формі таблеток замість окремих лікарських форм. *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*

(Рекомендація 2.2)
Нові пацієнти з ТБ не повинні отримувати дозування двічі на тиждень протягом повного курсу лікування, за винятком випадків, коли це робиться в контексті офіційного дослідження
(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

Залишилася чинною

Втратила актуальність
Усе лікування Ч-ТБ має прийматися щодня, як зазначено в рекомендаціях 2 та 3.

(Рекомендація 3)
У популяціях з відомим або підозрюваним високим рівнем стійкості до ізоніазиду нові хворі на ТБ можуть отримувати схему HRE як терапію на фазі продовження, що є прийнятною альтернативою HR

(Умовна рекомендація, недостатньо доказів, ґрунтується на думці експертів)

Залишилася чинною

Втратила актуальність
Нова політика лікування ізоніазид-стійкого ТБ у зведеній настанові щодо лікування ЛС-ТБ за 2020 рік. (3)

Лікування Ч-ТБ за 6-місячною схемою

(Рекомендація 5.1)

Для хворих на ТБ легень з позитивним результатом мікроскопії мазка, які отримують лікування препаратами першого ряду, мікроскопія мазка мокротиння може бути виконана після завершення інтенсивної фази лікування. *(Умовна рекомендація, висока або помірна вірогідність доказів)*

Залишилася чинною

Втратила актуальність

Рекомендація ґрунтувалася на доказах, одержаних у дослідженнях з використанням 6-місячних схем.

Бактеріологічний моніторинг лікування Ч-ТБ включений до операційного керівництва ВООЗ.

(Рекомендація 5.2)

У нових пацієнтів, якщо зразок, отриманий наприкінці інтенсивної фази (2-й місяць), дає позитивний результат мікроскопії мазка, мікроскопію мазка мокротиння оптимально проводити наприкінці 3-го місяця. *(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)*

Залишилася чинною

Втратила актуальність

Рекомендація ґрунтувалася на доказах, одержаних у дослідженнях з використанням 6-місячних схем.

Бактеріологічний моніторинг лікування Ч-ТБ включений до операційного керівництва ВООЗ.

(Рекомендація 5.3)

У нових пацієнтів, якщо зразок, отриманий наприкінці 3-го місяця, дає позитивний результат мікроскопії мазка, треба провести посів мокротиння та визначення медикаментозної чутливості (ТМЧ). *(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)*

Залишилася чинною

Втратила актуальність

Молекулярні експрес-тести рекомендуються для використання як початкові аналізи на ТБ та стійкість до рифампіцину в людей із симптомами ТБ, без ТБ або з ТБ в попередньому анамнезі.

Бактеріологічний моніторинг лікування Ч-ТБ включений до операційного керівництва ВООЗ.

Лікування Ч-ТБ за 6-місячною схемою

(Рекомендація 5.4)
чинною

Залишилася

У пацієнтів, які раніше отримували лікування, якщо зразок, отриманий наприкінці інтенсивної фази (3-й місяць), дає позитивний результат мікроскопії мазка, потрібно провести посів мокротиння та тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ).
(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

Втратила актуальність
Молекулярні експрес-тести
рекомендуються для
використання як початкові
аналізи на ТБ та стійкість до
рифампіцину в людей із
симптомами ТБ, без ТБ або з ТБ
в попередньому анамнезі.
Бактеріологічний моніторинг
лікування Ч-ТБ включений до
операційного керівництва
ВООЗ.

(Рекомендація 6)
чинною

Залишилася

У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин і протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, **продовження інтенсивної фази не рекомендується** (Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

Рекомендація скопійована без
змін у цю зведену настанову й
виглядає так само, як у
настанові за 2010 рік. Вона
залишається чинною для 6-
місячних схем через докази,
використані для огляду.
Продовження 4-місячних схем
не є складовою відповідних
рекомендацій **Рекомендація 5**

Рекомендація 1.5.

У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин і протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується

(Настійна рекомендація,
висока вірогідність доказів)

Лікування Ч-ТБ за 6-місячною схемою

(Рекомендація 7.1)

Залишилася чинною

На початку лікування або до нього від усіх раніше лікованих хворих на ТБ повинні бути отримані зразки для посіву та тестування медикаментозної чутливості. Потрібно провести тестування медикаментозної чутливості принаймні до ізоніазиду та рифампіцину (ґрунтується на висновку експертів).

Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.

(Рекомендація 7.2)

Залишилася чинною

В регіонах, де є можливість провести молекулярне експрес-тестування медикаментозної чутливості, результати повинні визначати обрання схеми лікування (ґрунтується на висновку експертів).

Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.

(Рекомендація 7.3.1)

Залишилася чинною

В регіонах, де у звичайному режимі немає можливості провести молекулярне експрес-тестування медикаментозної чутливості для ведення хворих на ТБ, лікування яких виявилось неефективним, або інших груп пацієнтів з високою ймовірністю МЛС-ТБ, треба починати з емпіричної схеми лікування МЛС-ТБ (ґрунтується на висновку експертів).

Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.

Лікування Ч-ТБ за 6-місячною схемою

(Рекомендація 7.3.2)

В регіонах, де у звичайному режимі немає можливості провести молекулярне експрес-тестування медикаментозної чутливості ведення хворих на ТБ, які повернулися після неефективності або рецидиву після першого курсу лікування, можна застосовувати схему повторного лікування, що містить препарати першого ряду 2HRZES/1HRZE/5HRE, якщо статистика конкретної країни показує низький або середній рівень МЛС-ТБ в цих пацієнтів або якщо такі дані відсутні (ґрунтується на висновку експертів).

ПЕРЕГЛЯНУТО

(Рекомендація 1.7) Пацієнтам, яким потрібне повторне протитуберкульозне лікування, не треба більше призначати схеми категорії II, й треба проводити тестування медикаментозної чутливості, результати якого варто використовувати для обрання схеми лікування.

(Правило належної практики)

Правило належної практики від 2017 року включене до операційного керівництва

(Рекомендація 7.4)

В регіонах, де у звичайному режимі ще немає можливості провести молекулярне експрес-тестування медикаментозної чутливості ведення хворих на ТБ, емпіричні схеми потрібно продовжувати протягом усього курсу лікування (ґрунтується на думці експертів).

Залишилася чинною

Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.

(Рекомендація 7.5)

Національні програми з боротьби з ТБ повинні отримувати та використовувати національні дані щодо лікарської стійкості, неефективності лікування, рецидивів та втрату контактів для подальшого спостереження за групами пацієнтів для визначення рівнів МЛС-ТБ (ґрунтується на думці експертів).

Залишилася чинною

Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.

Лікування Ч-ТБ за 4-місячними схемами

Відсутня рекомендація.

НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ (Рекомендація 1.1) У пацієнтів з чутливим ТБ легень не треба використовувати 4-місячні схеми, що містять фторхінолони, й рекомендованою залишається 6-місячна схема 2HRZE/4HR на основі рифампіцину. *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

Відсутня рекомендація.

Відсутня рекомендація.

ПЕРЕГЛЯНУТІ ТА НОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Люди віком 12 років і старше з чутливим ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду
(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

Рекомендація 6

НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ

У дітей та підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф-ТБ) треба використовувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR)
(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

Рекомендація 7

Рекомендація 2.1

Люди віком 12 років і старше з чутливим ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду
(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

Рекомендація 2.2

У дітей та підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф-ТБ) треба використовувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR) *(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

Лікування Ч-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які

живуть із ВІЛ

Втратила актуальність

Втратила актуальність

Для всіх схем лікування ТБ частота дозування є однаковою.

(Рекомендація 4.1)

Хворі на ТБ з відомим позитивним ВІЛ-статусом і всі хворі на ТБ, які проживають в регіонах високої поширеності ВІЛ, повинні отримувати протитуберкульозне лікування за щоденної схемою принаймні під час інтенсивної фази

(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

(Рекомендація 4.2)

Для фази продовження для цих пацієнтів оптимальна частота дозування — щодня.

(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

(Рекомендація 4.3)

Якщо фаза продовження за щоденної схемою не можлива для цих пацієнтів, прийнятною альтернативою протягом фази продовження є прийом тричі на тиждень.

(Умовна рекомендація, висока або помірна якість доказів)

Політика ВООЗ щодо спільної діяльності щодо боротьби з ТБ/ВІЛ: настанова для національних програм та інших зацікавлених сторін.

2012 (4)

Лікування Ч-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ.

Залишилася чинною

(Рекомендація В1.3)

Хворі на ТБ з відомим позитивним ВІЛ-статусом і хворі на ТБ, які проживають в регіонах високої поширеності ВІЛ, повинні отримувати принаймні 6 місяців схеми лікування, що містить рифампіцин. *(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)*

Оптимальна частота дозування під час інтенсивної фази та фази продовження — щодня.

(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

(Рекомендація 4.4)

Рекомендується, щоб **хворі на ТБ, які живуть з ВІЛ**, отримували принаймні таку саму тривалість лікування ТБ, що і на ВІЛ-негативні хворі на ТБ

(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

Залишилася чинною

Втратила актуальність

4-місячні схеми лікування Ч-ТБ не поступаються 6-місячним схемам лікування хворих на ТБ, які живуть з ВІЛ.

Для всіх схем лікування ТБ частота дозування є однаковою.

Рекомендація скопійована без змін у цю зведену настанову й виглядає так само, як у настанові за 2012 рік.

Рекомендація 8

Рекомендація 3.1

Рекомендується, щоб хворі на ТБ, які живуть з ВІЛ, отримували принаймні таку саму тривалість лікування ТБ, що і на ВІЛ-негативні хворі на ТБ *(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)*

Лікування Ч-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ.

Відсутня рекомендація.

НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ

(рекомендація 1.5) У пацієнтів з чутливим ТБ легень, які живуть з ВІЛ та отримують антиретровірусну терапію під час лікування ТБ, рекомендується 6-місячна стандартна схема лікування замість розширеного лікування протягом 8 місяців або довше.
(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Втратила актуальність
Тривалість рекомендованих схем лікування Ч-ТБ не перевищує 6 місяців.
4-місячні схеми лікування Ч-ТБ не поступаються 6-місячним схемам лікування хворих на ТБ, які живуть з ВІЛ.

Зведена настанова щодо застосування антиретровірусних препаратів, 2016 р. (5)

Антиретровірусні препарати проти ВІЛ потрібно призначати всім хворим на ТБ, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4.
(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

Спочатку треба розпочати лікування ТБ, а потім якнайшвидше протягом перших 8 тижнів лікування розпочати АРТ.
(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

ВІЛ-позитивним пацієнтами з виразною імуносупресією (наприклад, кількість клітин CD4 менш ніж 50 клітин/мм³) треба призначити АРТ протягом перших 2 тижнів після початку лікування ТБ (на основі думки експертів)

(Рекомендація 1.4.1)

АРТ треба призначати всім хворим на ТБ, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4 (Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

(Рекомендація 1.4.2)

Спочатку треба розпочати лікування ТБ, а потім якнайшвидше протягом перших 8 тижнів лікування розпочати АРТ.
(Настійна рекомендація, висока вірогідність доказів)

ВІЛ-позитивним пацієнтами з виразною імуносупресією (наприклад, кількість клітин CD4 менш ніж 50 клітин/мм³) треба призначити АРТ протягом перших 2 тижнів після початку лікування ТБ

ПЕРЕГЛЯНУТО. Рекомендація скопійована без змін із Зведеної настанови з профілактики, тестування, лікування, надання послуг та моніторингу ВІЛ: рекомендації для підходу громадського здоров'я, 2021 р. У людей, які живуть із ВІЛ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4.

Дорослі та підлітки (Настійна рекомендація, вірогідність доказів від низької до помірної);

Діти та немовлята (Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів). (6)

Рекомендація 9

Рекомендація 3.2

У людей, які живуть із ВІЛ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4.^a

Дорослі та підлітки (Настійна рекомендація, вірогідність доказів від низької до помірної);

Діти та немовлята (Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Застосування ад'ювантних кортикостероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту

Відсутня рекомендація.

НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ (Рекомендація 1.6.1) У пацієнтів з **туберкульозним менінгітом** треба використовувати початкову ад'ювантну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном, поступово знижуючи дозу протягом 6-8 тижнів (*Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів*)

Рекомендація скопійована без змін у цю зведену настанову й виглядає так само, як у настанові за 2017 рік.
Рекомендація 10

Рекомендація 4.1
У пацієнтів з туберкульозним менінгітом треба використовувати початкову ад'ювантну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном, поступово знижуючи дозу протягом 6-8 тижнів.
(*Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів*)

Відсутня рекомендація.

НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ (Рекомендація 1.6.2) У пацієнтів із **туберкульозним перикардитом** може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів*)

Рекомендація скопійована без змін у цю зведену настанову й виглядає так само, як у настанові за 2017 рік.
Рекомендація 11

Рекомендація 4.2
У пацієнтів із туберкульозним перикардитом може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами (*Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів*)

**Настанова для національних програм з боротьби з туберкульозом щодо ведення туберкульозу в дітей.
2014 року (8).**

Рекомендації, які не є актуальними та є чинними, на додаток до всіх інших рекомендацій, що стосуються дітей і підлітків, представлені в настанови з лікування ТБ в дітей, опублікованих у модулі з ведення туберкульозу в дітей та підлітків цієї серії зведених настанов.

(Рекомендація 8)
Нижченаведені дози протитуберкульозних препаратів потрібно використовувати щодня для лікування ТБ в дітей: Ізоніазид (H) 10 мг/кг (діапазон 7-15 мг/кг);
максимальна доза 300 мг/добу
Рифампіцин (R) 15 мг/кг (діапазон 10-20 мг/кг);
максимальна доза 600 мг/добу
Піразинамід (Z) 35 мг/кг (діапазон 30-40 мг/кг)
Етамбутол (E) 20 мг/кг (діапазон 15-25 мг/кг)
(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

(Рекомендація 9)
Діти з підозрою або підтвердженням ТБ легень або ТБ периферичним лімфаденітом, які проживають в умовах з низькою поширеністю ВІЛ та/або низькою поширеністю стійкості до ізоніазиду, а також діти, не інфіковані ВІЛ, можуть отримувати лікування за трикомпонентною схемою (HR) протягом 2 місяців з подальшою двокомпонентною (HR) схемою протягом 4 місяців у дозах, зазначених у Рекомендації 8
(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

(Рекомендація 10)

Діти з підозрою або підтвердженим туберкульозом легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом та/або діти з запущеним захворюванням легень, які проживають в умовах високої поширеності ВІЛ та/або високої поширеності стійкості до ізоніазиду, повинні отримувати чотирикомпонентну схему протягом 2 місяців з подальшою двокомпонентною схемою (HR) протягом 4 місяців у дозах, зазначених у Рекомендації 8.

(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

(Рекомендація 11)

Немовлята віком 0-3 місяців з підозрою або підтвердженим ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом повинні бути негайно проліковані стандартними схемами лікування, як описано в рекомендаціях 9 або 10. Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення щодо корекції дози повинен приймати лікар, який має досвід лікування ТБ в дітей.

(Настійна рекомендація, низька якість доказів)

Лікування ТБ в дітей та підлітків

(Рекомендація 12)

Під час підтримувальної фази можна розглянути схеми лікування тричі на тиждень для дітей, про яких відомо, що вони не є ВІЛ-інфікованими й живуть в умовах, де належно здійснюється «безпосередній нагляд медичних працівників за прийомом протитуберкульозних препаратів» (ДОТ).

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів на користь застосування уривчастого лікування в дітей у певних умовах)

(Рекомендація 13)

Стрептоміцин не потрібно використовувати в схемах лікування першого ряду в дітей із ТБ легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом.

(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)

(Рекомендація 14)

Дітей з підозрою або підтвердженим ТБ менінгітом і дітей з підозрою або підтвердженим кістково-суглобовим ТБ потрібно лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім за двокомпонентною схемою (HR) протягом 10 місяців; загальна тривалість лікування — 12 місяців. Дози, рекомендовані на лікування туберкульозного менінгіту, такі самі, що й для лікування ТБ легень.

(Настійна рекомендація, низька якість доказів)

Додаток 1.2. Резюме змін до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкого ТБ (МЛС/Риф-ТБ) між 2019 роком та оновленням і зведенням у 2025 році

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Не включено до керівництва 2019 року	Розділ 4: Схема бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL) в разі МЛС-ТБ з додатковою стійкістю до фторхінолонів	Розділ 1: 6-місячна схема лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом та моксифлоксацином (BPaLM)	Рекомендація 1.1: 6-місячна схема лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом та моксифлоксацином (BPaLM)
Не включено до настанови 2019 року	4.1 Схема лікування тривалістю 6-9 місяців, що містить бедаквілін, претоманід та лінезолід (BPaL), може застосовуватися в умовах оперативного дослідження у пацієнтів із ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ), хворих на ТБ, стійкий до фторхінолонів, що не зазнали попереднього впливу бедаквіліну та лінезоліду або зазнали впливу не більше 2 тижнів. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту) (Нова рекомендація)	1.1 ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину (BPaLM), а не 9-місячну чи тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) Нова рекомендація, що замінює рекомендацію 4.1 в оновленні 2020 р.	1.1 ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину (BPaLM), а не 9-місячну чи тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (без змін)

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Не включено	Не включено	Не включено	Рекомендація 1,2: 6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfxC)
Не включено	Не включено	Не включено	1.2 ВООЗ рекомендує використовувати 6-місячну схему лікування, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід (600 мг), левофлоксацин і клофазимін (BDLLfxC) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Нова рекомендація)

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Розділ 4: Використання стандартизованих коротших схем лікування МЛС-ТБ	Розділ 2: Коротша, цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, для лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-стійкою	Розділ 2: 9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ	Рекомендація 2,1: 9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ
У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, яких раніше не лікували більше 1 місяця лікарськими засобами другого ряду, що застосовувались у коротшій схемі лікування МЛС-ТБ, або у яких була виключена стійкість до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, коротша схема лікування МЛС-ТБ протягом 9-12 місяців може застосовуватися замість довших схем. (Умовна рекомендація, низька вірогідність оцінок ефекту)	2.1 У відповідних пацієнтів з підтвердженням ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які не отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, що включені до цієї схеми, довше ніж 1 місяць, і в котрих була виключена стійкість до фторхінолонів, рекомендується коротша цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, тривалістю 9-12 місяців. (Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних) (Оновлена рекомендація)	2.1 ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Нова рекомендація, що замінює 2.1 у оновленні 2020 р.)	2.1 ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (без змін)
Не включено	Не включено	Не включено	Рекомендація 2,2: Модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Не включено	Не включено	Не включено	2.2 ВООЗ пропонує використовувати 9-місячні цілковито пероральні схеми (BLMZ, BLLfxCZ and BDLLfxZ), а не нині рекомендовані триваліші (>18 місяців) схеми, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем рекомендується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ — замість BDLLfxZ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Нова рекомендація) 2.3 ВООЗ рекомендує не застосовувати 9-місячні схеми DCLLfxZ або DCMZ порівняно з нині рекомендованими тривалішими (>18 місяців) схемами у пацієнтів з МЛС-ТБ/Риф-ТБ, чутливим до фторхінолонів. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Нова рекомендація)

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Розділ 2: Склад триваліших схем для лікування МЛС-ТБ	Розділ 3: Триваліші схеми для лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-стійкого ТБ	Розділ 3: Триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ	3. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням довгих схем Рекомендації 3.1–3.17
Для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, й що принаймні три препарати залишилися, якщо застосування бедаквіліну припинено. ⁷⁸ Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена тільки з препаратів групи А чи В, препарати групи С додаються для її укомплектування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i>	3.1 У пацієнтів з ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилися, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена тільки з препаратів групи А чи В, препарати групи С додаються для її укомплектування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i> (Заміна слова «після» на «якщо» з посиланням на припинення бедаквіліну)	3.1 У пацієнтів з ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилися, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена тільки з препаратів групи А чи В, препарати групи С додаються для її укомплектування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)	3.1 У пацієнтів з ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилися, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена тільки з препаратів групи А чи В, препарати групи С додаються для її укомплектування. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)

⁷⁸ 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 у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i>	3.2 Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i> (Без змін)	3.2 Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)	3.2 Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)
Левовфлоксацин або моксифлоксацин потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінках ефекту)</i>	3.3 Левовфлоксацин або моксифлоксацин не повинні включатись до лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у триваліших схемах. <i>(Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінках ефекту)</i> (Без змін)	3.3 Левовфлоксацин або моксифлоксацин не повинні включатись до лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у триваліших схемах. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> (Без змін)	3.3 Левовфлоксацин або моксифлоксацин не повинні включатись до лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у триваліших схемах. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> (Без змін)

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 18 років і старше. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок ефекту)</i> Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i>	3.4 Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 18 років і старше. <i>(Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінках ефекту)</i> Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i> <i>(Без змін)</i>	3.4 Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 18 років і старше. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i> Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i> У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> <i>(Нова та додаткова рекомендація)</i>	3.4 Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 18 років і старше. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i> Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i> У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i>
Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінках ефекту)</i>	3.5 Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Сильна рекомендація, помірна впевненість в оцінках ефекту)</i> <i>(Без змін)</i>	3.5 Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i>	3.5 Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i>

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)	3.6 Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту) (Без змін)	3.6 Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)	3.6 Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)
Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)	3.7 Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту) (Без змін)	3.7 Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)	3.7 Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)
Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. (Умовна рекомендація, помірна визначеність в оцінці ефекту)	3.8 Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. (Умовна рекомендація, помірна визначеність в оцінці ефекту) (Без змін)	3.8 Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. (Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів) (Без змін) У дітей із МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років деламанід можна застосовувати в складі триваліших схем лікування. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Нова та додаткова рекомендація)	3.8 Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. (Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів) (Без змін) У дітей із МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років деламанід можна застосовувати в складі триваліших схем лікування. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)	3.9 Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту) (Без змін)	3.9 Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)	3.9 Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)
Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)	3.10 Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)⁷⁹ (Без змін)	3.10 Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)¹ (Без змін)	3.10 Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)¹ (Без змін)
Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)	3.11 Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту) (Без змін)	3.11 Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)	3.11 Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)

⁷⁹ Іміпенем-циластатин та меропенем застосовують із клавулановою кислотою, яка доступна лише у препаратах, поєднаних із амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом, тому його не слід застосовувати без іміпенему-циластатину та меропенему.

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. (Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)	3.12 Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. (Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність оцінок ефекту) (Без змін)	3.12 Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. (Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)	3.12 Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. (Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)
Парааміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. (Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)	3.13 Парааміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. (Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність оцінок ефекту) (Без змін)	3.13 Парааміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. (Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)	3.13 Парааміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. (Умовна рекомендація проти використання, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Клавуланову кислоту заборонено включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність оцінок ефекту)</i> ⁸⁰	3.14 Клавуланову кислоту заборонено включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність оцінок ефекту)</i> ¹ <i>(Без змін)</i>	3.14 Клавуланову кислоту заборонено включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність доказів)</i> ⁸⁰ <i>(Без змін)</i>	3.14 Клавуланову кислоту заборонено включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. <i>(Настійна рекомендація проти використання, низька вірогідність доказів)</i> ¹ <i>(Без змін)</i>
Розділ 3: Тривалість триваліших схем для лікування МЛС-ТБ	Розділ 3: Триваліші схеми для лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-стійкого ТБ	Розділ 3: Триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ	3. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням довгих схем Рекомендації 3.1–3.17
У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість лікування 18-20 місяців; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i>	3.15 У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість лікування 18-20 місяців; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i> <i>(без змін у формулюванні, але з об'єднанням розділу під назвою: Розділ 3: Рекомендації щодо використання триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-стійкого ТБ)</i>	3.15 У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість лікування 18-20 місяців; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i>	3.15 У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість лікування 18-20 місяців; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i>

⁸⁰ Іміпенем-циластатин та меропенем вводять із клавулановою кислотою, яка доступна лише у рецептурах, поєднаних з амоксициліном (амоксицилін-клавуланова кислота). Клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним засобом, і його не потрібно застосовувати без іміпенему-циластатину або меропенему.

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i>	3.16 Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i> <i>(без змін у формулюванні, але з об'єднанням розділу під назвою: Розділ 3: Рекомендації щодо використання триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-стійкого ТБ)</i>	3.16 Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)</i>	3.16 Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)</i>
Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i>	3.17 Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i> <i>(без значних змін у формулюванні, але з об'єднанням розділу під назвою: Розділ 2.2: Рекомендації щодо використання триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-стійкого ТБ)</i>	3.17 Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)</i>	3.17 Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Без змін)</i>

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Розділ 1: Схеми лікування ізоніазид-стійкого туберкульозу	Розділ 1: Схема лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого туберкульозу	Розділ 4: Схема лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого туберкульозу	4. Лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого туберкульозу
У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом (Нрез-ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i>	1.1 У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом (Нрез-ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i> <i>(Без змін)</i>	4.1 У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом (Нрез-ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i>	4.1 У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом (Нрез-ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)
У хворих з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом не рекомендується додавати до схеми лікування стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i>	1.2. У хворих з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом не рекомендується додавати до схеми лікування стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність оцінок ефекту)</i> <i>(Без змін)</i>	4.2. У хворих з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом не рекомендується додавати до схеми лікування стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> <i>(Без змін)</i>	4.2. У хворих з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом не рекомендується додавати до схеми лікування стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Розділ 5: Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МЛС-ТБ із використанням посіву мазка	Розділ 5: Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МЛС-ТБ із використанням посіву мазка	Розділ 5: Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МЛС/Риф-ТБ із використанням посіву мазка	5. Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування МЛС/Риф-ТБ із використанням посіву мазка
У хворих на МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на додаток до мікроскопії мазка мокротиння для контролю відповіді на лікування. Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок точності тесту)</i>	5.1. У хворих на ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на додаток до мікроскопії мазка мокротиння для контролю відповіді на лікування. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок точності тесту)</i> Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць. <i>(Без змін)</i>	5.1. У хворих на ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на додаток до мікроскопії мазка мокротиння для контролю відповіді на лікування. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок точності тесту)</i> Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць. <i>(Без змін)</i>	5.1. У хворих на ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійкий ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на додаток до мікроскопії мазка мокротиння для контролю відповіді на лікування. <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність оцінок точності тесту)</i> Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць. <i>(Без змін)</i>

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Розділ 6: Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують схеми лікування туберкульозу другого	Розділ 6: Початок антиретровірусної терапії у пацієнтів, що отримують схеми лікування туберкульозу другого	Розділ 6: Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ	6. Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ
Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та ЛС-ТБ, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. <i>(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)</i>	6.1. Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. <i>(Настійна рекомендація, дуже низька якість доказів)</i> (Без змін)	6.1. Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. <i>(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)	6.1. Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. <i>(Настійна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)
Розділ 7: Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС-ТБ	Розділ 7: Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС-ТБ	Розділ 7: Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС/Риф-ТБ	7. Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС/Риф-ТБ
У пацієнтів із Риф-ТБ або МЛС-ТБ може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i>	7.1. У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)	7.1. У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)	7.1. У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i> (Без змін)

Рекомендації у оновленні 2019 року	Рекомендації у оновленні 2020 року	Рекомендації у оновленні 2022 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Не включено	Не включено	Не включено	8. Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ
Не включено	Не включено	Не включено	8.1 У пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС ВООЗ рекомендує одночасно призначати лікування ВГС та ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів) (Нова рекомендація)
Розділ 8: Лікування та догляд за пацієнтами із МЛС/Риф-ТБ	Розділ 8: Лікування та догляд за пацієнтами із МЛС/Риф-ТБ	Подано в окремому підмодулі — Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4. Лікування — Догляд і підтримка при туберкульозі (1)	Представлено в розділі 3. Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки

Додаток 1.3. Резюме змін до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо догляду і підтримкою при туберкульозі між 2011 роком та оновленням і зведенням у 2025 році

Рекомендації в Настанові з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу. 2011	Рекомендації в Настанові з лікування чутливого туберкульозу та догляду за хворими 2017 р.	Рекомендації у оновленні та зведенні 2020-2021 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ			
Відсутня рекомендація.			
	НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ (Рекомендація 1.1) Пацієнтам, які проходять лікування ТБ, слід надавати) медичне навчання й консультування щодо захворювання та прихильності до лікування <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>		1.1 Пацієнтам, які проходять лікування ТБ, слід надавати) медичне навчання й консультування щодо захворювання та прихильності до лікування <i>(Настійна рекомендація, помірна вірогідність доказів)</i>
	НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ (Рекомендація 1.2) Пацієнтам, які отримують протитуберкульозне лікування, може бути запропонований пакет втручань щодо прихильності до лікування у поєднанні з обранням відповідного варіанту керування лікуванням <i>(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)</i>		1.2 Комплекс втручань щодо сприяння прихильності до лікування може бути запропонований пацієнтам, що отримують лікування ТБ у поєднанні з вибором відповідного варіанту лікування <i>(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)</i>

Рекомендації в Настанові з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу. 2011	Рекомендації в Настанові з лікування чутливого туберкульозу та догляду за хворими 2017 р.	Рекомендації у оновленні та зведенні 2020-2021 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
	НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ (Рекомендація 1.3) Одне або декілька з вказаних нижче втручань щодо сприяння прихильності до лікування (додаткові та не взаємовиключені) можуть бути запропоновані пацієнтам, які отримують лікування ТБ, або працівникам — охорони здоров'я: а) відстежувачі та/або цифровий контролер приймання препаратів <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> б) матеріальна підтримка пацієнта <i>(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів);</i> с) психологічна підтримка пацієнта <i>(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів);</i> д) навчання персоналу <i>(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів).</i>		1.3 Одне або декілька з вказаних нижче втручань щодо сприяння прихильності до лікування (додаткові та не взаємовиключені) можуть бути запропоновані пацієнтам, які отримують лікування ТБ, або працівникам — охорони здоров'я: а) відстежувачі та/або цифровий контролер приймання препаратів <i>(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних)</i> б) матеріальна підтримка пацієнта <i>(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів);</i> с) психологічна підтримка пацієнта <i>(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів);</i> д) навчання персоналу <i>(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів).</i>

Рекомендації в Настанові з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу. 2011	Рекомендації в Настанові з лікування чутливого туберкульозу та догляду за хворими 2017 р.	Рекомендації у оновленні та зведенні 2020-2021 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
	НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ (Рекомендація 1.4) Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти його організації: а) Рекомендована підтримка лікування в громаді або вдома, а не підтримка лікування в медичному закладі або неконтрольоване лікування (<i>Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів</i>); б) Терапевтична підтримка, яку проводять навчені непрофесіонали або медпрацівники, — кращий варіант, ніж підтримка лікування, яку проводять члени сім'ї, або лікування без підтримки (<i>Умовна рекомендація, дуже низька вірогідних доказів</i>); с) Лікування з відеопідтримкою (ЛВП) може замінити підтримку під час лікування, якщо технологія відеозв'язку доступна й може бути належно організована та керована медичним — закладом і пацієнтами (<i>Умовна рекомендація, дуже низька вірогідних доказів</i>).		1.4. Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, можна запропонувати такі варіанти його організації: а) Рекомендована підтримка лікування в громаді або вдома, а не підтримка лікування в медичному закладі або неконтрольоване лікування (<i>Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів</i>). б) Терапевтична підтримка, яку проводять навчені непрофесіонали або медпрацівники, — кращий варіант, ніж підтримка лікування, яку проводять члени сім'ї, або лікування без підтримки (<i>Умовна рекомендація, дуже низька вірогідних доказів</i>). с) Особисту підтримку лікування може замінити лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (VST), коли технологія відеозв'язку доступна і її можуть належним чином організувати й експлуатувати медпрацівники та пацієнти (<i>Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів</i>).

Рекомендації в Настанові з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу. 2011	Рекомендації в Настанові з лікування чутливого туберкульозу та догляду за хворими 2017 р.	Рекомендації у оновленні та зведенні 2020-2021 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ			
Пацієнти із МЛС-ТБ повинні лікуватися з використанням переважно амбулаторної допомоги, а не моделей медичної допомоги, що заснована переважно на госпіталізації <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>	Залишилася чинною	(Рекомендація 2.1) Пацієнти із МЛС-ТБ повинні лікуватися з використанням переважно амбулаторної допомоги, а не моделей медичної допомоги, що заснована переважно на госпіталізації <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>	2.1 Пацієнтів з ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) потрібно лікувати переважно амбулаторно, а не за моделями лікування, що базуються здебільшого на госпіталізації. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>
Відсутня рекомендація.	НОВА РЕКОМЕНДАЦІЯ (Рекомендація 2.2) Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МЛС-ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>	(Рекомендація 2.2) Рекомендована не централізована, а децентралізована модель догляду для пацієнтів, що проходять лікування МЛС-ТБ <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>	2.2 Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МЛС-ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель. <i>(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)</i>

Рекомендації в Настанова із програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу. 2011	Рекомендації в Настанові з лікування чутливого туберкульозу та догляду за хворими 2017 р.	Рекомендації у оновленні та зведенні 2020-2021 року	Рекомендації у оновленні та зведенні 2025 року
Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ			
		(Рекомендація 3,1) У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного догляду (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)	3.1. У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного догляду (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)
		(Рекомендація 3,2) Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного догляду (умовна рекомендація; дуже низька вірогідність доказів)	3.2. Інтегровані моделі допомоги для надання послуг з питань ТБ, орієнтовані на сім'ю, можуть використовуватись для дітей та підлітків з ознаками та симптомами ТБ та/або осіб, які контактували з хворими на ТБ, крім стандартних моделей допомоги (Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Додаток 2. Методи та групи експертів

2.1 Методи

З 2007 року процес розробки настанов у ВООЗ контролюється Комітетом з перегляду настанов ВООЗ (GRC), який дотримується міжнародно визнаних стандартів, таких як підхід GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation — Система класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій], для підтримки структурованої та прозорої методології для розробки політики. Рекомендації з розробки політики, представлені в цій настанові, були підготовлені відповідно до стандартів та оновлених процедур, описаних у Настанові ВООЗ з розробки настанов.

Спочатку була створена Керівна група ВООЗ з розробки настанов, яка визначила конкретні сфери, що потребують сучасних доказових даних, а також організувала зустріч експертів для узагальнення та незалежного аналізу нових доказів і розробки рекомендацій. Також було створено зовнішню експертну групу для перегляду оновлених рекомендацій на основі вкладу Групи з розробки настанови. До складу Групи з розробки настанови входять дослідники, епідеміологи, кінцеві користувачі (лікарі та співробітники національних програм боротьби з ТБ), представники громадськості та експерти з узагальнення доказів. Відповідно до процедур і практик, встановлених GRC, декларації інтересів (DOI) розглядалися згідно з Політикою ВООЗ щодо конфлікту інтересів, включаючи аналіз біографічних даних і критичну оцінку ДЗІ. Крім того, за результатами оцінки конфліктуючих інтересів, повний список членів Групи з розробки настанови та їхні біографії були опубліковані на вебсайті ВООЗ. Після цього розпочався період публічного повідомлення та коментування, протягом якого ВООЗ дозволила представникам громадськості надавати коментарі, що стосуються будь-яких інтересів, які могли залишитися непоміченими або про які не повідомлялося під час попередніх оцінок.

Під час віртуального засідання Групи з розробки настанови члени ГРН приймали рішення шляхом обговорення та досягнення консенсусу. Якщо консенсусу шляхом обговорення досягти не вдавалося, рішення ГРН приймалися шляхом голосування. У цих випадках рішення приймалися на основі більшості голосів.

Підготовка до оцінки доказів

Система класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE) застосовувалася для оцінки впливу (якості доказових даних) як високої, помірної, низької або дуже низької; його також використовували для визначення сили рекомендацій (як настійні або умовні). Пропозиція щодо сфери застосування настанови була подана і схвалена Комітетом з перегляду настанов ВООЗ. Детальна інформація про підготовчу роботу, що передувала оновленню, була оприлюднена для громадськості через публічні коментарі, зосереджуючись на таких аспектах: (i) обґрунтування необхідності надання оновлених вказівок, включаючи обсяг оновлень; (ii) визначення пріоритетів і формулювання ключових питань; а також (iii) список, приналежність і склад потенційних членів Групи з розробки настанов, які проходять оцінку конфлікту інтересів відповідно до політики Управління ВООЗ з комплаєнсу, управління ризиками та етики. У рамках підготовки до засідання Групи з розробки настанови було проведено чотири вебінари (через Zoom) з членами Групи для остаточного визначення сфери застосування настанови та PICO (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention,

Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes), оцінити результати, що становлять інтерес, та обговорити попередні результати аналізу даних. Запитання PICO, включаючи підгрупи населення, склад схем лікування, тривалість та результати, були узгоджені членами Групи з розробки настанови. Запитання були сформульовані таким чином, щоб відобразити вплив нових схем лікування на особливій групі пацієнтів, а також значення з точки зору ефективності та безпеки додавання, подовження та комбінування певних протитуберкульозних препаратів.

Запитання PICO стосувалися таких шести різних результатів: (i) стійкий успіх лікування; (ii) невдача лікування і рецидив; (iii) смерть (з будь-якої причини); (iv) втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; (v) серйозна побічна реакція або побічні реакції, що становлять особливий інтерес; (vi) посилення (набуття) лікарської стійкості. Членам Групи з розробки настанови було запропоновано оцінити оцінювані результати як «критичні», «важливі» або «не важливі для надання рекомендацій щодо застосування конкретних схем лікування».

Вірогідність доказів та сила рекомендацій

При оцінці якості доказів кілька факторів можуть підвищити або знизити якість доказових даних. Найвищу оцінку якості зазвичай отримують доказові дані, зібрані в рандомізованих контрольних випробуваннях, тоді як доказові дані обсерваційних досліджень, включаючи програмні дані, зазвичай можуть мати низьку або дуже низьку якість. Чим вища якість доказів, тим більша ймовірність того, що можна сформулювати настійну рекомендацію (**таблиця A2.1**). Критерії, використані Групою з розробки настанови для визначення якості наявних доказів, узагальнені в таблицях «Резюме доказових даних». Вірогідність оцінок ефекту (якість доказів) оцінювали і підвищували або знижували оцінку на основі: ризику систематичної помилки; неузгодженості або гетерогенності; опосередкованості; неточності; та інших міркувань.

Таблиця A2.1. Вірогідність доказів та сила рекомендацій

Вірогідність доказів	Визначення
Висока	Подальші дослідження навряд чи змінять нашу впевненість щодо оцінки ефекту.
Помірна	Подальші дослідження, ймовірно, суттєво вплинуть на нашу впевненість щодо ефекту та можуть змінити його оцінку.
Низька	Подальші дослідження, швидше за все, суттєво вплинуть на нашу впевненість щодо оцінки ефекту та, ймовірно, змінять оцінку.
Дуже низька	Будь-яка оцінка ефекту дуже невизначена.

За системою GRADE рекомендація класифікується як «настійна» або «умовна». Сила рекомендації визначається балансом між бажаними та небажаними ефектами, цінностями та уподобаннями, використанням ресурсів, міркуваннями рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятністю та можливістю впровадження втручання. Щодо настійних рекомендацій, то ГРН упевнена, що бажані ефекти від дотримання рекомендацій переважають небажані ефекти. Щодо умовних рекомендацій, то ГРН вважає, що бажані ефекти, ймовірно, переважають небажані ефекти. Сила рекомендації по-різному впливає на людей, на яких поширюються ці рекомендації (**таблиця A2.2**).

Таблиця А2.2. Позиції, взяті до уваги, та опис сили та умовності рекомендацій

Користувачі	Настійна рекомендація	Умовна рекомендація
З боку пацієнтів	У цій ситуації більшість людей бажають дотримуватися рекомендованого порядку дій і лише невелика частина не бажає. Формальні засоби ухвалення рішень навряд чи потрібні, щоб допомогти людям ухвалювати рішення відповідно до своїх цінностей та уподобань.	У цій ситуації більшість людей бажають дотримуватися запропонованого курсу дій, але багато хто не бажає цього робити.
З боку клініцистів	Більшість пацієнтів мають отримати втручання. Дотримання цієї рекомендації відповідно до цієї настанови може використовуватися як критерій якості або показник ефективності.	Визнайте, що для окремих пацієнтів підходять різні варіанти й що пацієнтам необхідно допомогти дійти рішення щодо ведення ТБ, яке відповідає їхнім цінностям та уподобанням. Можуть бути корисними допоміжні засоби ухвалення рішень для надання людям допомоги в ухваленні рішення відповідно до їхніх цінностей та уподобань.
З боку розробників політики	У більшості ситуацій рекомендація може бути прийнята як нормативна.	Розробка нормативних документів потребуватиме ґрунтовних дискусій та участі різних зацікавлених сторін.

Оцінка якості доказових даних

У процесі розробки настанов ВООЗ використовуються конкретні критерії для оцінки характеристик сукупності доказових даних, таких як систематична похибка в межах дослідження (методологічна якість), узгодженість, точність, безпосередність або застосовність доказових даних та інші.

Публікація, впровадження, оцінювання та закінчення терміну дії настанови

Ця настанова була підготовлена відповідно до вимог Комітету з перегляду клінічних настанов ВООЗ. Настанова буде опублікована на вебсайті ВООЗ для безкоштовного завантаження як частина комплексних зведених настанов ВООЗ із туберкульозу, а також широко розповсюджуватиметься на міжнародних і регіональних конференціях та зустрічах керівників програм у всіх регіонах. Паралельно з настановами ВООЗ також випустить операційне керівництво з більш практичними деталями для підтримки програмного впровадження нових або переглянутих рекомендацій. ВООЗ, технічні та фінансові партнери надаватимуть підтримку національним програмам у підготовці національного плану програмного менеджменту лікарсько-стійкого ТБ. Виконавці повинні створити сприятливе політичне та програмне середовище, включаючи національну та місцеву політику і стандартні операційні процедури, щоб сприяти впровадженню рекомендацій, викладених у цій постанові. Це повинно включати сприяння загальному охопленню послугами охорони здоров'я та надання державного фінансування для лікування ЛС-ТБ. Крім того, необхідно виділяти спеціальні ресурси, в тому числі для розвитку персоналу та надання послуг на рівні громади. Важливе значення має навчання медичного персоналу та студентів у таких критично важливих сферах, як діагностика, розробка схеми лікування, підтримка пацієнтів, моніторинг відповіді на лікування та лікування побічних реакцій. Національні програми повинні забезпечувати конструктивну взаємодію з ураженими групами населення, їхніми громадами, приватним сектором та іншими відповідними програмами і міністерствами охорони здоров'я як під час планування, так і під час виконання рекомендацій. Виконання цих рекомендацій ВООЗ буде відстежуватися в рамках щорічного збору даних Глобального моніторингу даних ВООЗ з туберкульозу.

2.2 Групи експертів

Лікування чутливого ТБ

Учасники засідання групи з розробки настанови з чутливого ТБ у 2009 р.

Група з розробки настанови

Solange Cavalcante, координатор програми боротьби з ТБ, муніципалітет Ріо-де-Жанейро, Ріо-де-Жанейро, штат Ріо-де-Жанейро, Бразилія

Jeremiah Muhwa Chakaya (голова), технічний експерт, Національна програма з боротьби з проказою та туберкульозом, Кенійський медичний науково-дослідний інститут, Найробі, Кенія

Saidi M. Egwaga, керівник програми, Національна програма з боротьби з туберкульозом та проказою, Міністерство охорони здоров'я та соціального забезпечення, Дар-ес-Салам, Об'єднана Республіка Танзанія

Robert Gie, професор медицини, кафедра педіатрії та дитячого здоров'я, Стелленбоський університет, медичний факультет, Тігерберг, ПАР

Peter Gondrie, виконавчий директор, Фонд боротьби з туберкульозом KNCV, Гаага, Нідерланди

Anthony D. Harries, старший консультант, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень, Вінчестер, Winchester, Hants, Англія

Phillip Hopewell, професор медицини, відділення пульмонології та інтенсивної терапії, лікарня загального профілю у Сан-Франциско, Каліфорнійський університет у Сан-Франциско (UCSF), Сан-Франциско, США

Blessina Kumar, Глобальна коаліція прихильників боротьби з туберкульозом, Нью-Делі, Індія

Kitty Lambregts-van Weezenbeck, старший консультант, Фонд боротьби з туберкульозом KNCV, Гаага, Нідерланди

Sundari Mase, Відділення ліквідації туберкульозу, Національний центр з ВІЛ, ЗПСШ та ТБ, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта, США

Richard Menzies, директор, респіраторне відділення, MUHC та Університет Макгілла, Монреаль, Канада

Anna Nakanwagi Mukwaya, керівник відділу, програма TVCAP, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень, Вандегея, Уганда

Mahshid Nasehi, керівник національної програми боротьби з ТБ, Центр з контролю та профілактики захворювань, Міністерство охорони здоров'я та медичної освіти, Тегеран, Ісламська Республіка Іран

Andrew Nunn, професор епідеміології, заступник директора, MRC Clinical Trials Unit, Лондон, Англія
Madhukar Pai, доцент, кафедра епідеміології, біостатистики та гігієни праці, Університет Макгілла, Монреаль, Канада

Holger Schünemann методист, голова, Медичний центр Університету Макмастера, клінічна епідеміологія та біостатистика, Health Sciences Centre Hamilton, Канада

Zarir F. Udhwadia, приватний лікар і лікар-консультант, Лікарня та дослідницький центр «Хіндуджа», Мумбаї, Індія

Andrew Vernon, Відділ ліквідації ТБ, Національний центр з ВІЛ, ЗПСШ та ТБ, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта, США

Rosalind G. Vianzon, керівник національної програми з боротьби з ТБ, Національний центр з контролю та профілактики захворювань, Департамент охорони здоров'я, Маніла, Філіппіни

Virginia Williams, директор проєкту з туберкульозу, Міжнародна рада медсестер, Саффорд, Англія

Група зовнішнього рецензування

Olayide Akanni, Нігерія
Margareth Pretti Dalcolmo, Бразилія
Francis Drobniowski, Велика Британія
Paula Fujiwara, США
Salmaan Keshavjee, США
G.R. Khatri, Індія
Michail Perelman, Російська Федерація
Charles Sandy, Зімбабве
Pedro Guillermo Suarez, Перу
Marieke van der Werf, Нідерланди
Wang Lixia, Китай
Nadia Wiweko, Індонезія
Mohamed Abdel Aziz, Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією
Daniel Kibuga, Африканське регіональне бюро ВООЗ
Giampaolo Mezzabotta, Представництво ВООЗ у В'єтнамі
Jamhoih Tonsing, Family Health International, Камбоджа
Richard Zaleskis, Європейське регіональне бюро ВООЗ

Учасники засідання Групи з розробки настанови у 2016 р.

Група з розробки настанови

Si Thu Aung, заступник директора (ТБ) і керівник національної програми боротьби з ТБ, Міністерство охорони здоров'я, Nay Pyi Taw, М'янма (не зміг бути присутнім на засіданні)
Frank Bonsu керівник національної програми боротьби з ТБ, Міністерство охорони здоров'я, Аккра, Гана
Jeremiah Muhwa Chakaya, клініцист, керівник національної програми боротьби з ТБ, Найробі, Кенія
Lucy Cheshire, Найробі, Кенія
Daniela Cirillo, керівниця відділу нових бактеріальних патогенів, Центр співпраці ВООЗ і наднаціональна референтна лабораторія з ТБ, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія
Roopam Dhavan, координатор міграційної програми охорони здоров'я, Міжнародна організація з міграції Женева, Швейцарія (не зміг бути присутнім на засіданні)
Kelly Dooley, доцент медицини, фармакології й молекулярних наук підрозділи клінічної фармакології та інфекційних хвороб, Центр досліджень туберкульозу, керівник факультету, фірма Japeway програми ординатури Ослер, медична школа Університету Джона Гопкінса, Балтимор, штат Мериленд, США
Kathy Fiekert, старша консультантка з ТБ, KNCV туберкульозний фонд Гаага, Нідерланди
Paula Fujiwara, наукова директорка Міжнародний союз проти туберкульозу й хвороб легень (Союз), Париж, Франція
Mike Frick Проєкт із ТБ/ВІЛ, Група Дієве лікування», Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США
Andrei Mariandyshev, начальник фтизіопульмонального відділу Архангельськ, Російська Федерація
Nguyen Viet Nhung, директор Національної легеневої лікарні керівник національної програми боротьби з ТБ, Ханой, В'єтнам

Ejaz Qadeer, Міністерство охорони здоров'я, Ісламабад, Пакистан
Abdul Hamid Salim, радник національної програми боротьби з ТБ Бангладешу з питань Глобального фонду
й МЛС-ТБ, відділення лікування туберкульозу, лікувальний корпус для хворих на проказу, Мохакхалі, Дакка, Бангладеш
Simon Schaaf, педіатр, педіатрія й охорона здоров'я дітей факультет медицини та наук про здоров'я, Стелленбоський університет, ПАР
Holger Schünemann (голова), методист, Університет Макмастера, Канада
Pedro Guillermo Suarez, менеджмент в галузі охорони здоров'я, Арлінгтон, штат Вірджинія, США (не зміг бути присутнім на засіданні)
Carrie Tudor, директорка протитуберкульозного проєкту, Міжнародна рада медичних сестер Дурбан, ПАР
Justin Wong Yun Yaw, керівник відділу контролю захворювань, Міністерство охорони здоров'я Джалан Ментері Бесар, Бруней

Група зовнішнього рецензування

Mohammed Aziz, Регіональне бюро ВООЗ для країн Східного Середземномор'я
Masoud Dara, Європейське регіональне бюро ВООЗ
Riitta Dlodlo, Міжнародний союз проти туберкульозу й хвороб легень, Франція
Celine Garfin, Міністерство охорони здоров'я, Філіппіни, національна програма
Mirtha del Granado, Американське регіональне бюро ВООЗ
Khurshid Alam Hyder, Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії
Vaira Leimane, лікарня Ризького східного університету Центр туберкульозу й захворювань легень, Латвія
Nobuyuki Nishikiori, Західно-Тихоокеанське регіональне бюро ВООЗ
Lee Reichman, Медична школа Ратгерса, Нью-Джерсі, США
Rohit Sarin, Національний інститут ТБ та респіраторних захворювань Міністерство охорони здоров'я, Індія
Dalene von Delft, TB Proof, ПАР
Fraser Wares, Королівський голландський фонд боротьби з туберкульозом (KNCV), Нідерланди

Рецензенти доказових даних

Narges Alipanah, медичний центр долини Санта-Клара, Сан-Хосе, США
Lelia Chaisson, кафедра епідеміології Школа громадського здоров'я Джона Гопкінса Блумберга, США
James Johnston, протитуберкульозна служба Центр контролю захворювань Британської Колумбії, Канада
Jennifer Ho, Вулкокський інститут медичних досліджень, Сіднейський університет, Австралія
Dick Menzies, відділ респіраторної епідеміології та клінічних досліджень (ВРЕКД) / Монреальський інститут грудної клітки, Квебек, Канада
Payam Nahid, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США

Оглядачі та зовнішні партнери

Amy Bloom, старший технічний радник, Бюро глобальної охорони здоров'я
Агентства США з міжнародного розвитку (USAID)
Janet Ginnard, Unitaid, Женева, Швейцарія

Учасники засідання Групи з розробки настанови у 2021 р.

Група з розробки настанови

Charles Daley (співголова), National Jewish Health, Денвер (лікар) Tamara Kredo (співголова), Південноафриканська медична дослідницька рада (методист, науковець), ПАР

Susan Abdel Rahman, дитяча лікарня «Children's Mercy» (лікар), США

Kunle Victor Babawale, Уряд Нігерії (національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Нігерія Grania Brigden, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (лікар, технічна НУО), Франція

Xu Caihong, Уряд Китаю (національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Китайська Народна Республіка Daniela Cirillo, наднаціональна референс-лабораторія з ТБ, Мілан (фахівець з діагностики туберкульозу), Італія Gerry Davies, Ліверпульський університет (лікар, науковець), Велика Британія

Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Уряд Бразилії (національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Бразилія

Allan Fabella, Уряд Філіппін (національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Філіппіни Anneke Hesselting, Стелленбоський університет (лікар, науковець), ПАР Cathy Hewison, «Лікарі без кордонів» (лікар, технічна НУО), Франція

Muhammad Amir Khan, Асоціація соціального розвитку (представник громадянського суспільства), Пакистан Khum Kim Eam, уряд Камбоджі (національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Камбоджа Ravinder Kumar, уряд Індії (національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Індія

Endang Lukitosari, уряд Індонезії (національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Індонезія Aung Kyu Jai Maug, Фонд Damien (лікар, технічна НУО), Бангладеш Graeme Meintjes Університет Кейптауна (лікар, науковець), ПАР

Jeremiah Chakaya Muhwa, Респіраторне товариство Кенії (лікар, професійна асоціація), Кенія Andrew Owuor, Уряд Кенії (Національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Кенія Laia Ruiz Mingote, незалежний консультант (представник громадянського суспільства), Іспанія Anastasia Samoilova, Уряд Російської Федерації (Національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Російська Федерація

Hadi Syed Hussain, Уряд Пакистану (Національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Пакистан Carrie Tudor, Міжнародна рада медсестер (медсестра, технічна НУО), ПАР

Fraser Wares, Фонд боротьби з туберкульозом KNCV (спеціаліст з громадського здоров'я, технічна НУО), Велика Британія

Група зовнішнього рецензування

Rafael Laniado Laborin, Національна програма боротьби з ТБ / Регіональний комітет зеленого світла, Мексика Andrei Maryandyshev, Північний державний медичний університет, Архангельськ, Росія Greg Fox, Сіднейський університет, Австралія

Harald Hoffmann, Наднаціональна референс-лабораторія (Інститут мікробіології та лабораторної медицини), Німеччина

Moorine Sekadde, Національна програма боротьби з ТБ та проказою, Уганда

Lisa Chen, Міжнародний центр з туберкульозу ім. Каррі, США
Ken Castro, Університет Еморі, США
Sangeeta Sharma, Національний інститут туберкульозу та респіраторних захворювань, Індія
Mahshid Nasehi, Національні програми боротьби з ТБ та проказою, Іран
Giovanni Battista Migliori, Інститут Маурері, Італія

Автори та рецензенти доказових даних

Wendy Carr, Центри з контролю та профілактики захворювань, США
Susan Dorman, Медичний університет Південної Кароліни, США
Nora Engel, Маастрихтський університет, Нідерланди
Katya Kurbatova, Центри з контролю та профілактика захворювань, США
Muthoni Mwaura, Маастрихтський університет, Кенія
Payam Nahid, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США
Patrick Phillips, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США
Andrew Vernon, Центри з контролю та профілактики захворювань, США

Оглядачі та зовнішні партнери

Draurio Barreira, Unitaid, Швейцарія
Padmapriyadarsini Chandrasekaran, Індійська рада медичних досліджень, Індія
Mike Frick, Treatment Action Group, США
Brian Kaiser, Партнерство «Покласти край ТБ», Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ», Швейцарія
Ya Diul Mukadi, Агентство США з міжнародного розвитку, США
Samuel Schumacher, FIND, Швейцарія
Jamie Tonsing, Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія).
Brenda Waning, Партнерство «Покласти край ТБ», Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ», Швейцарія

Керівна група BOO3

Вказаний нижче персонал входив до складу керівного комітету BOO3 з розробки поточної настанови: Fuad Mirzayev (керівник), Dennis Falzon, Medea Gegia, Kerri Viney, Matteo Zignol, Linh Nguyen, Annemieke Brands, Farai Mavhunga, Nazir Ismail (Глобальна програма з боротьби з туберкульозом, штаб-квартира BOO3), Lorenzo Moja (Основні лікарські засоби), Vineet Bhatia (Регіональне бюро BOO3 для країн Південно-Східної Азії), Askar Yedilbayev (Європейське регіональне бюро).

Фінансування

Ми висловлюємо подяку USAID за фінансову підтримку процесу розробки настанови.

Лікування лікарсько-стійкого ТБ

Настанова ВООЗ із програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу, оновлення 2011 року.

Див. Додаток 1: Зведені таблиці доказових даних GRADE, надані у Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Вебдодатки. [9789240007062-eng.pdf \(who.int\)](#), accessed 10 October 2022).

Настанова ВООЗ із лікування ізоніазид-стійкого туберкульозу, 2018 рік

Див. Додаток 1: Зведені таблиці доказових даних GRADE, надані у Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Вебдодатки. [\(9789240007062-eng.pdf\)](#), accessed 10 October 2022).

Настанова ВООЗ із лікування рифампіцин-стійкого ТБ та ТБ з множинною лікарською стійкістю, оновлення 2018 року

Див. Додаток 1: Зведені таблиці доказових даних GRADE, надані у Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Вебдодатки. [\(9789240007062-eng.pdf\)](#), accessed 10 October 2022).

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2020 року

Див. Додаток 1: А2 Експертні рекомендації в зведених настановах ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Вебдодатки. [\(9789240007062-eng.pdf\)](#), accessed 13 September 2022).

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2022 року

Група з розробки настанови

Головами ГРН були Holger J. Schünemann (голова, методист з Систему класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій [GRADE]: Cochrane Canada та Університет Макмастера, Канада) та Jeremiah Muhwa Chakaya (технічний експерт, національна програма боротьби з ТБ, Кенія).

До складу ГРН входили такі експерти: Denise Arakaki (національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач, лікар: Референс-центр з МЛС-ТБ Міністерства охорони здоров'я, Бразилія); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (дослідник, кінцевий користувач: Національний інститут досліджень туберкульозу, Індія); Daniela Maria Cirillo (лаборант: Науковий інститут Сан-Раффаеле, Наднаціональна референс-лабораторія з ТБ, Італія); Charles Daley (пульмонолог, експерт з МЛС-ТБ: Національна єврейська лікарня, США); Gerry Davies (експерт з випробувань, фармаколог: Ліверпульський університет, Велика Британія); Amita Gupta (науковець, медицина материнського здоров'я: Університет Джонса Хопкінса, США); Elmira Gurbanova (член rGLC, клініцист, кінцевий користувач: Клініка легень, Тартуський університет, Естонія); Anneke Hesseling (педіатр, кінцевий користувач: Стелленбоський університет, ПАР); Christoph Lange (науковець: Дослідницький центр Borstel (Німеччина); Christian Lienhardt (дослідник, кінцевий користувач: Французький інститут досліджень сталого розвитку, Франція); Leslie Christine Magsayo-Salon (НПБТ, клініцист (ТБ/ВІЛ), кінцевий користувач: НПБТ, Медичний центр Північного Мінданао, Філіппіни); Guy Marks (лікар, дослідник: Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень); Graeme Meintjes (дослідник, кінцевий користувач: Університет Кейптауна, ПАР); Asif Mujtaba (лікар, кінцевий користувач: Лікарня Асгар Алі, Бангладеш); Mahshid Nasehi (НПБТ, кінцевий користувач: НПБТ Ірану, Ісламська Республіка Іран); Nguyen Viet Nhung (НПБТ, кінцевий користувач: НПБТ, Міністерство охорони здоров'я, В'єтнам);

Andrew Nunn (дослідник, кінцевий користувач: Університетський коледж Лондона (Велика Британія); Ingrid Schoeman (колишня хвора на МЛС-ТБ: TB PROOF, ПАР); Sabira Tahseen (лабораторії, НПБТ, кінцевий користувач: Національна програма з боротьби з ТБ (Пакистан); Ye Tun (лікар, кінцевий користувач: Лікарня загального профілю Тінганкюн, Медичний університет, М'янма); Debrah Vambe (НПБТ, кінцевий користувач: НПБТ, Есватіні); Andrew Vernon (експерт з випробувань, технічний напрям, кінцевий користувач: Центри США з контролю та профілактики захворювань, США); Paron Winarni (представник громадянського суспільства: Цільова група громадянського суспільства з боротьби з туберкульозом, Молодіжний рух Індонезії проти туберкульозу, Індонезія); Yanlin Zhao (НПБТ, кінцевий користувач: Національний центр контролю та профілактики туберкульозу, Китайський центр з контролю захворювань Китай).

Група зовнішнього рецензування

Giovanni Battista Migliori (Співпрацюючий центр ВООЗ з туберкульозу та легеневих захворювань, Fondazione S. Maugeri, Традате, Італія); Anuj K. Bhatnagar (лікар; дослідник: Інститут пульмонології та туберкульозу Раджана Бабу, Індія); Lisa Chen (лікар, науковець: Міжнародний туберкульозний центр (UCSF Curry, США); Edwin H. Herrera-Flores (лікар, кінцевий користувач: Референс-центр з МЛС-ТБ національної лікарні, Арзобіспо-Лоайса, Перу); Ivan Solovic (НПБТ, клініцист, кінцевий користувач: Національний інститут з ТБ, хвороб легень та торакальної хірургії, Словаччина); Rafael Laniado (лікар, кінцевий користувач: НПБТ, Мексика); Anna Cristina C. Carvalho (лікар, дослідник: Інститут Фіокруза, Бразилія); Philipp du Cros (лікар, дослідник: Інститут Бернета, Австралія).

Рецензенти доказових даних

Greg Fox, Tasnim Hasan, Timothy Schlubb, Hannah Morgan та Ellie Medcalf із Сіднейського університету, а також Claudia Denkingер та Ioana Olaru з Гейдельберзького університету

Оглядачі та зовнішні партнери

Draurio BcBPeira Cravo Neto (технічний керівник, туберкульоз: Unitaid, Швейцарія); Michael Campbell (старший директор, туберкульоз: Clinton Health Access Initiative, Inc.); Abdul Ghafoor (радник з МЛС-ТБ: Міністерство регулювання та координації національних служб охорони здоров'я, Пакистан); Mustapha Gidado (виконавчий директор: KNCV TB Foundation, Нідерланди); Brian Kaiser (технічний директор: Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ», Швейцарія); YaDiul Mukadi (технічний радник: Агентство США з міжнародного розвитку [USAID], США); Payam Nahid (директор: Центр UCSF з туберкульозу, Каліфорнійський університет у Сан-Франциско); Fraser Wares (старший консультант: KNCV TB Foundation); Wojtek Wiercioch (методолог GRADE: Університет Макмастера, Канада); i Mohammed Yassin (старший радник з хвороб, туберкульоз: Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія).

Керівна група ВООЗ

Fuad Mirzayev (керівник), Dennis Falzon, Medea Gegia, Annabel Baddeley, Nazir Ismail, Linh Nguyen, Samuel Schumacher, Sabine Verkuijl, Kerri Viney, Matteo Zignol із Глобальної програми ВООЗ з боротьби з туберкульозом та здоров'я легень; Askar Yedilbayev з Європейського регіонального бюро ВООЗ; Corinne Simone Collette Merle зі Спеціальної програми ВООЗ з досліджень та навчання щодо тропічних хвороб; Lorenzo Moja з відділу ВООЗ з вибору, інтелектуальної власності та доступності лікарських засобів/основних лікарських засобів; Andreas Alois Reis із відділу ВООЗ з питань етики та управління охороною здоров'я ВООЗ; та Olufunmilayo Lesi та Marco Vittoria з Глобальних програм ВООЗ з ВІЛ, гепатиту та ІПСШ.

Група з розробки настанови

Jeremiah Muhwa Chakaya (технічний експерт, Національна програма боротьби з ТБ, Кенія, Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Велика Британія) були головами ГРН. Професор Holger J. Schüneman (професор громадського здоров'я та профілактичної медицини в Університеті Гуманітас, Мілан, Італія) та Wojtek Wiercioch (методист GRADE: Університет Макмастера, Канада) виступали як методологи для розробки цього оновлення настанови.

До складу ГРН входили такі експерти: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ з громадянського суспільства — ТБ; Survivors Against TB, Індія), Erlina Burhan (Лікарня «Персахабатан» у Джакарті; Медичний факультет, Університет Індонезії), Raymond Byaruhanga (Національна програма боротьби з ТБ та проказою), Daniela Cirillo (Наднаціональна референс-лабораторія з ТБ Сан Раффаеле, Італія), Charles Daley (Національна єврейська лікарня, США), Geraint Rhys Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (Національна програма боротьби з ТБ); Elmira Gurbanova (Клініка легень, Тартуський університет, Естонія); Anneke Hesselning (Стелленбоський університет, ПАР); Christoph Lange (Дослідний центр Borstel, Німеччина); Graeme Mentjes (Університет Кейптауна, ПАР); Gopalan Narendran (Індійська рада з медичних досліджень, Національний інститут досліджень туберкульозу, Індія); Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з ТБ Ірану); Kim Cuong Nguyen (Національна лікарня легень, В'єтнам); Wenhong Zhang (Національний медичний центр інфекційних захворювань, Китай).

Група зовнішнього рецензування

Philipp du Cros (лікар, дослідник: Інститут Бернета, Австралія); Giovanni Battista Migliori (Співпрацюючий центр ВООЗ з туберкульозу та легеневих захворювань, Fondazione S. Maugeri, Традате, Італія); Anuj K. Bhatnagar (лікар; дослідник: Інститут пульмонології та туберкульозу Раджана Бабу, Індія); Tasnim Hassan (Сіднейський університет, Австралія); Lisa Chen (лікар, науковець: Міжнародний центр туберкульозу (UCSF Curry, США); Mamel Quelario (Фонд тропічних хвороб, Філіппіни); Faisal Sobia (група НПБТ, Пакистан); Patrick Lungu (Спільнота охорони здоров'я Східної, Центральної та Південної Африки, Замбія); Andrew Nunn (Відділ клінічних випробувань MRC у UCL, Велика Британія); Rafael Laniado (Національна програма боротьби з ТБ, Мексика); Ingrid Shoeman (колишній пацієнт із ТБ, TB Proof, ПАР).

Автори доказових даних

Francesca Conradie (Університет Вітватерсранда), Maelenn Gouillou (MSF Франція), Lorenzo Guglielmetti (MSF Франція), Nathalie Lachenal (MSF Швейцарія), Carole Mitnick (Partners in Health), Patrick Phillips (Каліфорнійський університет, Сан-Франциско), Francis Varaine (MSF France).

Оглядачі та зовнішні партнери

Michael Campbell (Clinton Health Access Initiative, Inc.); Maria Regina Christian (національне представництво ВООЗ, Індонезія); Razia Fatima (Національна програма боротьби з ТБ, Пакистан); Agnes Gebhard (Фонд KNCV TB); Brian Kaiser (Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»); Kobto Ghislain Koura (Відділ туберкульозу, The Union); Parmar Malik (національне представництво ВООЗ, Індія); Anna Scardigli (Глобальний фонд), Cherise Scott (Unitaid); Brenda Waning (Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»).

Керівна група ВООЗ

Fuad Mirzayev (lead), Dennis Falzon, Medea Gegia, Annabel Baddeley, Linh Nguyen, Samuel Schumacher, Kerri Viney, Sabine Verkuil, Matteo Zignol із Глобальної програми ВООЗ з боротьби з туберкульозом; Askar Yedilbayev з Європейського бюро ВООЗ та Elena Vovc з Глобальних програм ВООЗ з ВІЛ, гепатиту та ІПСШ.

Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки

Настанова з лікування та догляду туберкульозу, оновлення 2017 р.

Група з розробки настанови

Si Thu Aung, заступник директора (ТБ) та керівник національної програми боротьби з ТБ, Міністерство охорони здоров'я, Нейп'їдо, М'янма (не зміг бути присутнім на засіданні); Frank Bonsu, керівник національної програми боротьби з ТБ, Міністерство охорони здоров'я, Аккра, Гана; Jeremiah Muhwa Chakaya, лікар, керівник національної програми боротьби з ТБ, Найробі, Кенія; Lucy Cheshire, Найробі, Кенія; Daniela Cirillo, керівник відділу нових бактеріальних патогенів, Співпрацюючий центр ВООЗ та Наднаціональна референс-лабораторія з ТБ, Науковий інститут Сан-Рафаеле, Мілан, Італія; Roopam Dhavan, координатор програми з охорони здоров'я мігрантів, Міжнародна організація з міграції, Женева, Швейцарія (не зміг бути присутнім на засіданні); Kelly Dooley, доцент кафедри медицини, фармакології та молекулярних наук, Відділи клінічної фармакології та інфекційних захворювань, Центр досліджень туберкульозу, декан факультету, Janeway Farm of the Osler Residency Program; Kathy Fiekert, старший консультант з туберкульозу, Королівський голландський фонд боротьби з туберкульозом (KNCV), Гаага, Нідерланди; Paula Fujiwara, науковий директор, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень, Париж, Франція; Mike Frick, проєкт боротьби з ТБ та ВІЛ, Treatment Action Group, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США; Andrei Mariandyshev, завідувач фтизіопульмонологічного відділення, Архангельськ, Російська Федерація; Nguyen Viet Nhung, директор Національної лікарні легень, керівник Національної програми боротьби з ТБ, Ханой, В'єтнам; Ejaz Qadeer, Міністерство охорони здоров'я, Ісламабад, Пакистан; Abdul Hamid Salim, радник Національної програми боротьби з ТБ Бангладешу за Глобальним фондом та МЛС-ТБ, Мохакхалі, Дакка, Бангладеш; Simon Schaaf, педіатр, педіатрія та дитяче здоров'я, факультет медицини та медичних наук, Стелленбоський університет, ПАР; Holger Schünemann (голова), методист, Університет Макмастера, Гамільтон, Канада; Pedro Guillermo Suarez, Management Sciences for Health, Арлінгтон, Вірджинія, США (не зміг бути присутнім на засіданні); Carrie Tudor, директор проєкту боротьби з ТБ, Міжнародна рада медсестер, Дурбан, ПАР; Justin Wong Yun Yaw, керівник відділу контролю за захворюваннями Міністерства охорони здоров'я, Джалан Ментері Бесар, Бруней.

Рецензенти доказових даних

Narges Alipanah, медичний центр долини Санта-Клара, Сан-Хосе, Каліфорнія, США
Lelia Chaisson, кафедра епідеміології, Школа громадського здоров'я Джона Гопкінса Блумберга, Балтимор, штат Мериленд, США
Jennifer Ho, Вулкокський інститут медичних досліджень, Сіднейський університет, Австралія
James Johnston, протитуберкульозна служба, Центр контролю захворювань Британської Колумбії, Ванкувер, Канада
Dick Menzies, відділ респіраторної епідеміології та клінічних досліджень (ВРЕКД) / Монреальський інститут грудної клітки, Монреаль, Канада
Rayan Nahid, професор, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, Каліфорнія, США.

Спостерігачі

Amy Bloom, Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Вашингтон, округ Колумбія, США
Janet Ginnard, Unitaaid, Женева, Швейцарія.

Керівна група ВООЗ

Глобальна програма боротьби з ТБ: Annabel Baddeley, Dennis Falzon, Giuliano Gargioni, Nebiat Gebresselassie, Haileyesus Getahun, Licé Gonzalez-Angulo, Malgorzata Grzemska, Elizabeth Haraus, Ernesto

Jaramillo, Avinash Kanchar, Soleil Labelle, Christian Lienhardt, Knut Lönnroth, Fuad Mirzayev, Linh Nguyen, Marco Vitoria, Diana Weil, Karin Weyer, Matteo Zignol.

Група зовнішнього рецензування

Mohammed Aziz, Регіональний відділ ВООЗ для країн Східного Середземномор'я
Masoud Dara, Європейський регіональний відділ ВООЗ
Riitta Dlodlo, Міжнародний союз проти туберкульозу й хвороб легень, Франція (технічний напрямок / реалізація програм)
Celine Garfin, Міністерство охорони здоров'я, Філіппіни (національна програма / кінцевий користувач)
Mirtha del Granado, Регіональний відділ ВООЗ для країн Північної й Південної Америки
Daniel Kibuga, Африканське регіональне бюро ВООЗ
Md Khurshid Alam Hyder, Регіональний відділ ВООЗ для країн Південно-Східної Азії
Vaira Leimane, лікарня Ризького східного університету, Центр туберкульозу й захворювань легень, Латвія (лікар / кінцевий користувач)
Nobuyuki Nishikiori, Регіональний відділ ВООЗ для країн західної частини Тихого океану
Lee Reichman Rutgers, медична школа Нью-Джерсі, Ньюарк, Нью-Джерсі, США (лікар / кінцевий користувач)
Rohit Sarin, Національний інститут ТБ та респіраторних захворювань, Міністерство охорони здоров'я, Індія (національна програма / кінцевий користувач)
Dalene von Delft, TB Proof, ПАР (представник пацієнта)
Fraser Wares, Королівський нідерландський фонд боротьби з туберкульозом (KNCV), Гаага, Нідерланди (технічний напрямок / реалізація програм).

Настанова з ведення туберкульозу в дітей і підлітків, 2022 р.

Члени групи з розробки настанови (ГРН)

Susan Abdel-Rahman (Дитячий науково-дослідний інститут милосердя, США)
Deepak Agrawal (лікарня педіатрії Аарогам, Індія)
Shakil Ahmed (Даккський медичний коледж, Бангладеш)
Elie Akl (Американський університет Бейрута й Центр систематичних оглядів політики в галузі охорони здоров'я та системних досліджень, Ліван)
Valentina Aksenova (Науково-дослідний інститут фтизіопульмонології Першого Московського державного медичного університету імені М. І. Сеченова, Російська Федерація)
Farhana Amanullah (лікарня Інду, Пакистан)
Grace Bolie (Національна програма боротьби з ТБ, Демократична Республіка Конго)
Chishala Chabala (Університетська викладацька лікарня, Замбія)
Gunta Dravniece (PATH, Україна)
Connie Erkens (Фонд КГСКТ з боротьби з туберкульозом, Нідерланди)
Betina Mendez Alcântara Gabardo (Клінічна лікарня Федерального університету штату Парана, Бразилія)
Stephen Graham (Університет Мельбурна, Австралія)
Patrik Hummel (Університет Фрідріха-Александра, Німеччина)
Amir M. Khan (Асоціація соціального розвитку, Пакистан)

Margaret Nasil Kal (Національна програма боротьби з ТБ, Папуа-Нова Гвінея)
Tamara Kredo (Південноафриканський Кокранівський центр, Південноафриканська рада медичних досліджень, Південно-Африканська Республіка)
Susan Maloney (Центри з контролю та профілактики захворювань, США)
Anna Mandalakas (Медичний коледж Бейлор, Техаська дитяча лікарня, США)
Sushant Mane (Грант урядового медичного коледжу й Група лікарень сера Дж. Дж., Індія)
Lindsay McKenna (Група «Дієве лікування», США)
Imran Pambudi (Національна програма боротьби з ТБ, Індонезія)
Phan Huu Phuc (Національна дитяча лікарня, В'єтнам)
Moorine Sekadde (Національна програма боротьби з ТБ і проказою, Уганда)
Kathryn Snow (Університет Мельбурна, Австралія)
Sabira Tahseen (Національна референтна лабораторія з діагностики ТБ, Пакистан)
Співголовами на засіданні ГРН були Elie Akl, Farhana Amanullah, Stephen Graham і Tamara Kredo.

Технічні консультанти й спостерігачі

Під час засідання ГРН функції технічних консультантів виконували Pete Dodd (Університет Шеффілда, Сполучене Королівство Великої Британії й Північної Ірландії), Anneke Hesselting (Стелленбоський університет, ПАР), Oliver Marcy (Університет Бордо, Франція), Nicole Salazar-Austin (Університет Джона Гопкінса, США) і James Seddon (Імперський коледж Лондона, Велика Британія).

Участь у засіданнях ГРН у якості спостерігачів брали: Draurio Barreira Cravo Neto (Unitaid, Швейцарія); Charlotte Colvin (USAID, США); Anne Detjen (UNICEF, США); Thomas Gradel (Unitaid, Швейцарія); Brian Kaiser (Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ», Швейцарія); Michael McCaul (Стелленбоський університет, ПАР); Lawrence Mbuagbaw (Мед. центр Св. Джозефа Гамільтона, Канада); Celeste Naude (Стелленбоський університет, ПАР); Oghana Rucshineanu (Громадська консультативна рада з питань туберкульозу); Anna Scardigli (Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією, Швейцарія); Cherise Scott (Unitaid, Швейцарія).

Група зовнішнього рецензування

Martina Casenghi (Фонд боротьби з дитячим СНІДом Елізабет Глейзер, Швейцарія)
Anthony Enimil (Викладацька лікарня Комфо Анок'є, Гана)
Malgorzata Grzemska (колишня співробітниця ВООЗ, Польща)
Catherine Hewison («Лікарі без кордонів», Франція)
Devan Jaganath (Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США)
Kobto Ghislain Koura (Міжнародний союз проти туберкульозу й хвороб легень, Франція)
Celia Martínez de Cuellar (Лікарня «Клінікас», Національний університет Асунсьйона, Парагвай)
Ya Diul Mukadi (Агентство США з міжнародного розвитку [USAID], США)
Rahab Mwaniki (Кенійський консорціум громадських організацій з питань допомоги [ККГОПД], Кенія)
Marc Nicol (Університет Західної Австралії, Австралія)
Elizabeth Maleche Obimbo (Університет Найробі, Кенія)
Peter Owiti (Проект молодіжного розвитку Wote, Кенія)
Nyan Win Phyo (Робоча група громадянського суспільства; World Vision, Таїланд)

Ramatoulaye Sall (незалежний консультант, Сенегал)

Rina Triasih (Університет Гадья-Мада, Індонезія)

Eric Wobudeya (Національна лікарня для направлення Мулаго, Уганда; університет Макерере — університет Джона Гопкінса [УМ-УДГ], Дослідницька колаборація, Уганда).

Рецензенти доказових даних

Yael Hirsch-Moverman (Колумбійський університет, США), Hamidah Hussain (Інтерактивні дослідження й розробки [IPD] Global, Сінгапур), Daria Szkwarko (Браунський університет, США) і Courtney Yuen (Гарвардська медична школа, США) провели перевірку доказів для запитання 6 PICO: Моделі догляду для виявлення випадків ТБ та його профілактики в умовах високого ступеню тягаря ТБ.

Керівна група ВООЗ

Annabel Baddeley, Lice Gonzalez Angulo, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Charalambos Sismanidis (Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом); Martina Penazzato (Глобальна програма ВООЗ із протидії ВІЛ, гепатиту й інфекцій, що передаються статевим шляхом); Bernadette Cappello, Lorenzo Moja (Відділ ВООЗ з питань продуктів, політики та стандартів охорони здоров'я); Marie Valentin (Відділ регулювання й попередньої кваліфікації ВООЗ); Corinne Simone Collette Merle (Спеціальна програма ВООЗ із досліджень і підготовки фахівців із тропічних хвороб); Valentina Baltag, Wilson Milton Were (Відділ ВООЗ з питань охорони здоров'я матерів, новонароджених, дітей і підлітків та старіння); Lina Mahy (Відділ ВООЗ з питань харчування й безпеки харчових продуктів); Chiara Servili (Відділ ВООЗ з питань психічного здоров'я та вживання речовин); Sarah Rylance (Відділ ВООЗ з нагляду за неінфекційними захворюваннями); Ogtay Gozalov (Європейське регіональне бюро ВООЗ); Mukta Sharma (Регіональний відділ ВООЗ для країн Південної Азії); Kyung Hyun Oh (Західно-Тихоокеанське бюро ВООЗ); Pedro Avedillo (Панамериканська організація охорони здоров'я); KENZA Bennani, Martin van den Boom (Регіональне бюро ВООЗ для країн Східного Середземномор'я); André Ndongosieme (Африканське Регіональне бюро ВООЗ).

Експерти, які брали участь у розробці настанови щодо лікування ЛС-ТБ, 2011 р.

Члени групи з розробки настанови (ГРН)

Jaime Bayona, Socios En Salud Sucursal, Перу (управління програмами, громадська охорона здоров'я); José A. Caminero, Університетська лікарня Гран-Канарії, Іспанія та UNION, Париж, Франція (клінічна практика); Charles L. Daley, Національна єврейська охорона здоров'я, США (клінічна практика); Agnes Gebhard, Королівський голландський фонд боротьби з туберкульозом (KNCV), Нідерланди (керівництво програмою); Myriam Henkens, організація «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Франція (керівництво програмою); Timothy H. Holtz, Програма досліджень ВІЛ/ЗПСШ, Центри США з контролю та профілактики захворювань (CDC), Азійське регіональне відділення, Таїланд (епідеміологія, нагляд, оцінка програми); Joël Keravec, Науки управління охорони здоров'я, Бразилія (управління лікарськими засобами); Salmaan Keshavjee, Гарвардська медична школа, США (управління програмою, громадська охорона здоров'я); Aamir J. Khan, Програма боротьби з ТБ лікарні Інда, Пакистан (епідеміологія, управління програмою); Vaira Leimane, Державний центр інфектології, Клініка туберкульозу та захворювань легень, Латвія (управління програмою, клінічна практика); Andrey Mariandyshev, Північний державний медичний університет, Архангельськ, Російська Федерація (клінічна практика); Carole D. Mitnick, Гарвардська медична школа, США (епідеміологія, підтримка програми); Gloria Nwagboniwe, Alliance for Hope, Нігерія (громадянське суспільство); Domingo Palmero, Відділення пульмонології, Лікарня Муньїс, Аргентина (клінічна практика); Ma. Imelda Quelapio, Фонд тропічних хвороб, Філіппіни (управління програмою); Michael L. Rich, Partners In Health, США (клінічна практика); Sarah Royce, PATH, США (нагляд, громадське здоров'я); Sabine Rüscher-Gerdes, Національний референс-центр з мікобактерій, Німеччина (фахівець з лабораторних досліджень); Archil Salakaia, Науки управління для охорони здоров'я, США (управління)

програмою); Rohit Sarin, Інститут туберкульозу та суміжних захворювань LRS, Індія (клінічна практика); Holger Schünemann, Університет Макмастера, Канада (голова Групи з розробки рекомендацій; епідеміологія, методологія рекомендацій); Elena Skachkova, Федеральний центр моніторингу туберкульозу, Російська Федерація (нагляд); Francis Varaine, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), Франція (клінічне та програмне управління).

Керівна група ВООЗ

Глобальна програма боротьби з ТБ: Léopold Blanc, Dennis Falzon, Christopher Fitzpatrick, Katherine Floyd, Haileyesus Getahun, Malgorzata Grzemska, Christian Gunneberg, Ernesto Jaramillo, Christian Lienhardt, Fuad Mirzayev, Paul Nunn, Mario C. Raviglione, Delphine Sculier, Fraser Wares, Karin Weyer, Matteo Zignol. ВІЛ-відділ: Chris Duncombe, Marco Antonio de Avila Vitoria.

Група зовнішнього рецензування

Samiha Baghdadi, Регіональний відділ ВООЗ для країн Східного Середземномор'я, Єгипет
Mercedes Becerra, Гарвардська медична школа, США (наукова сфера)
Vineet Bhatia, Регіональний відділ ВООЗ для країн Південно-Східної Азії, Індія
Masoud Dara, Європейський регіональний відділ ВООЗ, Данія
Mirtha del Granado, Регіональний відділ ВООЗ для країн Північної й Південної Америки, США
Reuben Granich, Відділ ВООЗ з питань ВІЛ, Швейцарія
Lindiwe Mvusi, Відділ охорони здоров'я, ПАР (програмне управління)
Nani Nair, Регіональний відділ ВООЗ для країн Південно-Східної Азії, Індія
Norbert Ndjeka, Відділ охорони здоров'я, ПАР (програмне управління, клінічна практика)
Wilfred A.C Nkhoma, Регіональний відділ ВООЗ для країн Африки, Зімбабве
Katsunori Osuga, Регіональний відділ ВООЗ для країн західної частини Тихого океану, Філіппіни
Hendrik Simon Schaaf, Відділ педіатрії й охорони здоров'я дітей, Стелленбоський університет та Дитяча лікарня Тігерберг, ПАР (клінічна практика, МЛС-ТБ в дітей, епіднагляд)
Catharina van Weezenbeek, Регіональний відділ ВООЗ для країн західної частини Тихого океану, Філіппіни
Irina Vasilyeva, Центральний науково-дослідний інститут туберкульозу РАМН, Російська Федерація (дослідження, клінічна практика)
Wang Xie Xiu, Центри контролю та профілактики захворювань Тяньцзіня, Китай (епіднагляд)
Richard Zaleskis, Європейський регіональний відділ ВООЗ, Данія

Команди з перевірки доказів

Chunling Lu, Carole D. Mitnick, Гарвардська медична школа, Бостон, штат Массачусетс, і Richard A. White, Гарвардська школа громадського здоров'я, Бостон, штат Массачусетс, США.

Gail Kennedy, George Rutherford, Karen Steingart, Каліфорнійський університет (Сан-Франциско), Каліфорнія, США. Matthew Arentz, David Horne, Patricia Pavlinac, Judd L. Walson, Вашингтонський університет, Сіетл, штат Вашингтон, США.

Melissa Bauer, Richard (Dick) Menzies, Olivia Oxlade, Університет Макгілла, Монреаль, Квебек, Канада. Консультант: Patricia Whyte, Університет Гріффіта, Квінсленд, Австралія (розробка настанов).

3.1 Лікування чутливого туберкульозу

Група з розробки настанови 2009 року:

Усі члени групи заповнили Декларацію про конфлікт інтересів; не було заявлено про конфлікти.

Група з розробки настанови 2016 року:

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

Наведені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать політиці BOOЗ або цілям засідання:

Kelly Dooley заявила, що не отримувала жодної підтримки заробітної плати від фармацевтичних компаній за свою роботу у наступних ролях та видах діяльності: Співголова дослідження Групи з клінічних випробувань СНІДу (ACTG) щодо оцінки бедаквіліну та деламаніду для лікування МЛС-ТБ; відповідальний дослідник претоманіду у випробуваннях туберкульозу з оцінки претоманіду (РА-824, досліджуваний препарат) для лікування чутливого ТБ; дослідник у випробуваннях з оцінки рифапентину у вагітних жінок з латентною туберкульозною інфекцією, застосування рифапентину для скорочення лікування у пацієнтів з ТБ легень, високі дози рифампіцину та левофлоксацину для лікування туберкульозного менінгіту; з ВІЛ та без нього.

Mike Frick заявив, що його організація отримала некомерційну підтримку 1) для відстеження інвестицій, зроблених у дослідження та розробки у галузі ТБ; 2) щодо симпозіуму на засіданні Union; 3) для відстоювання збільшення фінансування досліджень та розробок у галузі ТБ, досліджень та доступу до втручань на основі доказових даних; та 4) для управління групою консультантів із наукових досліджень спільноти. Simon Schaaf заявив про отримання грантів на фармакокінетичні дослідження препаратів другого ряду у дітей та вивчення профілактичної терапії при МЛС-ТБ. Carrie Tudor заявила, що її організація отримує фінансування від фонду Eli Lilly Foundation на заходи, пов'язані з проектами з туберкульозу та МЛС-ТБ.

Група з розробки настанови 2021 року:

Для участі було запрошено двадцять п'ять осіб із різних галузей знань. Усі експерти заповнили та подали свої декларації інтересів (DOI) та форми зобов'язань щодо конфіденційності у період з березня по квітень 2021 р. Після розгляду заповнених декларацій інтересів наступні 8 експертів заявили про інтереси, які вимагають подальшого розгляду та обговорення з Управлінням BOOЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики (CRE): Susan ABDEL RAHMAN; Grania BRIGDEN; Daniela CIRILLO; Charles DALEY; Geraint DAVIES; Anneke HESSELING; Laia RUIZ MINGOTE; Carrie TUDOR.

Після ретельної оцінки та огляду у співпраці з CRE не було виявлено жодних конфліктуючих інтересів з обсягом роботи, яку проводить ГРН. Було подано відповідну доповідну записку з детальним описом оцінки.

3.2 Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу

Настанова ВООЗ із програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу, оновлення 2011 року.

Фінансування зустрічей та оглядів, пов'язаних із оновленням настанов, повністю здійснювалося Агентством США з міжнародного розвитку (USAID). Експерти Групи з розробки настанови (ГРН) та установи, в яких вони працюють, виділили час на різні обговорення та інші заходи, пов'язані з процесом оновлення.

Форми декларації інтересів були заповнені всіма членами ГРН та Групи зовнішнього рецензування, які не є членами ВООЗ, а також членами академічних центрів, які брали участь у рецензуванні. Чотири члени ГРН заявили про інтереси, які були оцінені як потенційний конфлікт, і були звільнені від сесій зустрічі 25–27 жовтня 2010 р., під час яких обговорювалися рекомендації щодо схем прийому препаратів. Jaime BAYONA був консультантом з розробки дизайну клінічних випробувань для вивчення протитуберкульозного препарату, виробленого компанією Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd (OPC-67683). Charles L. DALEY був головою з моніторингу безпеки лікарських засобів у двох випробуваннях, проведених компанією Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. Carole D. MITNICK була членом Науково-консультативної ради компанії Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd і відігравала консультативну роль щодо препарату OPC-67683. Ma. Imelda QUELAPIO отримала підтримку (грошову та негрошову) для дослідження від компанії Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.

Наведені нижче члени академічних центрів, які проводили рецензування доказів, на основі яких були розроблені рекомендації, що містяться в цій настанові, представили свої висновки на зустрічі: Matthew ARENTZ, Melissa BAUER, Richard MENZIES, Carole D. MITNICK, Olivia OXLADE, Patricia PAVLINAC та Judd L. WALSON. Вони не брали участі у формулюванні рекомендацій, пов'язаних із відповідним рецензуванням доказів, яке вони виконали.

Ця інформація включена до розділу «Фінансування та декларації інтересів» у Настанові з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу, оновлення 2011 р., стор. 2, доступно за посиланням: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf.

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2016

Група з розробки настанови

Обсяг оновлення настанови та склад ГРН, включаючи їхні біографії, були оприлюднені для коментарів перед зустріччю відповідно до політики ВООЗ щодо конфлікту інтересів. Усі члени ГРН заповнили форми Декларації інтересів ВООЗ. Керівний комітет настанови ВООЗ у рамках підготовки до оновлення настанови та засідання ГРН розглянув заповнені форми. Наведені нижче члени ГРН заявили про відсутність конфлікту інтересів: Luis Gustavo do Valle BASTOS, José A CAMINERO, Tsira CHAKHAIA, Michel GASANA, Armen HAYRAPETYAN, Antonia KWIECIEN, Sundari MASE, Nguyen Viet NHUNG, Maria RODRIGUEZ, Holger SCHÜNEMANN, James SEDDON та Alena SKRAHINA.

Зазначені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які вважалися такими, що не суперечать цілям засідання:

Farhana AMANULLAH заявила, що отримала фінансування за консультації (500 дол. США на день) та поїздки від ВООЗ та гранти від Глобального фонду та TB-REACH на покриття зарплати (10% еквівалента повної зайнятості).

Daniela CIRILLO заявила, що отримала фінансування від фонду FIND для проведення оцінки тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до нових препаратів (16 000 дол. США) та від компанії Otsuka для оцінки ТМЧ до деламаніду (25 000 дол. США). Вона також заявила, що є головою наднаціональної референс-лабораторії з ТБ в Італії, яка бере участь у нарощуванні потенціалу країни в галузі технологій ТМЧ для препаратів другого ряду та нових діагностичних засобів для лікарсько-стійкого ТБ та є членом Італійського національного комітету з використання бедаквіліну.

Charles L. DALEY заявив, що отримав фінансування від компанії Otsuka для роботи як голова комітету з моніторингу даних в межах клінічних випробувань деламаніду (47 000 дол. США за 7 років — по сьогодні).

Kelly DOOLEY заявила, що отримала фінансування для надання експертних консультацій з дизайну випробувань ТБ/НІ (2000 дол. США на рік, що виплачуються університету/роботодавцю); вона також заявила про наступні види діяльності та ролі: співголова дослідження Групи клінічних випробувань СНІДу паклітакселу та трастузумабу (АРТ) з оцінки претоманіду (РА-824) та дослідник у випробуваннях з оцінки високодозного ізоніазиду для лікування МЛС-ТБ, рифапентину для вагітних жінок та дітей з латентною туберкульозною інфекцією (ЛТБІ), високодозного лікування туберкульозного менінгіту, а також бедаквіліну та деламаніду для дітей з МЛС-ТБ та ВІЛ-інфекцією.

Agnes GEBHARD заявила, що вона працює у Фонді KNCV ТБ, який реалізує два проекти, що фінансуються Фондом Eli Lilly and Company: (i) залучення приватного сектора до діагностики та лікування ТБ та МЛС-ТБ з використанням якісних протитуберкульозних препаратів другого ряду та (ii) розгортання QuanTB (інструменту прогнозування лікарських засобів) у країнах, що не підтримуються Системами покращення доступу до фармацевтичних препаратів та послуг. Крім того, вона заявила, що Фонд KNCV ТБ реалізує спільний проєкт із Serheid у двох країнах (Нігерія, В'єтнам), при цьому KNCV надає послуги з встановлення та початкового навчання з використання приладів GeneXpert.

Carlos TORRES-DUQUE заявив, що отримав гонорари від компанії Janssen Pharmaceuticals за презентації з профілактики ТБ та політики ВООЗ щодо бедаквіліну на латиноамериканській зустрічі з МЛС-ТБ, що відбулася 2014 року (2000 дол. США). Tom SHINNICK заявив, що є співробітником Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC). CDC підтримує його поїздки та дослідження, пов'язані з його роботою з лабораторних послуг, необхідних для боротьби з ТБ. Він заявив, що часто представляв позицію CDC щодо лабораторних послуг, необхідних для діагностики, лікування та контролю ТБ. У рамках своїх офіційних обов'язків у CDC він працював у Раді з моніторингу даних та безпеки (РМДБ), організованій компанією Otsuka для клінічного випробування деламаніду. Він не отримував жодної винагороди за роботу в РМДБ або за дорожні витрати (CDC сплатили всі дорожні витрати, пов'язані з роботою в РМДБ). РМДБ завершила свою роботу в межах дослідження.

Наведені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які, на їхню думку, суперечать деяким цілям засідання й тому були усунені від деяких обговорень: Lindsay MCKENNA задекларувала некомерційну підтримку від Treatment Action Group (TAG), свого роботодавця, від Партнерства «Покласти край ТБ»; Фонду Білла та Мелінди Гейтс; Департаменту у справах ветеранів США (від імені Центру з контролю та профілактики захворювань США); проєктів Janssen Therapeutics з лікування гепатиту С та ВІЛ-інфекції та Глобального альянсу з розробки протитуберкульозних препаратів (державно-приватна організація, що розробляє нові препарати та схеми лікування туберкульозу). Таким чином, вона була відсторонена від участі у засіданні 9 листопада 2015 року з питання 1 «Пацієнти, втручання, порівняння та результати» (PICO) щодо складу схеми лікування МЛС-ТБ для дорослих та дітей. José A CAMINERO у своєму біографічному нарисі заявив, що є штатним консультантом Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (UNION), агентства, безпосередньо залученого до реалізації та оцінки програм, що використовують коротші схеми лікування МЛС-ТБ. Тому його було усунуто від участі у засіданні 10 листопада 2015 р. з питання 3 PICO про коротші схеми лікування МЛС-ТБ.

Група зовнішнього рецензування

Наведені нижче члени групи зовнішнього рецензування (ГЗР) заявили про відсутність інтересу, пов'язаного з цілями цього засідання: Chen-Yuan CHIANG, Celine GARFIN, Michael KIMERLING, Vaira LEIMANE, Gao MENGQIU, Norbert NDJEKA, Ejaz QADEER, Lee REICHMAN, Rohit SARIN та Irina VASILYEVA.

Наведені нижче два члени ГЗР заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать цілям настанови. Guy MARKS заявив про підтримку досліджень від AERAS (450 000 дол. США), пов'язаних з оцінкою латентної туберкульозної інфекції та частоти рецидивів ТБ після первинного лікування у В'єтнамі. Він також заявив, що є віцепрезидентом (і членом правління) UNION та головним редактором Міжнародного журналу туберкульозу та захворювань легень/International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (за що він отримує гонорар). Dalene VON DELFT заявила про отримання підтримки від TAG, USAID, Unitaaid, Janssen Pharmaceuticals, Critical Path to TB Drug Regimens (CPTR) та AERAS на покриття витрат на проїзд та проживання для проведення презентацій/виступів з лікарсько-стійкого ТБ. Вона заявила, що у 2011 році вона отримала бедаквілін у рамках лікування МЛС-ТБ через програму доступу до співчутливого використання.

Рецензенти доказових даних

Наведені нижче рецензенти заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать цілям засідання:

Gregory J FOX заявив, що отримав дослідницьку та негрошову підтримку від UNION (спонсоровану компанією Otsuka) на суму близько 5000 дол. США для участі у Міжнародній конференції UNION 2015 року та отримання премії Young Innovator Award (він заявляє про відсутність роботи для компанії Otsuka або будь-якого зв'язку цієї премії з якоюсь комерційною).

Katherine FIELDING заявила, що її роботодавець (LSHTM) отримав премію від організації «Лікарі без кордонів (MSF) (26 890 фунтів стерлінгів) на період з лютого по грудень 2015 року за надання статистичної підтримки для дослідження TB-PRACTECAL, в якому вона є дослідником. Дослідження є рандомізованим контрольованим випробуванням (РКВ) фази II–III для оцінки ефективності та безпеки коротших схем лікування МЛС-ТБ для дорослих.

Rebecca HARRIS заявила, що вона консулює клінічну дослідницьку організацію (Cromsource), що працює над вакцинами Glaxo SmithKline (GSK) (~90 000 фунтів стерлінгів у 2013 році); та над вакцинами GSK, не пов'язаними з ТБ (~10 000 фунтів стерлінгів з 2013 року) для Mapower Solutions.

David MOORE заявив про отримання дослідницької підтримки від Програми стипендій Wellcome Trust Research Training Fellowship Program для керівництва аспірантом з вивчення МЛС-ТБ у Перу (207 056 фунтів стерлінгів у 2014 році).

Anneke HESSELING заявила, що її роботодавець (Стелленбоський університет) отримав нагороду від компанії Otsuka Pharmaceutical (~70 000 дол. США станом на сьогодні) за її роботу над клінічними випробуваннями деламаніду фази III у дітей.

Ця інформація включена до розділу «Декларація інтересів» у Настанові ВООЗ з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу, оновленого у 2016 р., сторінки 2–5, доступний за адресою: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>.

Настанова з лікування та догляду пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом, перегляд 2017 року

Обсяги оновлення Настанови з лікування чутливого туберкульозу та догляду за пацієнтами та склад Групи з розробки настанови (ГРН) та Групи зовнішнього рецензування були встановлені відповідно до політики ВООЗ щодо конфлікту інтересів. Усі учасники заповнили форму Декларації інтересів ВООЗ. Усі декларації інтересів було оцінено трьома членами керівної групи щодо наявності будь-якого можливого фінансового чи інтелектуального конфлікту інтересів. Крім того,

У деяких випадках був можливий конфлікт інтересів, що виправдовує виключення з членства в ГРН, і директор Глобальної програми ВООЗ з боротьби з ТБ, Комітет ВООЗ з рецензування настанов та Юридичний відділ ВООЗ консультувалися з цього питання, і було прийнято рішення. Різноманітність та широке представництво в ГРН були спрямовані на усунення та подолання будь-яких потенційних інтелектуальних конфліктів інтересів. До складу ГРН увійшли представники технічних партнерів та академічних кіл, методист GRADE, керівники національних програм боротьби з ТБ з різних регіонів ВООЗ, представники організацій громадянського суспільства, експерти з центрів ВООЗ, професійних організацій та представник Міжнародної організації з міграції (див. **додаток 2**). Біографії членів ГРН були опубліковані перед зустріччю, а Керівний комітет ВООЗ з рекомендацій, сформований у рамках підготовки до оновлення рекомендацій, розглянув заповнені форми на початку зустрічі з усіма присутніми.

Група з розробки настанови

Наведені нижче члени заявили про відсутність інтересів: Si Thu AUNG; Frank BONSU; Jeremiah CHAKAYA; Lucy CHESIRE; Daniela CIRILLO; Poonam DHAVAN; Kathy FIEKERT; Andrei MARYANDYSHEV; Nguyen Viet NHUNG; Ejaz QADEER; Abdul Hamid SALIM; Holger SCHÜNEMANN; Pedro SUAREZ; Justin Wong Yun YAW.

Наведені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать політиці ВООЗ або цілям засідання:

Kelly DOOLEY заявила, що не отримувала жодної підтримки заробітної плати від фармацевтичних компаній за свою роботу у наступних ролях та видах діяльності: Співголова дослідження Групи з клінічних випробувань СНІДу (ACTG) щодо оцінки бедаквіліну та деламаніду для лікування МЛС-ТБ; відповідальний дослідник претоманіду у випробуваннях туберкульозу з оцінки претоманіду (PA-824, досліджуваний препарат) для лікування чутливого ТБ; дослідник у випробуваннях з оцінки рифапентину у вагітних жінок з латентною туберкульозною інфекцією, застосування рифапентину для скорочення лікування у пацієнтів з ТБ легень, високі дози рифампіцину та левофлоксацину для лікування туберкульозного менінгіту; з ВІЛ та без нього.

Mike FRICK заявив, що його організація отримала некомерційну підтримку: 1) для відстеження інвестицій, зроблених у дослідження та розробки у галузі ТБ; 2) щодо симпозиуму на засіданні Union; 3) для відстоювання збільшення фінансування досліджень та розробок у галузі ТБ, досліджень та доступу до втручань на основі доказових даних; та 4) для управління групою консультантів із наукових досліджень спільноти.

Simon SCHAAF заявив про отримання грантів на фармакокінетичні дослідження препаратів другого ряду у дітей та вивчення профілактичної терапії при МЛС-ТБ.

Carrie TUDOR заявила, що її організація отримує фінансування від фонду Eli Lilly Foundation на заходи, пов'язані з проєктами з туберкульозу та МЛС-ТБ.

Група зовнішнього рецензування

Наведені нижче члени Групи зовнішнього рецензування заявили про відсутність інтересу, пов'язаного з цілями цього засідання: Riitta DLODLO, Celine GARFIN, Lee REICHMAN, Vaira LEIMANE, Rohit SARIN, Dalene VON DELFT та Fraser WARES. Наведені нижче співробітники ВООЗ з регіональних офісів розглянули остаточний проєкт документа настанови: Masoud DARA (Європа), Mirtha DEL GRANADO (Америка), Daniel KIBUGA (Африка), Hyder KHURSHID (Південно-Східна Азія), Mohamed AZIZ (Східне Середземномор'я) та Nobuyuki NISHIKIORI (Західно-Тихоокеанський регіон).

Рецензенти доказових даних

Дослідники, які провели систематичні огляди доказових даних для цього перегляду: Narges ALIPANAH, Cecily MILLER, Payam NAHID (керівник групи для PICO 1, 2 та 7-10), Університет

Каліфорнії, Сан-Франциско, США; та Lelia CHAISSON, Школа охорони здоров'я імені Блумберга при Університеті Джонса Хопкінса, Балтімор, США. Richard MENZIES, Університет Макгілла, Монреаль, Канада (керівник групи PICO 3, 4 та 6); та James JOHNSTON, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, Канада. Gregory FOX (керівник групи PICO 11) та Jennifer HO, Сіднейський університет, Сідней, Австралія. Рецензенти доказових даних не брали участь у формулюванні рекомендацій щодо політики.

Наведені нижче рецензенти заявили про відсутність інтересу, пов'язаного з цілями та їх участю у нараді: Narges ALIPANAH, Jennifer HO та James JOHNSTON. Наведений нижче рецензент заявив про інтереси, які, на думку експертів, не суперечать політиці BOO3 чи цілям засідання: Paуam NAHID заявив, що його дослідницький підрозділ отримав підтримку від Центрів США з контролю та профілактики захворювань через федеральний контракт на підтримку клінічних дослідних підрозділів у Сан-Франциско, США та Ханой, В'єтнам.

Ця інформація включена до розділу «Декларація та управління конфліктом інтересів» у Настанові з лікування чутливого туберкульозу та догляду за пацієнтами, оновлення 2017 р., сторінки 6–7, доступно за посиланням: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>.

Настанова BOO3 із лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю та рифампіцин-стійкого ТБ, 2018 рік

Група з розробки настанови:

Обсяг оновлення настанови та склад Групи з розробки настанови (ГРН), включаючи біографії членів, були опубліковані для коментарів перед засіданням відповідно до вимог BOO3 (Настанова BOO3 із лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та рифампіцин-стійкого туберкульозу, оновлення 2018 р.). Усі члени ГРН заповнили форму Декларації інтересів BOO3 (DoI) та погодилися на зобов'язання щодо конфіденційності. Керівний комітет BOO3 із розробки настанови розглянув заповнені форми.

Зазначені нижче члени ГРН заявили про відсутність інтересів, які могли б суперечити цілям настанови: Eden ABADIANO MARIANO, Sarabjit S CHADHA, Fernanda DOCKHORN COSTA JOHANSEN, Edwin HERRERA-FLORES, Ayuko HIRAI, Alexander KAY, Rafael LANIADO-LABORIN, Lawrence MBUAGBAW, Austin Arinze OBIEFUNA, Cristina POPA, Wipa REECHAIPICHITKUL, Maria RODRIGUEZ, Holger SCHÜNEMANN, Adman Skirry SHABANGU та Sabira TAHSEEN.

Наведені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать цілям настанови:

Susan ABDEL-RAHMAN заявила, що у вересні 2017 року її установа отримала дослідницький грант (196 356 дол. США) від Thrasher Foundation за її роль головного дослідника для вивчення можливості визначення точної концентрації в крові протитуберкульозних препаратів другого ряду за допомогою сухих крапель крові (фінансування продовжується). Daniela CIRILLO заявила, що грант (26 000 дол. США) був наданий її дослідницькому підрозділу Фондом інноваційної діагностики (FIND) для оцінки нових діагностичних засобів для ТБ (фінансування продовжується). У 2014 році вона отримала фінансування від компаній Janssen (10 000 дол. США) та Otsuka (25 000 дол. США) для роботи з дослідження тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до нових препаратів. 2014 року Janssen Italy профінансувала її участь в експертній робочій групі з використання бедаквіліну в Італії (1000 дол. США). Geraint (Gerry) Rhys DAVIES заявив, що до листопада 2017 року він був академічним координатором консорціуму PreDiCT-TB, державно-приватного партнерства, яке фінансується Ініціативою Європейського союзу з інноваційних лікарських засобів та Європейською федерацією фармацевтичної промисловості та асоціацій. Хоча ця роль передбачала взаємодію з промисловими партнерами (GSK, Sanofi, Janssen) у доконфліктуючих царинах досліджень у галузі розробки протитуберкульозних препаратів, ця діяльність повністю підтримувалася державним фінансуванням Європейського союзу (ЄС), і ні він, ні його дослідницький інститут не отримали жодного фінансування від EFPIA чи окремих фінансів. Його попросили і він має намір надати рекомендації дослідницькій групі STREAM

щодо можливих ФК-досліджень, які можуть бути проведені в майбутньому з використанням існуючих або додатково проспективно зібраних зразків (жодної оплати чи дослідницької підтримки за цю діяльність не пропонувалося). 2017 року BOOЗ виплатила йому гонорари за експертні консультації (5000 дол. США). Він є членом керівної групи, скликаної Critical Path to TB Regimens для консультування з розробки біомаркера ліпоарабіноманнану (LAM), розробленого компанією Otsuka у контексті адаптивних клінічних випробувань (не отримує оплати за цю діяльність). Bernard FOURIE заявив про отримання 16 000 дол. США на рік (постійно) за виконання функцій невиконавчого директора та члена Ради Національного інституту біопродуктів у ПАР, який займається виключно виробництвом та маркетингом продуктів, отриманих із крові та плазми. Payam NAHID заявив про поточний контракт між Федеральними центрами США з контролю та профілактики захворювань (CDC) та Каліфорнійським університетом у Сан-Франциско для підтримки клінічних випробувальних підрозділів у Сан-Франциско та В'єтнамі (загальна сума не вказана). Carrie TUDOR заявила, що її роботодавець отримує фінансування від фонду Eli Lilly (~1000 000 дол. США на 2013–2017 рр.; фінансування продовжується, у розмірі 243 000 дол. США в 2018 р.) для реалізації проєкту з ТБ/МЛС-ТБ Міжнародної ради медсестер. Проєкт спрямований на нарощування потенціалу медсестер та суміжних фахівців з лікування ТБ та ЛС-ТБ за допомогою навчання та нині діє в Китаї, Есватіні, Ефіопії, Лесото, Малаві, Російській Федерації, Уганді та Замбії. Вона також отримала 20 000 дол. США від Науково-дослідного інституту з ТБ та ВІЛ провінції Квазулу-Натал (ПАР) та Fogarty/NIH (США) за дисертацію та постдокторське дослідження з ТБ до 2014 року. Zarir UDWADIA заявив, що допоміг близько 40 пацієнтам отримати доступ до бедаквіліну та трьом пацієнтам отримати доступ до даламаніду через механізм «ліки зі співчуття» (compassionate use) від компаній Janssen та Otsuka відповідно. Він заявив, що не стягував платню з пацієнтів, які брали участь у програмі, і не було жодних фінансових транзакцій із виробниками. Andrew VERNON заявив, що він очолює групу клінічних досліджень у CDC США (Консорціум з випробувань туберкульозу [TBTC]), яка проводить випробування в галузі лікування ТБ. TBTC часто співпрацює з фармацевтичними компаніями, які можуть надавати скромну підтримку, наприклад постачання препаратів, фінансування ФК-досліджень. Компанія Sanofi Aventis виділила ~2,8 млн дол. США у вигляді шести необмежених грантів фонду CDC Foundation у 2007–2015 роках для сприяння або підтримки роботи TBTC щодо рифапентину (наприклад, ФК-дослідження, контракти співробітників, поїздки запрошених доповідачів, підготовка даних для підтримки подачі документів до регуляторних органів). Ці кошти не принесли жодної іншої користі дослідницької групи. TBTC проводить дослідження з рифапентином (дослідження TBTC 31) та левофлоксацином (Опти-Q, дослідження TBTC 32). Він заявляє, що його філія підтримала дослідження чутливого ТБ, які включали моксифлоксацин (дослідження TBTC 27, дослідження 28 та дослідження 31). Його філія також підтримала набір у двох із трьох центрів, що беруть участь у дослідженні Опти-Q. У цьому дослідженні оцінюються різні дози левофлоксацину при лікуванні ЛС-ТБ і немає групи порівняння. Відсутня участь у закупівлі препаратів. Відповідальний дослідник та керівництво дослідженням, включаючи обробку даних, аналіз та закупівлю препаратів, знаходяться у Бостонському університеті. Результати Опти-Q поки що не відомі, і остаточний аналіз ще не розпочався. Більшість дослідження фінансувалася Національним інститутом охорони здоров'я США (Національний інститут алергії та інфекційних захворювань [NIAID]). Наведений член ГРН заявив про інтерес, який був визнаний таким, що суперечить цілям настанови (фінансування нових препаратів для використання в схемах лікування МЛС-ТБ). Тому він вийшов зі складу групи ГРН і взяв участь як технічний ресурс. Gary MAARTENS заявив, що його лабораторія отримує 2 184 608 дол. США від Національного інституту охорони здоров'я США (NIAID) для проведення аналізів лікарських препаратів для дослідження безпеки, переносимості та фармакокінетики бедаквіліну та даламаніду, окремо та в комбінації, серед пацієнтів, що проходять лікування МЛС-ТБ (дослідження A5343 Групи клінічних випробувань СНІДу). Він не отримує жодної підтримки заробітної плати.

Група зовнішнього рецензування (ГЗР)

Зазначені нижче члени ГЗР заявили про відсутність інтересів, які могли б суперечити цілям настанови: Essam ELMOGHAZI, Mildred FERNANDO-PANCHO, Anna Marie Celina GARFIN, Barend (Ben) MARAIS, Andrei MARYANDYSHEV, Alberto MATTEELLI, Giovanni Battista MIGLIORI, Nguyen Viet NHUNG, Rohit SARIN, Welile SIKHONDZE, Ivan SOLOVIC, Pedro SUAREZ та Carlos TORRES.

Наведений нижче член ГЗР заявив про інтереси, які, на думку експертів, не суперечать цілям настанови:

Thato MOSIDI заявив, що представляє людей, які уражені ТБ і живуть з ним, в національному координаційному механізмі Глобального фонду в ПАР. Вона також є активним членом TB Proof, некомерційної організації, яка виступає за доступ пацієнтів до протитуберкульозних препаратів.

Наведені нижче рецензенти доказових даних були з Університету Макгілла, Монреаль, Канада — Syed ABIDI, Jonathon CAMPBELL, Zhiyi LAN та Dick MENZIES. Вони заявили про відсутність інтересів, що суперечать цілям настанови.

Наведений нижче рецензент доказів заявив про інтереси, які, на його думку, не суперечать цілям настанови: Faiz Ahmad KHAN заявив про отримання від ВООЗ оплати за збір даних та проведення метааналізу коротших схем лікування МЛС-ТБ для настанови 2016 року (4080 канадських доларів) та про витрати на поїздку для подання цих результатів на засідання ГРН у 2015 році. Він також заявив про проведення оновлення того ж аналізу у 2016–2018 роках для настанови Американського торакального товариства (ATS), за що він не отримує жодної винагороди.

Настанова ВООЗ із лікування ізоніазид-стійкого туберкульозу, 2018

Відповідно до настанови ВООЗ з декларацій інтересів¹ для експертів ВООЗ, випущених Управлінням ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики, членам Групи з розробки настанови (ГРН), Групи з рецензування доказів (ГЗР) та рецензентам доказових даних було запропоновано представити заявити про будь-які конфліктуючі інтереси (чи то академічні, фінансові чи інші), які могли б вважатися такими, що суперечать їхній ролі у розробці цієї настанови. З метою забезпечення нейтральності та незалежності експертів Керівний комітет ВООЗ з розробки настанови провів оцінку форм DoI, резюме, дослідницьких інтересів та видів діяльності. У випадках, коли були виявлені потенційні конфлікти, до Управління ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики зверталися за додатковими роз'ясненнями та рекомендаціями щодо того, як управляти конфліктуючими інтересами. Якщо будь-які заявлені інтереси вважалися суттєвими, особи не включалися до ГРН.

Членам ГЗР також було запропоновано заявити про інтереси, і вони також були оцінені щодо потенційного конфлікту. Згідно з правилами ВООЗ, цілі процесу розробки настанов та склад ГРН, включаючи біографії членів, були опубліковані за 4 тижні до засідання ([Настанова ВООЗ із лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та рифампіцин-стійкого туберкульозу, оновлення 2018 р.](#)).

Це публічне повідомлення було зроблено для того, щоб дозволити громадськості надати коментарі, що стосуються будь-яких конфліктуючих інтересів, які могли залишитися непоміченими або не повідомленими під час попередніх оцінок.

Група з розробки настанови

Наведені нижче члени ГРН заявили про відсутність інтересів: Daniela CIRILLO, Kelly DOOLEY (співголова), Gustavo DO VALLE BASTOS, Raquel DUARTE, Christopher KUABAN, Rafael LANIADO-LABORIN, Gary MAARTENS, Andrei MARYANDYSHEV, Ignacio MONEDERO-RECUERO, Maria Imelda Josefa QUELAPIO, Wipa REECHAIPICHITKUL, Nancy SANTESSO (співголова), Welile SIKHONDZE та Armand VAN DEUN.

П'ять членів ГРН заявили про інтереси, які були визнані несуттєвими і такими, що не впливають на нейтральність процесу розробки настанови. Тому жодних обмежень на їхню участь не застосовувалося:

Farhana AMANULLAH: (1b) дитячий експерт для місії ВООЗ з моніторингу ТБ в Індонезії (винагорода 600 дол. США на день, 14–27 січня 2017 р.); (2a) дитячий експерт з ТБ для гранту Гарвардської медичної школи Global Health Delivery (20% еквівалента повної зайнятості [FTE]; червень 2016 р. — червень 2018 р.); (2b) дитячий експерт з ТБ для гранту Глобального фонду (20% FTE; червень 2016 р. — грудень 2017 р.).

Tsira CHAKHAIA: (1b) координатор досліджень для клінічного випробування NC-006 організації TB Alliance (2016); координатор проєкту із залучення спільноти для організації TB Alliance (нині); координатор досліджень для організації NiX-TB (з травня 2017 р.).

Philipp DU CROS: (2a) Член комітету з написання протоколу та керівного комітету клінічного випробування TB-PRACTECAL, отримав грант у розмірі 6,8 млн євро від голландської поштової лотереї для організації «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), операційного центру в Амстердамі (нині діє).

Michael RICH: (1a) найнятий організацією Partners in Health для роботи над клінічною настановою щодо догляду та програмного ведення ЛС-ТБ; (1a) консультант ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ для національних програм боротьби з ТБ; (2a) проводить дослідження та розробляє схеми лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) як одержувач гранту Unitaid на розширення нових ринків лікарських засобів для боротьби з ТБ [EndTB] (усі тривають під час розробки цієї настанови).

Rada SAVIC: (1b) Член групи засідання ВООЗ з профілів цільових схем (винагорода 2500 дол. США); рецензент гранту для європейських країн та країн, що розвиваються, партнерства з клінічних випробувань (винагорода 1000 дол. США); (2a) відповідальний дослідник або співвідповідальний дослідник дослідних грантів Національних інститутів охорони здоров'я США (NIH) та Фонду Гейтса щодо покращення варіантів лікування туберкульозу (всі на даний час активні).

Група зовнішнього рецензування

Наведені нижче члени ГЗР заявили про відсутність інтересів, пов'язаних із цілями цього засідання: Essam ELMOGHAZI, James JOHNSTON, Enos MASINI, Rohit SARIN, Kitty VAN WEEZENBEEK, Irina VASILYEVA та Piret VIIKLEPP.

Нижче згадані члени ГЗР заявили про інтереси, визнані несуттєвими для теми настанови. Деякі члени ГЗР брали участь у клінічних випробуваннях, не пов'язаних з лікуванням Нрез-ТБ, і тому на їхню участь як експертів-рецензентів не поширюються жодні обмеження.

Charles L. DALEY: (1b) Голова та член комітетів з моніторингу даних для досліджень деламаніду (45 000 дол. США, наданих компанією Otsuka Pharmaceutical протягом 8 років; продовжується); Голова комітету з моніторингу даних для досліджень клофазіміну (2500 дол. США, наданих компанією Novartis; завершено у 2016 році).

Ingrid OXLEY: (5b) на конференції Union 2015 року у Кейптауні в межах промокампаній організації TB Proof виступала за лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) серед медичних працівників. Вона є медичним працівником та перенесла два епізоди ТБ. Багато членів TB Proof, які є медичними працівниками, могли скористатися настановою ВООЗ з лікування ЛТБІ або отримати фінансування на лікування ЛТБІ. Це було метою поточної настанови.

Simon SCHAAF: (2a) дослідницька підтримка роботодавця для проведення фармакокінетичних (ФК) досліджень протитуберкульозних препаратів другого ряду в дітей від NIH та Otsuka Pharmaceutical (приблизно 5 мільйонів рандів на рік). Грант NIH припинився у 2015 році; грант Otsuka Pharmaceutical досі активний.

Helen STAGG: (1b) грант роботодавцю за консультаційну роботу з клінічних маршрутів лікування МЛС-ТБ у Східній Європі (Otsuka Pharmaceutical: 59 925 фунтів стерлінгів; 2013-2015); (2a) грант роботодавцю для дослідження гепатиту та латентної туберкульозної інфекції (HALT) (Департамент охорони здоров'я Великої Британії; Національний інститут досліджень у галузі охорони здоров'я, Велика Британія; 86 000 фунтів стерлінгів для дослідження HALT (2014); 315 265 фунтів стерлінгів на стипендію, заробітну плату, витрати на дослідження; 2015-2017); (2b) негрошова підтримка дослідження HALT (Sanofi надає безкоштовний рифапентин учасникам дослідження; 2014-2017); (6d) отримала міжнародну стипендію стажера (у розмірі 1000 дол. США) на конференції Американського торакального товариства (ATS) 2016 року, де вона представила результати огляду (7).

Carlos A. TORRES-DUQUE: (5a) та (5b) як член Національного консультативного комітету з туберкульозу (Міністерство охорони здоров'я Колумбії) бере участь у оновленні національної настанови з лікування туберкульозу. Його

експертна думка заснована на доказових даних та місцевому/міжнародному досвіді і не приносить йому ніякого прибутку.

Рецензенти доказових даних

Незалежні експерти, які проводили систематичні огляди доказових даних для цього перегляду, заявили про відсутність інтересів, пов'язаних із темою цілей настанови.

Ця інформація включена до розділу «Декларація інтересів» у настанові ВООЗ з лікування ізоніазид-стійкого туберкульозу, сторінки IX–XI, доступні за адресою: [Настанова ВООЗ із лікування ізоніазид-стійкого туберкульозу: доповнення до настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу](#).

Настанова ВООЗ із лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю та рифампіцин-стійкого ТБ, 2020

Відповідно до настанови ВООЗ з декларації інтересів для експертів ВООЗ, випущених Управлінням ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики, членам Групи з розробки настанови, Групи зовнішнього рецензування та рецензентам доказових даних було запропоновано подати заповнені форми Декларації інтересів ВООЗ (академічних, фінансових чи інших), які можуть вважатися такими, що суперечать їх ролі у розробці цієї настанови. З метою забезпечення нейтральності та незалежності експертів Керівний комітет ВООЗ з розробки настанови провів оцінку форм DOI, резюме, дослідницьких інтересів та видів діяльності. У випадках, коли були виявлені потенційні конфлікти, за додатковими роз'ясненнями та рекомендаціями щодо управління конфліктуючими інтересами зверталися до Управління ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики. Якщо будь-які заявлені інтереси вважалися суттєвими, особи не включалися до складу Групи з розробки настанови.

Відповідно до правил ВООЗ, мети процесу розробки настанови і склад ГРН, включаючи біографії членів, були оприлюднені до засідання. (<https://www.who.int/news-room/events/detail/2019/09/27/default-calendar/guideline-development-group-meeting-to-update-the-who-guidelines-on-drug-resistant-tuberculosis>). Це публічне повідомлення було зроблено для того, щоб дозволити громадськості надати коментарі, що стосуються будь-яких конфліктуючих інтересів, які могли залишитися непоміченими або не повідомленими під час попередніх оцінок.

Група з розробки настанови

Наведені нижче члени Групи з розробки настанови заявили про відсутність конфлікту інтересів: Holger Schünemann (Chair); Rafael Laniado-Laborin (співголова); Erlina Burhan; Fernanda Dockhorn Costa Johansen; Bernard Fourie; Elmira Gurbanova; Muhammad Amir Khan; Marian Loveday; Mahshid Nasehi; Ben Marais; Beatrice Mutayoba; María Rodríguez; Debrah Vambe; and Nguyen Viet Nhung. Один із членів Групи з розробки настанови надав додаткову інформацію, яка не вимагала подальших дій, оскільки це не призвело до конфлікту інтересів.

Ingrid Schoeman: Як людина, яка пережила ШЛС-ТБ, вона зіткнулася з побічними ефектами лікування протягом 2 років. Вона працює в TB Proof, правозахисній організації, яку часто запрошують на зустрічі ключових зацікавлених сторін, де вони діляться досвідом людей, які пережили ЛС-ТБ, та виступають за високоякісну допомогу при ТБ. Працює в TB Proof з 2017 року. Впевнена, що ефективніша доказова настанова з лікування ЛС-ТБ принесе користь її колегам, друзям та місцевим громадам.

Шість членів Групи з розробки настанови заявили про інтереси, які були визнані незначними і, як вважалося, не впливають на незалежність та неупередженість експертів у процесі розробки настанови. Тому жодних обмежень на їхню участь не застосовувалося:

Charles Daley: Участь у Комітеті з моніторингу даних (КМД) у дослідженнях деламаніду. Загалом отримав 5000 дол. США від компанії Otsuka Pharmaceutical за послуги, надані у 2016 році як голова Комітету. Участь у КМД в дослідженнях деламаніду за участі дітей (роль члена). Загалом отримав 4000 дол. США від Otsuka Pharmaceutical за поточні послуги як член Комітету.

Gerry Davies: Участь у консорціумі PreDiCT-TB, державно-приватному партнерстві, що фінансується Ініціативою Європейського союзу з інноваційних лікарських засобів та Європейською федерацією фармацевтичної промисловості та асоціацій (EFPIA). Роль академічного координатора (2012–2017 рр.) призвела до взаємодії з промисловими партнерами у доконкурентних царинах досліджень у галузі розробки протитуберкульозних препаратів. Усі ці заходи повністю фінансувалися за рахунок державного фінансування Європейського Союзу. Фінансової підтримки від EFPIA не отримано. Поточний співавтор фармакокінетичних піддосліджень, похідних до дослідження STREAM Stage 1. Фінансова підтримка буде надана через дослідний інститут [Ліверпульський університет] для підтримки аналізу фармакокінетичних зразків та даних пізніше наприкінці 2019/початку 2020 року. Ця робота зосереджена на оцінці клофазіміну та фторхінолонів. Науковий співкерівник кандидата наук, який зараз бере участь у проведенні дослідженні TB-PRACTECAL (відповідальний дослідник) у Лондонській школі гігієни та тропічної медицини. Фінансову підтримку буде надано через науково-дослідний інститут [Ліверпульський університет] від організації «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières) для підтримки аналізу фармакокінетичних зразків на початку 2020 року. Ця робота включала бедаквілін, претоманід, клофазимін, лінезолід та моксифлоксацин.

Yuhong Liu: Програму впровадження та захисту нових лікарських засобів Китаю (NDIP) було підтримано Фондом Білла та Мелінди Гейтс (BMGF) та компанією Janssen Pharmaceutica. Бедаквілін був наданий компанією Janssen Pharmaceutica через глобальний проєкт пожертвувань (4000 пацієнтів). Компанії BMGF і Janssen Pharmaceutica також підтримують проєкти навчання лікарів, реалізації проєктної діяльності, контролю якості тощо. Загальна сума в 500 000 дол. США була надана BMGF на реалізацію проєкту, включаючи навчання, збір даних, керівництво проєктом у період з 2016 по 2020 рік. Фінансові інтереси (що впливають із джерела фінансування), які б безпосередньо вплинути чи створити видимість впливу професійне судження експерта, виявлено не було.

Iqbal Master: Негрошова підтримка, надана компанією Janssen Pharmaceutica для участі у Міжнародній конференції зі здоров'я легень 2016 року (2016 International Lung conference) у Ліверпулі. Оплачено лише перельоти та проживання. Жодних прямих чи непрямих платежів не проводилося. Як менеджер у відділенні лікування МЛС-ТБ, я є проміжною ланкою у впровадженні наукових досліджень, включаючи STREAM 1 та дослідження Nix-TB з 2013 року. Я не отримував грошової підтримки чи винагороди за участь у цих дослідженнях. Моя участь була виключно з альтруїстичного бажання сприяти дослідженням з метою покращення схем лікування та результатів у пацієнтів із МЛС-ТБ загалом. Як державний службовець, який працює у державній лікарні, брав участь у впровадженні бедаквіліну та деламаніду через програму клінічного доступу, запущену Національною програмою з боротьби з ТБ. Член провінційного та національного консультативного комітету з МЛС-ТБ ПАР, який дає рекомендації та консультує урядові установи щодо клінічного ведення.

Payam Nahid: Федеральний контракт CDC на підтримку відділів клінічних випробувань у Сан-Франциско та Ханой, В'єтнам, Центри США з контролю та профілактики захворювань, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, Федеральний контракт CDC на підтримку відділів клінічних випробувань у Сан-Франциско та Ханой, В'єтнам. Бере участь як член Ради з моніторингу даних та безпеки (РМДБ) у клінічному випробуванні МЛС-ТБ TB-PRACTECAL. Всі матеріали, пов'язані з РМДБ, очевидно, є конфіденційними. Ведуться обговорення з організацією «Лікарі без кордонів» (MSF) про майбутню потенційну участь в'єтнамських відділів клінічних випробувань у Ханой та HCMC у клінічних випробуваннях МЛС-ТБ EndTB. Жодних контрактів чи угод не пропонувалося, не підписувалося та не оформлялося. Якщо угоди будуть офіційно оформлені, очікується, що набір у випробування EndTB розпочнеться у 2020 році.

Carrie Tudor: Грант від фонду Eli Lilly Foundation — Партнерство Lilly MDR-TB Partnership для проєкту TB Project, керованого Міжнародною радою медсестер. Грант у розмірі близько 1 000 000 дол. США на 2013-2019 роки.

Нижченаведені члени Групи з розробки настанови заявили про інтереси, які були визнані суттєвими і які вимагають подальшого обговорення та оцінки Управлінням ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики для складання плану управління:

Susan Abdel-Rahman: (Значна) підтримка досліджень від Thrasher Foundation у розмірі 197 000 дол. США. Фінансування закінчилось 30 жовтня 2017 року. Дослідницький фонд Thrasher надає гранти на медичні дослідження за участі дітей. Нині Фонд підтримує понад 150 проєктів, включаючи, крім іншого, дослідження дитячої сліпоти, дефіциту поживних речовин, травм головного мозку, діабету, астми, раку, генетичних захворювань та ряду інфекцій, включаючи ВІЛ, малярію, туберкульоз, шистосомоз, цитомегаловірус та середній отит. Працевлаштування та консалтинг: Угода ВООЗ на виконання роботи щодо проведення зведеного огляду доклінічних та даних ЕВА щодо використання претоманіду. Фінансові інтереси (що впливають із підтримки досліджень), які могли б безпосередньо вплинути або могли б вплинути на професійну думку експерта, не було виявлено. Фінансова зацікавленість, що випливає з Угоди ВООЗ про виконання роботи, може бути сприйнята як така, що ставить під загрозу об'єктивність або незалежне професійне судження експерта при виконанні обов'язків та відповідальності ГРН, що призвело до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, що обмежується схемою BPaL.

Daniela Cirillo: Дослідницький грант для вимірювання мінімальних інгібувальних концентрацій (MIK) для бедаквіліну. Робота спонсорувалась через лікарню Ospedale San Raffaele компанією Janssen Therapeutics. Сума гранту становила 50 000 дол. США у 2018 році. Дослідницький грант для вивчення розподілу MIK для нових протитуберкульозних препаратів. Робота спонсорувалась через лікарню Ospedale San Raffaele організацією TB Alliance. Сума гранту становила 30 000 дол. США у 2018 році. Оплата роботи щодо вивчення MIK для нових протитуберкульозних препаратів здійснювалася через Ospedale San Raffaele, а не безпосередньо фізичній особі. Хоча ці інтереси опосередковано пов'язані з темою поточної наради з розробки настанови (тобто діагностика), було виявлено значний конфлікт інтересів для участі у процесі прийняття рішень та голосуванні, пов'язаному з фінансуванням від TB Alliance, що призвело до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, обмеженого схемою BPaL.

Kelly Dooley: Участь у ролі відповідального дослідника у дослідженні «Оцінка претоманіду для туберкульозу (АРТ)», що вивчає претоманід для лікування чутливого ьБ. Підтримка та фінансування від FDA США. Пожертвування препаратів від TB Alliance (претоманід) та компанії Pfizer (рифабутин). Підтримка заробітної плати не передбачена. Участь як дослідник у дослідженнях, що спонсоруються NIH, FDA, CDC США або Unitaid, що вивчають: використання рифапентину для лікування туберкульозної інфекції у вагітних жінок, дітей раннього віку, пацієнтів з коінфекцією ВІЛ; використання рифапентину для скорочення лікування у пацієнтів з ТБ легень (рифапентин надано компанією Sanofi); використання високодозного рифампіну та левофлоксацину для лікування туберкульозного менінгіту у дітей (профінансовано NIH); використання високодозного ізоніазиду для лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (профінансовано NIH, ACTG A5312); деламаніду для лікування МЛС-ТБ у дітей з ВІЛ-інфекцією (профінансовано NIH, IMPAACT 2005; пожертвування препаратів компанією Otsuka); бедаквіліну для лікування чутливого МЛС-ТБ та ВІЛ-інфекції (профінансовано NIH, IMPAACT 1108); меропенему/амоксациліну/клавуланової кислоти для лікування чутливого ТБ та МЛС-ТБ (профінансовано FDA). Підтримка заробітної плати не передбачена. Співголова протоколу, дослідження ACTG A5343, яке вивчає використання деламаніду та бедаквіліну серед пацієнтів з МЛС-ТБ. Пожертвування препаратів від компаній Otsuka, Janssen та ViiV Healthcare. Підтримка та фінансування цього дослідження надані Відділом СНІДу (DAIDS) Національного інституту охорони здоров'я США; Підтримка заробітної плати не передбачена. Участь у дослідженні DELamanId BEdaquiline for ResistAnt Tuberculosis (A53439) призвела до часткового виключення, обмеженого обговореннями та процесами голосування, пов'язаними з комбінованим використанням бедаквіліну та деламаніду.

Agnes Gebhard: Дослідницький грант, наданий KNCV TB Alliance для проведення ситуаційного аналізу в 3 країнах (Індонезія, Киргизстан, Нігерія) для розуміння поточної інфраструктури, ресурсів та практик лікування всіх форм ТБ, а також потенційних перешкод для інтеграції схем (BPaL, BPa). Дослідницький грант, наданий TB Alliance (305 000 дол. США — між 2018 та 2019 роками) для розробки дорожньої карти країни для впровадження нових схем. Як приклади було обрано чотири країни (Казахстан, Киргизстан, Узбекистан та Індонезія). Ці дорожні карти є гнучкими для використання з будь-якою новою схемою лікування (ЛС-) ТБ. Громадська підтримка схвалення претоманіду у поєднанні з бедаквіліном та лінезолідом, представлена до Консультативного комітету з антимікробних препаратів FDA США у відповідь на запит про коментарі. Фінансовий інтерес (інституційний), що виник у результаті дослідницьких грантів, наданих TB Alliance, призвів до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, обмеженого схемою BPaL.

Alberto Piubello: Участь у спонсорованому ЄС дослідженні «Схема лікування протитуберкульозними препаратами для пацієнтів з ЛС-ТБ (STREAM), етап 2» призвела до часткового виключення з процесу прийняття рішення ній і голосування, обмеженому цілковито пероральною короткою схемою, що включає бедаквілін.

Alena Skrahina: Участь у ролі відповідального дослідника у клінічному дослідженні, проведеному в умовах реальної клінічної практики, ефективнішої короткої та менш токсичної схеми лікування МЛС-ТБ (TB-PRACTECAL) призвело до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, обмеженого схемою BPaL.

Andrew Vernon: Робота у Відділі ліквідації ТБ в CDC, яка включала співпрацю з NIH та Sanofi щодо проведення міжнародного дослідження фази 3 лікування ТБ з щоденним використанням рифапентину. Компанія Sanofi надала ліки для випробування та покрила витрати на ФК-аналіз. Загальний внесок у Фонд CDC становив ~3 млн дол. США (з 2007 по 2017 рр.). З цих фондів не було отримано жодних платежів. Крім того, ці кошти становили лише невелику частину загальних витрат на випробування, переважна більшість яких була покрита CDC як спонсором випробування. Як дослідник та лікар ТБ в CDC Ендрю брав участь у зустрічах, як внутрішніх, так і зовнішніх, присвячених розробці настанови з лікування активної та латентної форм ТБ у Сполучених Штатах. Брав участь у CDC США як тимчасовий член із правом голосу у Засіданні Консультативного комітету з протимікробних препаратів FDA США. Останній інтерес призвів до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, обмеженого схемою BPaL.

Група зовнішнього рецензування

Наведені нижче члени зовнішньої групи експертів заявили про відсутність конфлікту інтересів: Heather ALEXANDER, Sarabjit Singh CHADHA, Lisa CHEN, Edwin H HERRERA-FLORES, Anna Marie Celina GARFIN, Mathilde JACHYM, Giovanni Battista MIGLIORI, Thato MOSIDI, Welile SIKHONDZE, Bhabana SHRESTHA, Ivan SOLOVIC, Carlos TORRES, Zarir UDWADIA.

Наведений нижче член ГЗР заявив про інтереси, які, на думку експертів, не суперечать цілям настанови:

Amanullah FARHANA: Заявила, що вона працювала та виконувала консультативну роботу для ВООЗ та що її дослідницька діяльність фінансувалася ВООЗ та Глобальним фондом.

Guy MARKS: Є президентом Союзу (IUATLD), який реалізує проєкти та працює в галузі МЛС-ТБ. Він є дослідником у дослідженні VQUIN, ініційованому дослідником та фінансованому державою дослідженні профілактичної терапії для контактних осіб пацієнтів з МЛС-ТБ.

Andrei MARYANDYSHEV: Заявив, щоб брав участь у проведенні дослідження щодо лікування МЛС/Риф-ТБ. Нові протитуберкульозні препарати було досліджено у клінічних випробуваннях у лікарні, де працює доктор Maryandyshev — Архангельський клінічний протитуберкульозний диспансер, Російська Федерація, де він був відповідальним дослідником. Він брав участь у клінічних випробуваннях нових протитуберкульозних препаратів: TMC207-TiDP13-C209 та TMC207TBC3001 фази II-III з 1.02.2012 по 3.10.2016; «Міжнародне, багатоцентрове, проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване дослідження з оцінки ефективності та переносимості схеми хіміотерапії, що включає SQ 109, у хворих на туберкульоз легень з множинною лікарською стійкістю M. tuberculosis (фаза IIc-III) з 19.08.2014 по 13.07.2016; PBTZ169-A15-C2b-1 «Міжнародне багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження для оцінки ефективності, безпеки та фармакокінетики препарату PBTZ169 при застосуванні в комбінованій терапії пацієнтів з туберкульозом органів дихання з бактеріовиділенням та лікарською стійкістю, фаза IIb-III» з 13.12.2016 по 29.05.2017; Механізм «ліки зі співчуття» щодо препарату Деламагід (OPC-6768) для пацієнтів з ЛС-ТБ, 06.12.2016 його лікарня отримала препарат Деламагід для 5 пацієнтів від компанії Otsuka.

Lawrence MBUAGBAW: Надав біостатистичну консультацію для підтримки вимог FDA до звітності щодо використання бедаквіліну для компанії Janssen Pharmaceuticals, за що отримав оплату.

Anuj K BHATNAGAR: Є співвідповідальним дослідником дослідження STREAM 2 (відділ клінічних досліджень Медичної дослідницької ради, Лондон) для Інституту легеневої медицини та туберкульозу імені Раджана Бабу (RBIPMT), Делі, Індія. Випробування було розпочато в цьому дослідницькому центрі у березні 2019 року. Фінансовими аспектами дослідження займається компанія Vital Strategies як член IUATLD, яка займається ремонтом відділення, обладнанням, наймом персоналу, модернізацією лабораторного обладнання, доступом до всіх лабораторних тестів та підтримкою пацієнтів, включаючи грошову компенсацію. Гроші цього дослідження інституту не перераховувалися. Крім того, Національний інститут досліджень туберкульозу, Ченнаї (NIRT),

організація Індійської ради медичних досліджень (ICMR), Міністерства охорони здоров'я та благополуччя сім'ї, Уряд Індії, ініціював дослідження фази 3 під назвою BEAT TB, щоб вивчити ефективність та переносимість комбінації нових препаратів для скорочення лікування пре-ШЛС та ШЛС-ТБ у 5 центрах Індії. У центрі RBIPMT, де доктор Bhatnagar є відповідальним дослідником цього випробування, вони щойно здійснили візит відкриття дослідницького центру та набір персоналу.

Перший транш гранту на початок цього випробування NIRT Ченнаї був наданий на набір персоналу, обладнання, лабораторних реагентів та підтримки пацієнтів та постачальників ЛПН.

Рецензенти доказових даних:

Наступні експерти, які проводили докази для інформування про перегляд рекомендацій, заявили про наведені нижче інтереси, які не вимагають жодних дій, крім звітності з метою прозорості.

Amrita Daftary: Консалтинг Колумбійського університету (2016–2021) — це триваючі консультації для надання якісних знань для розробки та оцінки втручання щодо забезпечення прихильності у людей з ХДРТБ-ВІЛ в Квазулу-Натал, ПАР. Замовлено проведення якісного дослідження для поточного засідання ГРН. Грант, що фінансується IC-IMPACTS (2015–2018) — дослідження було проведено в Університеті Макгілла; це було втручання для залучення постачальників аптек у Патні, Індія, до скринінгу та направлення осіб із симптомами ТБ на рентгенографію органів грудної клітки та до лікаря для своєчасного виявлення ТБ. Грант, що фінансується BMGF (2017–2020), — це дослідження проводиться в Університеті Макгілла, де вона працювала до червня 2019 року; це дослідження проводиться з використанням стандартизованих пацієнтів для оцінки якості клінічної допомоги при діагностиці ТБ в Кейптауні та Дурбані, ПАР. Грант, що фінансується NIH (2018–2020) — дослідження базується в CAPRISA та Колумбійському університеті; це втручання зі зниження стигми ШЛС-ТБ та ВІЛ у пацієнтів з коінфекцією у Квазулу-Натал, ПАР.

David Dowdy: Дослідницький грант Фонду Білла та Мелінди Гейтс Грант установі (яка не належить мені) близько 300 000 дол. США, відсотки за поточний рік — близько 50 000 дол. США. Поїздки на зустрічі: Фонд Білла та Мелінди Гейтс сплатив мені поїздки для участі, близько 10 000 дол. США.

Gabriela Gomez: Консультант, який надає результати моделювання для інвестиційного обґрунтування універсальної схеми прийому протитуберкульозних препаратів. Пряме фінансування надано через BMGF на суму 40 000 дол. США. Фінансування завершено у 2018 році. Управління дослідним грантом LSHTM для економічної оцінки дослідження TB-PRACTECAL. Фінансування надано через MSF дослідницькому підрозділу. Близько 150 тисяч фунтів стерлінгів. Її участь припинилася у серпні 2019 року, хоча проєкт продовжується. Крім того, було надано другий грант від TB Alliance на проведення економічної оцінки схеми BPAL. Близько 60 тисяч фунтів стерлінгів. З 12 серпня 2019 року вона працює у компанії Sanofi Pasteur. Є керівником відділу з епідеміології та моделювання вакцин у Європі. Наскільки їй відомо, нині у комерційній розробці Sanofi Pasteur немає вакцини проти туберкульозу. Вона не представляла Sanofi Pasteur на цій зустрічі, а лише представила роботу, виконану в рамках її попередньої посади доцента у LSHTM.

Richard Menzies: Замовляв огляди доказових даних ВООЗ (з 2016 року до теперішнього часу) для виявлення, оцінки та синтезу доказів для розробки настанови із лікування МЛС-ТБ.

Rada Savic: Вона отримала дослідницьке фінансування від NIH, Unitaid та BMGF. Дослідницьке фінансування її установи (UCSF), де є відповідальним дослідником. Вона працює в Науково-консультативному комітеті TB Alliance, але не отримує прибутку за цю роль. Є членом Основної наукової групи для мережі клінічних випробувань NIH (ACTG) та к консорціумів клінічних випробувань CDC (TBTC).

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2022 року

Відповідно до настанови ВООЗ щодо декларацій інтересів для експертів ВООЗ, випущених Управлінням ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики, членам Групи з розробки настанови, Групи зовнішніх рецензентів та рецензентам доказових даних було запропоновано подати заповнені ВООЗ

Форми декларації інтересів (DOI) та заявити у письмовій формі про будь-які конфліктуючі інтереси (чи то академічні, фінансові чи інші), які можуть вважатися такими, що суперечать їх ролі у розробці цього керівництва. Щоб забезпечити нейтральність та незалежність експертів, секретаріат ВООЗ провів оцінку форм DOI, резюме, дослідницьких інтересів та видів діяльності. У випадках, коли були виявлені потенційні конфлікти, додатково розглядалося питання про те, як управляти конфліктуючими інтересами. Якщо будь-які заявлені інтереси були визнані суттєвими, особи або не включалися до складу Групи з розробки настанови, або їм пропонувалося утриматися від участі у процесі прийняття рішень щодо конкретних питань PICO. Згідно з правилами ВООЗ, цілі процесу розробки настанови та склад ГРН, включаючи біографії членів, були оприлюднені перед засіданням (<https://www.who.int/publications/m/item/public-notice-guideline-development-group-for-the-update-of-the-whoconsolidated-guidelines-on-the-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis>, 2022). Це публічне повідомлення було зроблено для того, щоб дозволити громадськості надати коментарі, що стосуються будь-яких конфліктуючих інтересів, які могли залишитися непоміченими або не повідомленими під час попередніх оцінок.

Група з розробки настанови

Наведені нижче члени Групи з розробки настанови заявили про відсутність конфлікту інтересів: Muhwa Chakaya, Geraint Gerry Rhys Davies, Denise Arakaki, Elmira Gurbanova, Yanlin Zhao, Leslie Christine Magsayo-Salon, Asif Mujtaba, Mahshid Nasehi, Nguyen Viet Nhung, Sabira Tahseen, Ye Tun, Debrah Vambe, Paran Winarni, Christian Lienhardt, Graeme Meintjes, Christoph Lange.

Під час розгляду заповнених DOI наведені нижче 12 експертів заявили про інтереси, які потребують подальшого розгляду: Charles Daley, Geraint Davies, Daniela Cirillo, Holger Schünemann, Guy Marks, Amita Gupta, Anneke Hesseling, Andrew Nunn, Ingrid Shoeman, Andrew Vernon, Christoph Lange, Padma Chandrakesaran.

Дев'ять членів Групи з розробки настанови заявили про інтереси, які були визнані несуттєвими та, як вважалося, не впливають на незалежність та неупередженість експертів у процесі розробки настанови. Тому жодних обмежень на їхню участь не застосовувалося.

Charles Daley: Участь у Комітеті з моніторингу даних (КМД) у дослідженнях деламаніду. Загалом отримав 4000 дол. США від Otsuka Pharmaceutical за послуги як член Комітету. Роботу завершено у 2019 році.

Gerry Davies: Участь у консорціумі PreDiCT-TB, державно-приватному партнерстві, що фінансується Ініціативою Європейського союзу з інноваційних лікарських засобів та Європейською федерацією фармацевтичної промисловості та асоціацій (EFPIA). Роль академічного координатора (2012–2017 рр.) призвела до взаємодії з промисловими партнерами у доконкурентних царинах досліджень у галузі розробки протитуберкульозних препаратів. Усі ці заходи повністю фінансувалися за рахунок державного фінансування Європейського Союзу. Фінансової підтримки від EFPIA не отримано. З 2017 року G. Davies є академічним партнером консорціуму клінічних випробувань RapACEA, який фінансується Партнерством з клінічних випробувань у Європі та країнах, що розвиваються. Хоча консорціум включав контакти та співпрацю з фармацевтичними партнерами, його роль у Ліверпульському університеті полягає в тому, що він є партнером без бюджету, який підтримує дослідницький центр у Медичному коледжі в Блантайрі, Малаві. Ні він сам, ні Ліверпульський університет, ні Медичний коледж Університету Малаві не отримують жодного фінансування від фармацевтичних партнерів у рамках цієї діяльності. G. Davies брав участь у експертних консультативних нарадах, пов'язаних із розробкою протитуберкульозних препаратів, організованих компаніями GSK та Janssen, за які я не отримував жодної оплати чи вигоди (гонорари, витрати, гостинність). У 2017 році G. Davies отримав від Medecins Sans Frontieres витрати на проїзд та проживання для участі та виступу на 6-му регіональному симпозіумі з туберкульозу (Східна Європа та Центральна Азія) у Мінську, Білорусь. Науковий співкерівник кандидата наук, який зараз бере участь у проведенні дослідженні TB-PRACTECAL (відповідальний дослідник) у Лондонській школі гігієни та тропічної медицини. Фінансову підтримку буде надано через науково-дослідний інститут [Ліверпульський університет] від організації «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières) для підтримки аналізу фармакокінетичних зразків на початку 2020 року. Ця робота охоплювала схему BPaLM, що включає бедаквілін, претоманід, клофазимін, лінезолід та моксифлоксацин. Ліверпульський університет отримав контракт на надання послуг з біоаналітичних робіт, пов'язаних з фармакокінетичним піддослідженням

випробування PRACTECAL (98 741 фунт стерлінгів), але особисто G. Davies не отримав прямої фінансової/зарплатної вигоди за цю роботу.

Daniela Cirillo: Дослідницький грант у розмірі 440 000 євро через Università Vita Salute, який є партнером консорціуму IMI UNITE4TB (фінансується ЄС). Це партнерство продовжується. Дослідницький грант через лікарню Ospedale San Raffaele від TB Alliance у розмірі 38 000 дол. США у 2020 році для вивчення розподілів MİK для нового протитуберкульозного препарату (претоманід). Мікробіологічна лабораторія Ospedale San Raffaele бере участь у EUCAST (Європейський комітет із тестування антимікробної чутливості). EUCAST координував роботу над стандартним протоколом для різних протитуберкульозних препаратів за участю референс-лабораторій.

Holger SCHÜNEMANN: Дослідження поширення та подання рекомендацій ВООЗ щодо туберкульозу через роботодавця, Університет Макмастера. Грант ВООЗ у розмірі 700 000 дол. США закінчився у листопаді 2021 року. Робота, замовлена GTB ВООЗ Університету Макмастера, полягала у розробці кращих форматів для подання поточних рекомендацій ВООЗ щодо ТБ, не впливаючи на зміст чи спрямування будь-яких рекомендацій.

Amita GUPTA: Значна кількість дослідницьких проєктів під керівництвом Університету Джона Хопкінса (JHU) або участь ролі співавтора, відповідального дослідника чи голови протоколу чи співголови з суттєвим фінансуванням від кількох інституційних донорів. Однак фокус перерахованих дослідницьких заходів безпосередньо не перетинається з сферою діяльності ГРН.

Anneke HESSELING: Стелленбоський університет, де A. Hesselink є науковим співробітником, отримує 2 мільйони доларів на рік на кілька ініційованих дослідниками досліджень, у тому числі від мережі NIH IMPAACT, TBTC Unitaids, BMRC/Wellcome Trust та Південноафриканської рада медичних досліджень для випробувань щодо лікування та діагностики ТБ в дітей. Найбільша одноразова підтримка від Unitaids на проєкт BENEFIT-KIDS (очолюваний Стелленбоським університетом), що включає синтез доказових даних, розробку формул, а також клінічні випробування, пов'язані з дослідниками. Цей грант та інші гранти надаються установі, Стелленбоського університету. Підтримка заходів, що безпосередньо керуються A. Hesselink, сьогодні оцінюється в 600 000 дол. США на рік, включаючи випробування TB-CHAMP, де A. Hesselink є відповідальним дослідником. Інша підтримка заходів, безпосередньо очолюваних A. Hesselink: приблизно 250 000 дол. США на рік, що надаються CDC США через мережу TBTC для дослідження TBTC 35 і приблизно 150 000 дол. США на рік для IMPAACT P1108 від NIH. Наукова робота включає випробування щодо лікування та діагностики ТБ в дітей. Ці питання є предметом ГРН.

Ingrid SHOEMAN: Роботодавець, TB Proof — організація із захисту прав хворих на туберкульоз, що базується в ПАР, фінансувалася Фондом Білла та Мелінди Гейтс у 2021–2024 рр., Партнерством «Покласти край ТБ» у 2020–2022 рр. і Глобальним фондом у 2021–2022 рр. Як чинний член правління Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (Союз) Ingrid Shoeman отримувала допомогу на проїзд, добові та проживання для участі у засіданнях правління та конференціях. Грант на короткострокову контрактну роботу для TB Proof, отриманий від Capital for Good USA у розмірі 217 198 дол. США від липня 2016 року до грудня 2017 року. Множинні конфлікти, вказані Ingrid Shoeman, були визнані такими, що не являють собою конфлікт інтересів, оскільки її робота і робота поточного роботодавця (TB Proof) відповідають ролі захисника прав пацієнтів.

Andrew VERNON: Andrew Vernon працює у Відділі ліквідації туберкульозу в CDC США, де він керує відділенням, яке проводить клінічні випробування з лікування та профілактики туберкульозу. Ця група працювала з різними комерційними партнерами понад 2 десятиліття. Нещодавно група співпрацювала з NIH і Sanofi у проведенні міжнародного дослідження фази 3 лікування ТБ з щоденним використанням рифапентину. Sanofi надала ліки для дослідження та покрила витрати на фармакокінетичний аналіз. Група провела випробування з лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) та розпочне нове випробування ЛТБІ влітку 2022 року. Sanofi надає ліки для цього випробування, але не бере участі у плануванні чи проведенні випробування. Загальний внесок у Фонд CDC за 10 років становив ~3 мільйони доларів. Sanofi також пропонує ліки для поточного профілактичного випробування. CDC США є національним компетентним органом у галузі охорони здоров'я, яка за своїм призначенням бере участь у різних видах досліджень та розробці рекомендацій національного рівня.

Christoph LANGE: Christoph Lange в минулому отримував гонорар від Janssen Pharmaceuticals за лекцію у розмірі 1000 доларів.

Нижченаведені члени Групи з розробки настанов заявили про інтереси, які були визнані значними і які вимагали подальшої оцінки для складання плану управління:

Guy MARKS: Guy Marks отримав державні дослідні гранти через Національну раду з охорони здоров'я та медичних досліджень Австралії (NHMRC Australia) на дослідження боротьби з ТБ, і в даний час він є президентом Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень. Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (Союз) є заснованою на членстві технічною та науковою організацією, створеною у 1920 році. Членами Союзу є організації та окремі особи з усіх куточків світу. Хоча Союз підтримував клінічні випробування з лікування ЛС-ТБ (STREAM фаза 1 та фаза 2), результати цих випробувань не входять до сфери цієї зустрічі ГРН. Випробування STREAM Stage 2 продовжується, і схема, оцінена на 2-й стадії, майже ідентична схемам обговорюватися в порівнянні в рамках декількох PICO, що розглядають групи пацієнтів з Риф/МЛС-ТБ і чутливістю до FQ (PICO 1, 2, 5, 8, 10). Результати завершеного випробування STREAM stage 1 були опубліковані і оцінена схема більше не рекомендується ВООЗ. Випробування STREAM Stage 2 продовжується і, як очікується, завершиться у 2022 році. Guy Marks не бере безпосередньої участі в проведенні випробування STREAM, проте його керівна роль у Союзі і той факт, що схема, оцінена на 2-й стадії, майже ідентична схемам, які обговорюватимуться в порівнянні в рамках декількох PICO, що розглядають групи пацієнтів з Риф/МЛС-ТБ і чутливістю до FQ (PICO 1, 2, 5, 8, 10), призвело до висновку, що задля уникнення будь-яких потенційних інтелектуальних конфліктів інтересів. Guy Marks попросили утриматися від участі у процесі ухвалення рішень з цих питань PICO. Не виявлено жодних суттєвих конфліктуючих інтересів для обговорення та ухвалення рішень з питань PICO 3, 4, 6, 7 та 9 у цій ГРН, оскільки розкриття інформації не суперечить сфері застосування цих запитань.

Andrew NUNN: Дослідження STREAM, в якому Andrew Nunn є відповідальним дослідником, частково фінансується Janssen Pharmaceuticals і частково USAID і покриває частину його зарплати. У дослідженні STREAM Stage 1 порівнювали 9-11-місячну схему лікування МЛС-ТБ з ін'єкціями (з фторхінолоном та ін'єкціями і без бедаквіліну) та надали важливі докази на підтримку впровадження коротших схем лікування МЛС-ТБ. У дослідженні STREAM Stage 2 оцінювали ефективність, безпеку та вартість цілковито пероральної схеми, що включає бедаквілін, яка потенційно така ж ефективна і більш переносима, ніж схеми, що включають ін'єкційні препарати, такі як 9-11-місячна схема, оцінена у дослідженні STREAM Stage 1. Результати завершеного випробування STREAM stage 1 були опубліковані і оцінена схема більше не рекомендується ВООЗ. Випробування STREAM Stage 2 продовжується і, як очікується, завершиться у 2022 році. Схема, оцінена на 2-й стадії, майже ідентична схемам, які будуть обговорюватися в порівняннях в рамках декількох PICO, що розглядають групи пацієнтів з Риф/МЛС-ТБ і чутливістю до FQ (PICO 1, 2, 5, 8, 10), тому, щоб уникнути будь-якого потенційного конфлікту інтересів Andrew Nunn попросили утриматися від участі у процесі ухвалення рішень з цих питань PICO. Жодних суттєвих конфліктуючих інтересів не виявлено для обговорення та ухвалення рішень з питань PICO 3, 4, 6, 7 та 9 на цьому засіданні ГРН, оскільки розкриття інформації не суперечить сфері охоплення цих питань.

Padma CHANDRASEKARAN: Padma Chandrasekaran є директором ICMR — Національного інституту досліджень з лікування ТБ, який проводить кілька клінічних досліджень нових препаратів для пацієнтів з МЛС-ТБ, пре-ШЛС та ШЛС-ТБ. Розкритий конфлікт у цілому пов'язаний з усією дослідницькою роботою з лікування ТБ та ЛС-ТБ і не є специфічним для конкретних питань, поставлених групі під час цього засідання ГРН. Наведені нижче дослідження, що координуються ICMR, входять до області огляду: 1) Дослідження BEAT TB: аллоральна коротка схема лікування з бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом та клофазіміном для пре-ШЛС та ШЛС-ТБ. Фінансується USAID на 3 роки (2018–2021), сума гранту: 1 122 921 дол. США; 2) Дослідження mBPaL: схема з бедаквіліном, претоманідом з різними дозами лінезоліду для лікування МЛС-ТБ легень у пацієнтів зв стійкістю до FQ. Фінансується UNION (2021-), сума гранту: 1 019 372 дол. США. Участь у дослідженні mBPaL може призвести до потенційного інтелектуального конфлікту інтересів під час розгляду питань PICO щодо схем BPaL. Потенційний інтелектуальний конфлікт інтересів розглядається у зв'язку зі сферою застосування PICO щодо BPaL або схем, подібних до BPaL. Padma Chandrasekaran було запропоновано утриматися від

внеску у прийняття рішень з питань PICO 3–10. Жодні конфліктуючі інтереси, виявлені щодо питань PICO 1–2, не вважаються такими, що суперечить сфері застосування цих запитань.

Рецензенти доказових даних:

Наведені нижче експерти, які проводили аналіз доказових даних для інформування про перегляд рекомендацій, заявили про негрошову підтримку дослідження або попередньої роботи, яка не вимагала жодних дій, крім звітування з метою прозорості: Greg Fox, Tasnim Hasan.

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2025 року

Після перевірки заповнених DOI наведені нижче 9 експертів із 18 заявили про інтереси, що вимагають подальшого розгляду:

Charles Daley: Участь у Комітеті з моніторингу даних (КМД) у дослідженнях деламаніду. Загалом отримав 4000 дол. США від Otsuka Pharmaceutical за послуги як член Комітету. Роботу завершено у 2019 році.

Gerry DAVIES: У 2011–2017 роках G. Davies був науковим координатором консорціуму [PreDiCT-TB](#) і продовжує бути партнером у консорціумі [UNITE4TB](#) (фінансується ЄС), обидва державно-приватні партнерства фінансуються Ініціативою [Європейського союзу з інноваційних лікарських засобів](#) та [Європейською федерацією фармацевтичної промисловості та асоціацій](#). Однак, хоча ці ролі мають на увазі взаємодію з промисловими партнерами (GSK, Sanofi, Janssen) у доконкурентних царинах досліджень у галузі розробки протитуберкульозних препаратів, ця діяльність повністю підтримувалася державним фінансуванням з ЄС, та ні G. Davies, ні його дослідницький інститут не отримували жодного фінансування від EFPIA чи окремих промислових партнерів.

З 2017 року G. Davies є академічним партнером консорціуму клінічних випробувань PanACEA, який фінансується Партнерством з клінічних випробувань у Європі та країнах, що розвиваються. З 2020 р. Девіс є академічним партнером консорціуму UNITE4TB. Однак, незважаючи на цю роль, він не отримував фінансування від EFPIA чи окремих промислових партнерів. G. Davies брав участь у експертних консультативних нарадах, пов'язаних із розробкою протитуберкульозних препаратів, організованих компаніями GSK та Janssen, за які я не отримував жодної оплати чи вигоди (гонорари, витрати, гостинність). У 2017 році G. Davies отримав від Medecins Sans Frontieres витрати на проїзд та проживання для участі та виступу на 6-му регіональному симпозиумі з туберкульозу (Східна Європа та Центральна Азія) у Мінську, Білорусь. У 2021 році Ліверпульський університет отримав контракт на надання послуг з біоаналітичної роботи, пов'язаної з фармакокінетичним дослідженням дослідження PRACTECAL (98 741 фунта стерлінгів), але G. Davies особисто не отримав прямої фінансової/зарплатної вигоди за цю роботу. Davies є дослідником у дослідженні лікарської взаємодії долутегравіру та високодозного рифампіцину (DoRIS), що фінансується ViiV Healthcare (374 574 фунти стерлінгів), але не отримує прямої зарплати чи інших фінансових вигод від гранту.

Участь у дослідницьких консорціумах, що фінансуються державою (ЄС), не вважається конфліктом інтересів. DMC — це група лікарів та біостатистиків, призначених спонсорами досліджень, які надають незалежну оцінку безпеки, наукової обґрунтованості та цілісності клінічних випробувань, тому членство чи головування в DMC не є інтелектуальним конфліктом інтересів, оскільки DMC не впливає на дизайн, фокус, цілі та аналіз результатів випробувань. Умови участі в UNITE4TB такі самі, як і в PreDiCT-TB (обидва проєкти є проєктами IMI). Ліверпульський університет (UoL) є партнером UNITE4TB у робочих процесах з дизайну клінічних випробувань та фармакології та отримує фінансування тільки від ЄС. Все фінансування академічних партнерів у консорціумі надходить із ЄС, а не від галузевих партнерів (партнерів EFPIA). G. Davies не бере участі в управлінні випробуваннями у рамках цих консорціумів і надаватиме деякі фармакокінетичні та фармакогенетичні роботи для випробувань, які можуть розпочатися в найближчому майбутньому (на даний момент випробування не проводяться). Участь у консорціумі UNITE4TB розпочалася у 2020 році і може тривати протягом усього терміну дії цього проєкту (7 років). G. Davies є незалежним головою керівного комітету TRUNCATE-TB (останні 5 років та

завершиться через рік), а RIFASHORT DMC відіграє незалежну та консультативну роль, не впливаючи на організацію випробувань, основні рішення та зміни. Очікується, що наступного року відбудеться ще одне особисте засідання керівного комітету TRUNCATE-TB. Фінансування TRUNCATE-TB здійснюється урядом Сінгапуру та

Радою з медичних досліджень (MRC) Великої Британії, обидва джерела державного фінансування без участі промисловості. **Конфліктуючі інтереси не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Daniela CIRILLO через Universita Vita Salute є партнером у консорціумі IMI UNITE4TB (фінансова ЄС координуюча мікробіологічна робоча група для клінічних випробувань, моніторингу ділянок випробувань та повторного тестування). Це партнерство через Universita Vita Salute отримало грант. Кошти були спрямовані на впровадження мікробіологічних процедур у дослідницьких центрах, секвенування для визначення MIK для нових препаратів. Кошти на біомаркери UNISR не виділяються. Д-р Cirillo через мікробіологічну лабораторію Ospedale San Raffaele бере участь у EUCAST (Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості). EUCAST координував роботу над стандартним протоколом для різних протитуберкульозних препаратів за участю референс-лабораторій. Unite4TB under IMI (Innovative Medicines Initiative of EU).

Мета UNITE4TB — прискорити та покращити клінічні випробування комбінацій існуючих та нових препаратів з метою розробки нових та високоактивних схем лікування ТБ, включаючи лікарсько-стійкий ТБ. Участь у дослідницьких консорціумах, що фінансуються державою (ЄС), не вважається конфліктом інтересів. Крім того, установа, в якій працює D. Cirillo, бере участь у лабораторних роботах з підтримки розробки нових платформ випробувань, не впливаючи на напрям чи результати випробувань. Все фінансування академічних партнерів у консорціумі надходить із ЄС, а не від галузевої партнерів. Організація **TB Alliance** профінансувала дослідження MIK претоманіду (нового протитуберкульозного препарату) для оцінки розподілу MIK до препарату в різних лініях. Розробка нових діагностичних тестів на чутливість до мікобактерій ТБ до різних протитуберкульозних препаратів є загалом позитивною подією, оскільки дозволяє проводити точну медицину, тобто ефективніші схеми лікування, чи то з препаратами першого, чи то другого ряду.

EUCAST — це постійний комітет, спільно організований ESCMID, ECDC та європейськими національними комітетами з порогових значень MIK. EUCAST займається пороговими значеннями та технічними аспектами фенотипічного *in vitro* тестування антимікробної чутливості та функціонує як комітет з порогових значень MIK EMA та ECDC. EUCAST не займається політикою щодо антибіотиків, наглядом чи стримуванням стійкості чи інфекційним контролем.

Конфліктуючих інтересів не виявлено, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Muhwa CHAKAYA: У 2023 році він виступив із двома доповідями на освітніх заходах для медичних працівників, спонсорованих компанією Cepheid, та отримав гонорари від Cepheid. Інтерес був пов'язаний із дослідженнями ТБ загалом і був одноразовим заходом. Хоча це включало невелику фінансову підтримку, вона не могла вплинути на професійну думку експерта. **Конфліктуючих інтересів не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Anneke HESSELING Стелленбоський університет отримує 2 мільйони доларів на рік на кілька ініційованих дослідниками досліджень, у тому числі від мережі NIH IMPAACT, TBTC Unitaaid, BMRC/Wellcome Trust та Південноафриканської рада медичних досліджень для випробувань щодо лікування та діагностики ТБ в дітей.

Hesseling є науковим співробітником в Стелленбоському університеті, провідному навчальному та академічному закладі у ПАР. Університет отримує щорічні гранти на кілька ініційованих дослідниками досліджень, у тому числі від мережі NIH IMPAACT, TBTC, Unitaaid, BMRC/Wellcome Trust та Південноафриканської рада медичних досліджень. Ці дослідження зосереджені на терапевтичних випробуваннях та діагностиці ТБ в дітей, і хоча ці підгрупи будуть обговорюватися у кожному запитанні PICO, це не є ключовим напрямом цієї ГРН. **Значних конфліктуючих інтересів не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Graeme MEINTJES: Він виступив із доповіддю на внутрішній нараді компанії Gilead. Крім того, він є членом незалежної РМДБ для компанії Otsuka в одному випробуванні і одному випробуванні, спонсором якого є компанія Gates MRI.

G. Mentjes був незалежним членом Керівного комітету випробування BEAT-TB (без винагороди) та Незалежного наукового консультативного комітету випробування endTB (без винагороди).

Участь доктора Mentjes у консультативних комітетах двох випробувань, докази яких будуть розглянуті ГРН, потребувала додаткової належної обачності та ретельного аналізу технічного завдання (ТЗ) Керівного комітету дослідження (ККД) випробування Beat-Tuberculosis та Комітету з оцінки безпеки (КОБ) випробування end-TB. Огляд ТЗ ККД ясно показав, що Комітет мав потенційний вплив як на протокол випробування, так і його зміни. Положення КОБ випробування endTB явно виключали членів цього комітету з будь-яких критичних рішень щодо протоколу випробування або управління випробуванням та обмежували обговорення КОБ загальними чи конкретними науковими рекомендаціями без жодного прямого впливу на дизайн чи проведення випробування.

В огляді було встановлено, що доктор Mentjes може мати потенційний інтелектуальний конфлікт інтересів, що впливає з участі в TSC дослідження BEAT-TB. Хоча потенційний конфлікт інтересів був також заявлений через членство в КОБ дослідження endTB, огляд вважав його незначним. Через потенційний інтелектуальний конфлікт інтересів, що впливає з членства в ККД дослідження BEAT-TB, доктору Mentjes буде запропоновано утриматися від обговорення та прийняття рішень на основі доказів дослідження BEAT-TB під час засідання ГРН у червні 2024 року.

Christoph LANGE: Читав лекції про туберкульоз на симпозіумах, спонсорованих компаніями Gilead, Astra Zeneca, GSK. Тема лекції та її зміст були під впливом компанії. Інтерес був разовим, і тема була пов'язана з дослідженнями туберкульозу загалом. Спонсори не мали прямого впливу на матеріали. Хоча це включало невелику фінансову підтримку, вона не могла вплинути на професійну думку експерта. **Конфліктуючих інтересів не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Gopalan NARENDRA був місцевим відповідальним дослідником для випробування STREAM trial, stage 1, який був завершений у вересні 2022 року. Він отримав близько 122 доларів за цю діяльність. Клінічне випробування STREAM є великомасштабним міжнародним клінічним випробуванням для вивчення скорочених схем лікування МЛС-ТБ. Випробування було завершено, схеми випробувань не входять до роботи цієї ГРН. **Конфліктуючих інтересів не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Додаток 4. Запитання PICO

4.1. Чутливий ТБ

Дослідницькі питання у форматі формули PICO (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes) наведено нижче, оскільки вони пов'язані з рекомендаціями, збереженими в цій зведеній настанові.

4.1.1. Оновлення настанови 2010

Рекомендація 1. Запитання PICO

Чи потрібно лікувати нових пацієнтів із ТБ легень за 6-місячною або 2-місячною схемою рифампіцину?

Рекомендація 2. Запитання PICO

Коли країна обирає схему 2HRZE/4HR, чи слід лікувати пацієнтів щодня чи тричі на тиждень під час інтенсивної фази?

Рекомендація 5. Запитання PICO

Наскільки ефективним є продовження лікування для запобігання невдачі лікування або рецидиву в нових пацієнтів з ТБ легень?

Рекомендація 8. Запитання PICO

Чи потрібно використовувати переривчасті схеми для осіб, які живуть із ВІЛ? Яка має бути тривалість лікування ТБ в людей, які живуть із ВІЛ?

4.1.2. Оновлення настанови 2017

Рекомендація 3. Запитання PICO

Чи приносить переривчасте застосування препаратів в інтенсивній фазі результати, аналогічні щоденному застосуванню препаратів в інтенсивній фазі для лікування чутливого туберкульозу легень?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозом легень в інтенсивній фазі лікування чутливого ТБ	Застосування препаратів 3 рази на тиждень протягом усього періоду лікування	Щоденне застосування препаратів протягом усього лікування	• Вилікування або завершення лікування • Невдача лікування • Рецидив захворювання • Смерть • Набута лікарська стійкість серед пацієнтів з невдачею лікування або рецидивом

Чи приносить переривчасте застосування препаратів у фазі продовження лікування результати, аналогічні щоденному застосуванню препаратів у фазі продовження лікування у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозом легень у фазі продовження лікування чутливого ТБ	Застосування препаратів 3 рази на тиждень протягом усього періоду лікування	Щоденне застосування препаратів протягом усього лікування	• Вилікування або завершення лікування • Невдача лікування • Рецидив захворювання • Смерть • Набута лікарська стійкість серед пацієнтів з невдачею лікування або рецидивом

Рекомендація 4. Запитання PICO

У пацієнтів з активною формою ТБ використання комбінованих препаратів із фіксованою дозою (КФД) так само ефективне, як використання окремих препаратів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозом легень, які лікувалися препаратами першого ряду (2HRZE/4HR)	Лікарська форма КФД з ізоніазидом плюс рифампіцин плюс піразинамід плюс етамбутол	Окремі лікарські форми: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етамбутол	• Вилікування або завершення лікування • Невдача лікування чи рецидив захворювання • Смерть • Конверсія мазка після 2 місяців лікування • Набута лікарська стійкість • Побічна реакція • Прихильність до лікування та задоволеність пацієнтів

Рекомендація 10. Запитання PICO

Чи забезпечує використання ад'ювантних кортикостероїдів при туберкульозному менінгіті переваги щодо смертності та захворюваності?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозним менінгітом	Пероральні препарати першого ряду плюс системна терапія кортикостероїдами	Пероральні препарати першого ряду плюс плацебо	• Смерть • Прихильність до лікування • Констриктивний перикардит

Рекомендація 11. Запитання PICO

Чи забезпечує використання ад'ювантних кортикостероїдів при туберкульозному перикардиті переваги щодо смертності та захворюваності?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозним перикардитом	Пероральні препарати першого ряду плюс системна терапія кортикостероїдами	Пероральні препарати першого ряду плюс плацебо	• Вилікування або завершення лікування • Вживаність • Збереження відсутності захворювання після лікування; підтримання вилікування • Набуття чи посилення лікарської стійкості • Конверсія мазка чи посіву під час лікування • Побічні реакції

4.1.3. Оновлення настанови 2022

Рекомендація 7. Запитання PICO

У пацієнтів віком ≥ 12 років з чутливим ТБ легень, чи є 4-місячна схема лікування, що складається з рифапентину, ізоніазиду, піразинаміду та моксифлоксацину, такою ж ефективною та безпечною, як і стандартна схема лікування чутливого ТБ, складена відповідно до настанов ВООЗ?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти віком ≥ 12 років із чутливим ТБ легень, стратифіковані за субпопуляціями: a. з ознаками запущеного захворювання (тобто двобічне кавернозноне ураження або поширене ураження паренхіми на рентгенограмі) * b. дорослі ≥ 20 років та підлітки віком 12–19 років c. особи з ВІЛ (+/- АРВ-препарати) d. із супутніми захворюваннями (наприклад, цукровий діабет; неповноцінність харчування)	17-тижнева схема, що складається з двох місяців рифапентину, ізоніазиду, піразинаміду та моксифлоксацину, за якими слідують два місяці рифапентину, піразинаміду та моксифлоксацину* *	Сьогодні ВООЗ рекомендує стандартну схему лікування чутливого ТБ, що складається з двох місяців рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду та етамбутолу, за якими слідують чотири місяці рифампіцину та ізоніазиду	• Вилікування (сприятливий результат) *** • Відсутність лікування (несприятливий результат)*** • Смерть • Прихильність до терапії (або переривання лікування через відсутність прихильності) • Тяжкі побічні ефекти (визначаються як ступінь 3 або вище) • Набуття (посилення) лікарської стійкості

1 ВООЗ визначає запущений (або прогресивний) туберкульоз як наявність двобічного кавернозного ураження чи великого uszkodження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК). У дітей віком до 15 років прогресуюче захворювання зазвичай визначається наявністю порожнин або двостороннього захворювання на рентгенографії органів грудної клітки.

2 * Використовувалися стандартні дози (тобто ті, що нині рекомендовані та засновані на вазі, де це застосовується) піразинаміду, ізоніазиду та моксифлоксацину, а доза рифапентину становила 1200 мг.

3 ** У дослідженні 31 учасник класифікувався як такий, що має сприятливий результат, якщо було задоволено будь-яку з наведених нижче умов і не настав несприятливий результат:

1. Учасники, чий останній результат посіву протягом вікна для проведення візиту для аналізу через 12 місяців був негативним на *M. tuberculosis*.

2. Учасники, які були оглянуті протягом вікна для аналізу через 12 місяців і клінічно не мали симптомів/ознак активної форми ТБ (на що вказувало відсутність початку оцінки можливої поганої відповіді на лікування (PPTR) або PPTR, яка не вказувала на наявність симптомів/ознак триваючого активного ТБ), і досягли конверсії культури до 12 місяця, та

a) Не змогли надати зразок мокротиння будь-якої миті протягом вікна для проведення візиту для аналізу через 12 місяців; або

b) Надали зразок мокротиння, який був забруднений або не піддавався оцінці без ознак *M. tuberculosis*, і жоден зі зразків мокротиння не дав позитивних чи негативних результатів посіву протягом вікна для проведення візиту для аналізу через 12 місяців.

Учасник класифікувався як такий, що має несприятливий результат, якщо було задоволено будь-яку з наведених нижче умов:

1. В учасника вважалася відсутність бактеріологічного лікування, якщо у нього/неї був зразок мокротиння, отриманий на 17-му тижні або пізніше і не пізніше кінця вікна для проведення візиту для аналізу через 12 місяців, тобто позитивний результат посіву на *M. tuberculosis*, який був невідмінним від вихідного ізоляту (див. окремий план секвенування для визначень), і це було підтверджено другим зразком, який також мав позитивний результат посіву на *M. tuberculosis*. Потрібен другий підтверджуючий зразок в інший день без проміжного негативного результату посіву на *M. tuberculosis*, оскільки єдиний позитивний результат посіву мокротиння не вважався відсутністю бактеріологічного вилікування. Якщо результати аналізу штаму були непереконливими чи недоступними, передбачалося, що штами були невиразними.

2. Учасники, які померли з будь-якої причини під час досліджуваного лікування (визначення «фази досліджуваного лікування» наведено у протоколі), за винятком насильницької чи випадкової причини (наприклад, дорожньо-транспортної пригоди). Самогубство під час досліджуваного лікування класифіковано як несприятливий результат.

3. Учасники, які були виключені з подальшого спостереження або втрачені для подальшого спостереження до запланованого закінчення лікування досліджуваним лікуванням, за винятком вагітностей та насильницької або випадкової смерті, які натомість були класифіковані як такі, що мають результат, що «не піддається оцінці» (див. визначення в протоколі).
4. Учасники, які мали позитивний результат посіву на *M. tuberculosis* під час останнього візиту під час або до вікна для проведення візиту аналізу через 12 місяців, незалежно від того, це підтверджено другим зразком чи ні, якщо тільки не було встановлено, що вони були повторно інфіковані.
5. Учасники, які отримують один або більше з наведеного нижче (за винятком випадків невдачі або рецидиву, що згодом виявилися реінфекцією штамом *M. tuberculosis*, відмінним від штаму або штамів, ідентифікованих під час зарахування в дослідження за допомогою методів генотипування):
 - a) продовження лікування понад дозволене протоколом; за винятком
 - a. тимчасового повторного прийому препарату;
 - b. надмірного лікування препаратами із призначених наборів для дослідження;
 - c. двадцять одного або менше днів застосування протитуберкульозних препаратів, що не вивчаються в дослідженні, призначених для лікування активної форми ТБ; або
 - d. вторинної профілактичної терапії ізоніазидом у ВІЛ-інфікованих учасників.
 - b) Повторний початок лікування активної форми ТБ;
 - c) Зміна лікування (включно з частотою або дозуванням) з будь-якої причини, крім повторного інфікування, вагітності або дослідження через провокацію алергічної реакції на медичний препарат.
6. Учасники, які померли під час фази подальшого спостереження (як визначено у протоколі), коли причина смерті вважалася пов'язаною із ТБ.

Рекомендація 8. Запитання РІСО

У дітей і підлітків з нетяжким ТБ* потрібно використовувати 4-місячну схему втручання чи стандартну 6-місячну схему, яка відповідає настановам ВООЗ?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Діти та підлітки з нетяжким туберкульозом* Субпопуляції: • діти, які живуть і ВІЛ; • діти з ТБ лімфатичних вузлів (поза- та внутрішньогрудних). Стратифікація за віком: • Немовлята віком 0-12 місяців; • Діти віком 1-4 роки; • Діти віком 5-9 роки; • Підлітки віком 10-14 років; • Підлітки віком 15-19 років.	4 місяці лікування ТБ, що включають 8 тижнів схеми HRZ(E), потім 8 тижнів схеми HR	Нині рекомендована схема лікування чутливого ТБ, що включає 8 тижнів схеми HRZ(E), потім 16 тижнів схеми HR	- Результати лікування (успішне лікування, невдача лікування, смерть, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) - Рецидив - Прихильність до лікування - Побічні реакції

* Примітки: діти, у яких діагноз легкого туберкульозу було встановлено комітетом. Нетяжкий туберкульоз визначається як ТБ з негативним результатом мазка мокротиння, ТБ позагрудних лімфатичних вузлів, ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без значної обструкції дихальних шляхів або неускладнені форми ТБ легень, обмежені однією часткою і без каверн.

4.2. Лікарсько-стійкий ТБ

4.2.1. Оновлення настанови 2022

Запитання та порівняння PICO 0003

PICO №	Запитання PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Порівняння №
1	Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи А в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	SA_new	WHO_short [SA_old]	1.1
				WHO_long [ІДП]	1.2
2	Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему лікування тривалістю 6-9 місяців, що включає Lzd, Bdq, Lfx, Z, Eto/Hh/Trd, у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та виключеною стійкістю до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	NExT	поєднання СЛ [NExT]	2.1
				WHO_short [SA_old]	2.2
				WHO_long [ІДП]	2.3
				SA_new	2.4
3	Чи потрібно використовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми BPaL у пацієнтів, яким показано схему BPaL?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ	BPaL (усі 3 модифіковані)	BPaL 1200–26 [Nix, ZeNix]	3.1
				BPaL 1200–9	3.2
				BPaL 600–26	3.3
				BPaL 600–9	3.4
				BPaL 600–300	3.5

PICO №	Запитання PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Порівняння №
4	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?	пре-ШЛС-ТБ	BPaL (yci 5)	WHO_long [ІДП]	4.1
5	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	BPaL (yci 5)	WHO_short [SA_old]	5.1
				WHO_long [ІДП]	5.2
				SA_new	5.3
				NeXT	5.4
6	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ	BPaLM	внутрішнє поєднання СЛ у межах дослідження [PRACTECAL]	6.1
				дослідження-СЛ 1 [PRACTECAL]	6.2
				дослідження-СЛ 2 [PRACTECAL]	6.3
				дослідження-СЛ 3 [PRACTECAL]	6.4
				дослідження-СЛ 4 [PRACTECAL]	6.5
7	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?	пре-ШЛС-ТБ		WHO_long [ІДП]	7.1
				BPaL (yci 5)	7.2
				BPaLC [PRACTECAL]	7.3

PICO №	Запитання PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Порівняння №
8	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень та без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	BPaLM	WHO_short [SA_old]	8.1
				WHO_long [ІДП]	8.2
				SA_new	8.3
				NeXT	8.4
				BPaL (yci 5)	8.5
				BPaLC [PRACTECAL]	8.6
9	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?	пре-ШЛС-ТБ	BPaLC	WHO_long [ІДП]	9.1
				BPaL (yci 5)	9.2
10	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень та без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	BPaLC	WHO_short [SA_old]	10.1
				WHO_long [ІДП]	10.2
				SA_new	10.3
				NeXT	10.4
				BPaL (yci 5)	10.5

Запитання 1 (схема SA_new)

Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи А в пацієнтів з **МЛС/Риф-ТБ** (без стійкості до фторхінолонів)?

Популяція	Втручання*	Порівняння**	Результат
Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ (виключена стійкість до FQ плюс інші критерії включення, як для схеми SA_new) <i>Стратифіковано за:</i> • Дорослі, підлітки, діти • РТВ, ЕХРТВ • Супутні захворювання: ВІЛ, діабет	SA_new	– WHO_short – WHO_long***	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. ВПС 4. Смерть 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо дані доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

* Джерела даних: ПАР + АБО в інших країнах (публічний заклик)

** Джерела даних:

- Коротша схема: SA (надано країною та 2 схеми порівняння в дослідженні TB-PRATECAL) та інші країни (публічний заклик або дослідження)

- Триваліші схеми: Білорусь, Республіка Молдова, Грузія, Російська Федерація та інші (публічний запит)

*** Якщо критерії відповідності для застосування схеми SA_new узгоджені та обмежені тими ж критеріями, що і WHO_short, то порівняння з WHO_long стає менш релевантним, але якщо даних достатньо, ми проводимо це порівняння (у нас може не бути достатньої кількості записів щодо використання дійсно WHO-long схеми, обмежених тією ж популяцією, що і SA_new),
Примітка: публічний заклик до надання додаткових даних необхідний як для схеми втручання, так і для схеми порівняння

Запитання 2 (схема дослідження NeXT)

- Чи потрібно використовувати 6-9 місячну коротшу цілковито пероральну схему, що включає **Lzd, Bdq, Lfx, Z, Eto/Hh/Trd**, у пацієнтів з **МЛС/Риф-ТБ** (з виключеною стійкістю до фторхінолонів)?

Популяція	Втручання*	Схема порівняння	Результат
Виключено пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до FQ (плюс інші критерії включення, як у дослідженні NeXT) <i>Стратифіковано за:</i> • Дорослі, підлітки, діти • РТВ, ЕХРТВ • Супутні захворювання: ВІЛ, діабет	NeXT	Триваліша або коротша схема на основі ін'єкційних препаратів (порівняно з дослідженням) Зовнішні схеми порівняння**: – WHO_short – SA_new – WHO_long***	• Успіх лікування (через 24 місяці після початку лікування) 1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. ВПС 4. Смерть 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів) 6. Посилення лікарської стійкості

* Джерело даних: Клінічне дослідження NEXT — SA. Від шести до дев'яти місяців застосування цілковито пероральної схеми: Лінезолід 600 мг на добу (зменшити до 300 мг, якщо виникає токсичність), бедаквілін 400 мг протягом 2 тижнів, потім по 200 мг тричі на тиждень, левофлоксацин 750 мг (<50 кг) або 1 000 мг (>50 кг) на добу, PZA 1 000-1 750 мг (40-50 кг) або 1 750-2 000 мг (51-70 кг) або 2 000-2 500 мг (71-90 кг) на добу, етіонамід 15 мг/кг (максимум 900 мг) на добу, або високі дози ізоніазиду 500 мг (40-50 кг), або 750 мг (51-70 кг), або 750-1 000 мг (71-90 кг) на добу, або теризидон 750 мг (40-70 кг), або 750-1 000 мг (71-90 кг) на добу. Trd використовується тільки для пацієнтів з мутацією KatG (Eto та Hh більше не ефективні)

** Джерело даних:

- Коротші схеми: SA (надано НПБТ) та інші країни (публічний заклик або дослідження)
- Триваліші схеми: Білорусь, Республіка Молдова, Грузія, Російська Федерація та інші (публічний заклик, якщо є)

*** Якщо критерії відповідності для застосування схеми NeXT узгоджені та обмежені тими ж критеріями, що і WHO_short, то порівняння з WHO_long стають менш релевантними, але якщо достатньо даних, ми проводимо це порівняння (у нас може не бути достатньої кількості записів щодо використання дійсно WHO-long схеми, обмежених тією ж популяцією, що і SA_new),

Фонове запитання 1 (схеми дослідження ZeNix та TB-PRACTECAL)

Яким є профіль безпеки схем ВРaL з різними рівнями впливу лінезоліду при використанні у пацієнтів з МЛС-ТБ?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з МЛС-ТБ легень (з або без стійкості до фторхінолонів)	Усі схеми ВРaL об'єднані та стратифіковані:		Побічні реакції
Стратифіковано за:	1. Lzd 1200 мг х 26 тижнів + Pa + Bdq		• Серйозні побічні реакції (ПР)
• ВІЛ	2. Lzd 1200 мг х 9 тижнів + Pa + Bdq		• ПР, що становлять особливий інтерес: Подовження інтервалу QT, периферична невропатія, неврит зорового нерва, мієлосупресія, гепатотоксичність.
• Дослідницький центр ¹	3. Lzd 600 мг х 26 тижнів + Pa + Bdq		
	4. Lzd 600 мг х 9 тижнів + Pa + Bdq		
	5. Lzd (600 мг х 16 тижнів, 300 мг х 8 тижнів) + Pa + Bdq ²		

¹ Існує значна різниця в ПР між дослідницькими центрами у дослідженні ZeNix.

² Схема дослідження TB-PRACTECAL, Група 3.

Запитання 3 (схеми ВРaL з нижчим впливом Lzd — схеми досліджень ZeNix і TB-PRACTECAL)

Чи потрібно використовувати схеми ВРaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми ВРaL у пацієнтів, яким показано схему ВРaL?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ-ТБ та стійкість до фторхінолонів) та з МЛС-ТБ з непереносимістю лікування або не піддається лікуванню ¹ <i>Стратифіковано за:</i> • МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до FQ • МЛС/Риф-ТБ без стійкості до FQ • Дорослі, підлітки (17-19 років) • Супутні захворювання: ВІЛ, діабет <i>Якщо є дані:</i> • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння	Модифікована схема ВРaL з нижчим впливом Lzd: 1. Lzd 1 200 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq 2. Lzd 600 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq 3. Lzd 600 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq 4. Зовнішні дані (порівняйте, якщо корисно) Lzd (600 мг x 16 тижнів та 300 мг x 8 тижнів) + Pa + Bdq ²	Схема ВРaL ³ : Lzd 1 200 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq 1. <i>Когорта ВРaL у дослідженні ZeNix; і</i> 2. Зовнішні дані (порівняйте, якщо корисно) <i>Когорти Nix та ZeNix разом.</i>	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів) 6. Посилення лікарської стійкості

¹ Популяція дослідження ZeNix також включає пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів. Пацієнти з непереносимістю або відсутністю відповіді на лікування МЛС-ТБ у дослідженні переважно не переносять або не мають відповіді до раніше рекомендованих ВООЗ схем (до рекомендації 2020 р.).

² Схема групи 3 дослідження TB-PRACTECAL — зовнішня група порівняння, нерандомізована.

³ Джерело даних: 1) когорта ВРaL у дослідженні ZeNix; і 2) когорти Nix та ZeNix разом. Існує різниця у дозуванні Bdq між дослідженнями Nix та ZeNix.

Запитання 4. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та зі стійкістю до FQ <i>Стратифіковано за:</i> • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	• ВРaL¹ — комбінована, але за можливості стратифікована за схемою –6–9 Lzd 1200 мг x 26 тижнів + Pa + B –6–9 Lzd 1200 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq –6–9 Lzd 600 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq –6–9 Lzd 600 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq –6–9 Lzd 600–300 мг + Pa + Bdq	WHO_long ²	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

¹ Дослідження Nix, Zenix та PRACTECAL

² Джерела даних:

- Дані надані країнами (публічний заклик — для LR);
- Схеми дослідження EndTB (ІДГ);

Запитання 5. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до FQ) <i>Стратифіковано за:</i> • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	• BPaL¹ — комбінована, але за можливості стратифікована за схемою – 6–9 Lzd 1200 мг х 26 тижнів + Pa + B – 6–9 Lzd 1200 мг х 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг х 26 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг х 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600–300 мг + Pa + Bdq	Інші схеми, що відповідають рекомендаціям BOO3 ² – Коротша схема – Триваліші схеми Інші схеми: – NeXT –SA_new	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

¹ Дослідження Nix, Zenix та PRACTECAL

² Джерела даних:

- Дані, надані країнами (публічний заклик — як SR, так LR);

- ІДП: цілковито пероральна схема SR (з SA); схеми дослідження EndTB;

Внутрішнє порівняння випробування TB- PRACTECAL

Запитання 6. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?

Популяція	Схема втручання BPaLM ^a	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень (незалежно від статусу стійкості до FQ) Стратифіковано за: • Стійкість до фторхінолонів • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету • Дослідницький центр		1. Контрольні схеми TB-PRACTECAL — Схеми стандарту лікування (СЛ) — всі комбіновані 2. Стратифікація схем СЛ: • 9-11 місяців — коротша ін'єкційна схема • 18-24 місяці — традиційна схема (до 2019 р.) • 9-11 місяців — коротша цілковито пероральна схема (SA) • 18-20 місяців — довша цілковито пероральна схема	1. Несприятливий результат лікування (невдача лікування, припинення лікування, смерть, рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) через 72 тижні після рандомізації 2. Побічні реакції (СПР або ПР 3 або вищого ступеня через 72 тижні після рандомізації; ЛВ для ВІЛ

^a група втручання 1 дослідження TB-Practecal: Бедаквілін: 400 мг один раз на день протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів, Претоманід: 200 мг один раз на день протягом 24 тижнів, Моксифлоксацин: 400 мг один раз на день протягом 24 тижнів, Лінезолід: 600 мг на день протягом 16 тижнів, потім 300 мг на день протягом решти 8 тижнів або раніше при помірній переносимості.

Схеми втручання у дослідженні TB-PRACTECAL порівняно із зовнішніми компараторами

Запитання 7. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та зі стійкістю до FQ <i>Стратифіковано за:</i> • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	BPaLM: 6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx ¹	• WHO_long² • BPaL³ — комбінована, але за можливості стратифікована за схемою – 6–9 Lzd 1200 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 1200 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600–300 мг + Pa + Bdq • BPaLC	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. ВПС 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

¹ Група втручання 1 дослідження TB-Practecal: Бедаквілін: 400 мг один раз на день протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів Претоманід: 200 мг один раз на день протягом 24 тижнів Моксифлоксацин: 400 мг один раз на день протягом 24 тижнів Лінезолід: 600 мг на день протягом 16 тижнів, потім 300 мг на день протягом решти 8 тижнів або раніше при помірній переносимості.

² Джерела даних:
 - Дані, надані країнами (публічний заклик — для LR);
 - Схеми EndTB (ІДП);

³ Дослідження Nix & Zenix & PRACTECAL

Запитання 8. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень та без стійкості до фторхінолонів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень без стійкості до FQ <i>Стратифіковано за:</i> • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	Схема групи 1 дослідження TB-PRACTECAL (BPaLM) ^a : 6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx	Інші схеми, що відповідають настановам ВООЗ ^b – WHO_short – WHO_long Інші схеми: – NeXT regimen – SA_new – BPaL – BPaLC	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

^a група втручання 1 дослідження TB-Practecal: Бедаквілін: 400 мг один раз на день протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів, Претоманід: 200 мг один раз на день протягом 24 тижнів Моксифлоксацин: 400 мг один раз на день протягом 24 тижнів, Лінезолід: 600 мг на день протягом 16 тижнів, потім 300 мг на день протягом решти 8 тижнів або раніше при помірній переносимості.

^b Джерела даних:

- Дані, надані країнами (публічний заклик — як SR, так LR);
- ДП: цілковито пероральна схема (з SA), схеми дослідження EndTB;

Запитання 9. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та зі стійкістю до FQ Стратифіковано за: • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус	BPaLC: 6 Bdq-Pa-Lzd-Cfz ¹	• WHO_long² • BPaL³ — комбінована, але за можливості стратифікована за схемою – 6–9 Lzd 1200 мг х 26 тижнів + Pa + B – 6–9 Lzd 1200 мг х 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг х 26 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг х 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600–300 мг + Pa + Bdq	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

¹ TB-Practe група в замішування са 2. Використання лінезоліду: 600 мг на день протягом 16 тижнів, потім 300 мг на день протягом решти 8 тижнів або раніше при помірній переносимості.

² Джерела даних:

- Дані, надані країнами (публічний заклик — для LR);
- Схеми EndTB (ІДП);

³ Дослідження Nix & Zenix & PRACTECAL

Запитання 10. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень та без стійкості до фторхінолонів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до FQ) Стратифіковано за: • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	BPaLC ^a : 6 Bdq-Pa-Lzd-Cfz	Інші схеми, що відповідають настановам ВООЗ ^b – Коротша схема – Триваліші схеми Інші схеми: – 6–9 Lzd Bdq Lfx Z Eto/Hh/Trd (схема NeXT) – Цілковито пероральна коротша схема, що містить 3 препарати групи А (схема SA 2019) – 6–9 Lzd 600–300 мг + Pa+ Bdq (група PRATECAL) – Схеми BPaL (Nix/Zenix)	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

^a група втручання 2 дослідження TB-Practecal: лінезолід 600 мг щодня протягом 16 тижнів, потім 300 мг щодня (або 600 мг х3/тиж) протягом 8 тижнів, що залишилися, або раніше при помірній переносимості.

^b Джерела даних:

- Дані, надані країнами (публічний заклик — як SR, так LR);
- ІДП: цілковито пероральна схема (з SA), схеми дослідження EndTB;

4.2.2. Оновлення настанови 2025 р.

Запитання 1 (6-місячний режим BEAT-TB)

Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазиміну чи обох (BDLLfx/C), в пацієнтів з Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї) замість нині рекомендованої 9-місячної схеми лікування?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженням МЛС/Риф-ТБ легень та зі стійкістю до FQ або без неї	схема BDLLfx/C ^a : 6 Bdq-Dlm-Lzd-Lfx/Cfz (та/або)	Схеми порівняння з дослідження BEAT-Tuberculosis: • 9 Bdq(6)-Lzd(2)-Lfx-Cfz-Hh-Z-E (для пацієнтів, чутливих до Fq) • Нині ВООЗ рекомендує триваліші схеми (18-20 місяців) (для пацієнтів, стійких до Fq)	• Сійкий успіх лікування • Невдача лікування та рецидив • Смерть • Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження • Побічні реакції • Посилення (набуття) лікарської стійкості

^a група втручання дослідження BEAT-Tuberculosis (6 місяців або 24 тижні)

Запитання 2 (модифіковані 9-місячні схеми endTB)

Чи потрібно використовувати будь-які 9-місячні схеми endTB для пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів) замість нині рекомендованих триваліших схем?

Популяція	Втручання ^a	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та без стійкості до FQ	схема 1 endTB: 9 Bdq-Lzd-Mfx-Z схема 2 endTB: 9 Bdq-Lzd-Cfz-Lfx-Z схема 3 endTB: 9 Bdq-Lzd-Dlm-Lfx-Z схема 4 endTB: 9 Dlm-Cfz-Lzd-Lfx-Z схема 5 endTB: 9 Dlm-Cfz-Mfx-Z	Нині ВООЗ рекомендує триваліші схеми (18–20 місяців)	• Стійкий успіх лікування • Невдача лікування та рецидив • Смерть • Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження • Побічні реакції • Посилення (набуття) лікарської стійкості

endTB групи втручання випробування (9 місяців або 39 тижнів)

4.3. Догляд за пацієнтами з ТБ і надання їм підтримки

Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ (Оновлення настанови 2017 р.)

Запитання 1. Чи призводять втручання для сприяння прихильності до лікування ТБ в якійсь мірі до нижченаведених результатів у пацієнтів із ТБ?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти, що проходять лікування Ч-ТБ	Будь-яке втручання для сприяння прихильності до лікування	Рутинна практика ⁸¹	• Прихильність до терапії (або переривання лікування через відсутність прихильності)
Пацієнти, що проходять лікування МЛС-ТБ	• Нагляд за лікуванням (підтримка лікування, лікування під безпосереднім (віртуальним) наглядом за допомогою відеозв'язку)		• Традиційні результати лікування ТБ: вилікування або завершення лікування, невдача лікування, рецидив, виживаність/смерть
Діти (0-14 років) та дорослі ВІЛ-інфіковані та ВІЛ-неінфіковані пацієнти з ТБ	• Заходи щодо покращення прихильності до лікування (наприклад, контролери приймання препаратів та/або нагадування по СМС або телефону) • Соціальна підтримка (освітня, психологічна, матеріальна) • Комбінації вищезгаданих втручань		• Побічні реакції на протитуберкульозні препарати (тяжкість, тип, клас органів) • Витрати для пацієнта, включно з прямими витратами на медичну допомогу й іншими витратами, як-от транспортними, і втраченою заробітною платою через утрату працездатності • Витрати для системи охорони здоров'я

⁸¹ Рутинна практика: регулярне отримання протитуберкульозних препаратів та консультації з лікарем або іншими медичними працівниками доступні за необхідності; Лікування ТБ безкоштовне; надається необхідна інформація/медична освіта щодо лікування ТБ.

Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ (оновлення настанов 2011 та 2017 років)

Запитання 2. Чи призводить амбулаторна терапія, як порівняти зі стаціонарним лікуванням, у якійсь мірі до нижченаведених результатів серед пацієнтів із МЛС-ТБ?

Запитання 3. Чи призводять децентралізоване лікування та догляд за пацієнтами з МЛС-ТБ в якійсь мірі до нижченаведених результатів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти, що проходять лікування МЛС-ТБ	Децентралізоване лікування й догляд (надається неспеціалізованими або периферійними медичними центрами; громадським медперсоналом, громадськими волонтерами або співробітниками ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування) • Лікування й підтримка пацієнтів • Ін'єкції під час інтенсивної фази • Спеціалізована допомога в разі супутніх захворювань (наприклад, ВІЛ, діабет, хронічні захворювання легень або інші стани, як-от слухова функція, функція нирок, функція печінки, неврологія, офтальмологія)	Лікування й догляд, які надають виключно центри або команди, що спеціалізуються на лікарсько-стійкому ТБ	• Прихильність до терапії (або переривання лікування через відсутність прихильності) • Традиційні результати лікування ТБ: вилікування або завершення лікування, неефективність, рецидив, виживання/смерть • Побічні реакції на протитуберкульозні препарати (тяжкість, тип, клас органів) • Набуття (посилення) лікарської стійкості • Витрати для пацієнта, включно з прямими витратами на медичну допомогу й іншими витратами, як-от транспортними, і втраченою заробітною платою через утрату працездатності • Витрати для системи охорони здоров'я

Моделі догляду за дітьми й підлітками з ТБ (Оновлення настанов, 2022 р.)

Запитання 4. Моделі догляду для виявлення випадків ТБ та закладів профілактики ТБ з поширеністю ТБ в загальній кількості 100 на 100 000 населення або більше:

- a. Що слід використовувати для лікування дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ: децентралізоване лікування дитячого та підліткового ТБ, чи його централізоване лікування (на рівні направлення або третинної лікарні)?
- b. У разі дітей і підлітків, які контактують із ТБ, чи слід використовувати децентралізовані послуги з профілактики й лікування ТБ, чи централізовані послуги (на рівні направлення або третинної лікарні) для збільшення охоплення профілактичним лікуванням ТБ дітей та підлітків, які відповідають критеріям?
- c. Під час лікування дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ слід використовувати сімейно орієнтовані інтегровані послуги, чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги?
- d. У разі дітей і підлітків, які контактують із ТБ, чи слід використовувати сімейно орієнтовані інтегровані послуги, чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги для збільшення охоплення профілактичним лікуванням ТБ дітей та підлітків, які відповідають критеріям?

Додаток 5. Профілі доказів за системою GRADE та таблиці «Докази — рішення»

5.1 Чутливий ТБ

5.1.1 Оновлення настанови 2010 та 2022 рр.

Див. Зведену настанову ВООЗ з туберкульозу: модуль 4: лікування: лікування лікарсько-стійкого туберкульозу: вебдодатки. Вебдодаток 4

<https://iris.who.int/handle/10665/353398>

5.2 Лікарсько-стійкий ТБ

5.2.1 Оновлення настанови 2011 та 2022 рр.

Див. Зведену настанову ВООЗ з туберкульозу: модуль 4: лікування: лікування лікарсько-стійкого туберкульозу: вебдодатки, оновлення 2022 р. Вебдодатки 3 та 4

<https://iris.who.int/handle/10665/365284>

5.2.2 Оновлення настанови 2025

PICO 1

Запитання: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазіміну або обох (BDLLfx/C), порівняно з нині рекомендованим стандартом лікування, тобто або 9-місячною схемою (для пацієнтів без стійкості до фторхінолонів), або індивідуальною тривалою схемою (для пацієнтів зі стійкістю до фторхінолонів) у пацієнтів з Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?

Оцінка вірогідності						Кількість пацієнтів			Ефект		Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	6-місячна схема з використанням бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазіміну або обох (BDLLfx/C)	нині рекомендований стандарт лікування, тобто або 9-місячна схема (для пацієнтів без стійкості до фторхінолонів), або індивідуальна тривала схема (для пацієнтів зі стійкістю до фторхінолонів)	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Стійкий успіх лікування (подальше спостереження: 76 тижнів; оцінено за: успішним результатом лікування наприкінці лікування та наприкінці подальшого спостереження)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^b	немає	174/202 (86,1%)	172/200 (86,0%)	ВР 1,00 (0,93 - 1,08)	на 1 більше на 1000 (від 66 менше до на 69 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Невдача та рецидив подальше спостереження: 76 тижнів)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^d	немає	17/202 (8,4%)	14/200 (7,0%)	ВР 1,20 (0,61 - 2,37)	на 14 більше на 1000 (від 38 менше до на 66 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА

Оцінка вірогідності				Кількість пацієнтів				Ефект		Вірогідність	Важливість	
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	6-місячна схема з використанням бедаквілін, деламанід та лінезолід з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазіміну або обох (BDLLfx/C)	нині рекомендований стандарт лікування, тобто або 9-місячна схема (для пацієнтів без стійкості до фторхінолонів), або індивідуальна тривала схема (для пацієнтів зі стійкістю до фторхінолонів)	Відносний (95% ДІ)			Абсолютний (95% ДІ)
Смерть (подальше спостереження : 76 тижнів)												
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^e	немає	10/202 (5,0%)	10/200 (5,0%)	ВР 0,99 (0,42 - 2,33)	на 0 менше на 1000 (від на 43 менше до на 42 більше) ^c	◎○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Втрачено для подальшого спостереження (оцінюється з: пропущеними 28 днями лікування поспіль без вказівки лікаря)												
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	серйозна ^f	немає	2/202 (1,0%)	4/200 (2,0%)	ВР 0,50 (0,09 - 2,67)	на 10 менше на 1000 (від на 34 менше до на 14 більше) ^c	◎◎◎○ ПОМІРНА	КРИТИЧНА
Побічні реакції (оцінюються за: будь-якою ПР 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження)												
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^g	немає	69/202 (34,2%)	76/200 (38,0%)	ВР 0,90 (0,69- 1,17)	на 38 менше на 1000 (від на 132 менше до на 55 більше) ^c	◎○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Посилення (набуття) лікарської стійкості (подальше спостереження: 76 тижнів; оцінено за: будь-якою новою лікарською стійкістю, виявленою після вихідного рівня)												
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	серйозна ^f	немає	5/202 (2,5%)	6/200 (3,0%)	ВР 0,83 (0,26 - 2,66)	на 5 менше на 1000 (від на 37 менше до на 27 більше) ^c	◎○○○ ПОМІРНА	КРИТИЧНА

ДІ — довірчий інтервал; ВР — відношення ризиків

Пояснення

- а. У дослідженні BEAT TB ті, у кого в групі втручання була встановлена стійкість до фторхінолонів (FQ) (22%), не отримували левофлоксацин, а ті, у кого була встановлена чутливість до FQ (60%), не отримували клофазимін. У контрольній групі ті, у кого була встановлена стійкість до FQ (22%), отримували індивідуальну схему лікування з бедаквіліном, лінезолідом, деламанідом та іншими препаратами, а ті, у кого була встановлена чутливість до FQ (60%), продовжували стандартну схему лікування (південноафриканська схема). Ті, у кого не була встановлена чутливість до FQ, продовжували схему лікування BEAT TB у групі втручання (17%) або продовжували стандартну схему лікування у контрольній групі (16%). Аналіз у підгрупах за чутливістю та стійкістю до FQ показав різницю в різниці ризиків між групами, але з довірчими інтервалами, що перекриваються 95%, а тест на взаємодію не був статистично значущим. Ми не знизили оцінку за непрямість через невизначеність у ефекті підгрупи.
- б. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної шкоди до великої користі. Тому ми знизили вірогідність на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- с. Для абсолютного ефекту ми використали різницю ризиків та 95% ДІ, розраховані на основі даних випробування.
- д. Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від малої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- е. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- ф. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження/Посилення (набуття) лікарської стійкості: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає один поріг, від невеликої користі до незначної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на один рівень через серйозну неточність.
- г. Побічні реакції: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає чотири пороги, від великої користі до невеликої шкоди. Тому ми знизили вірогідність на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

PICO 1

Запитання

Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазіміну або обох (BDLLfx/C), порівняно з нині рекомендованим стандартом лікування, тобто або 9-місячною схемою (для пацієнтів без стійкості до фторхінолонів), або індивідуальною тривалішою схемою (для пацієнтів зі стійкістю до фторхінолонів) для пацієнтів з Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?

ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)
ВТРУЧАННЯ:	6-місячна схема з використанням бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазіміну або обох (BDLLfx/C)
ПОРІВНЯННЯ:	рекомендований нині стандарт лікування, тобто або 9-місячна схема (для пацієнтів без стійкості до фторхінолонів), або індивідуальна тривала схема (для пацієнтів зі стійкістю до фторхінолонів)
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Стійкий успіх лікування; Невдача та рецидив; Смерть; Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; Побічні реакції; Посилення (набуття) лікарської стійкості;
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація — популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Це питання стосується ефективності та безпеки 6-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазіміну або обох, порівняно з поточним стандартом лікування.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTV BOOЗ застосовувала політику BOOЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: - Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Muhwa Chakaya, Gopalan Narendran, Daniela Cirillo, Charles Daley, Gerry Davies, Elmira Gurbanova, Anneke Hesselting, Christoph Lange, Ashna Ashesh, Kim Cuong Nguyen, Andrew Vernon, Mahshid Nasehi, Erlina Burhan, Raymond Byaruhanga, Wenhong Zhang Зазначених нижче членів ГРН було відсторонено від прийняття рішень щодо цієї рекомендації: - Graeme Meintjes

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Імовірно, ні ○ Імовірно, так • Так ○ Коливається ○ Невідомо	Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2022 році, за оцінками, 10,6 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,3 мільйона померли від цієї хвороби. Близько 410 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/Риф-ТБ), за оцінками, буде діагностовано у 2022 році. Хоча всі ці пацієнти мали право на схему лікування ТБ другого ряду, тільки 175 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Значні поліпшення в доступності покращеної діагностики та ефективніших препаратів відбулися в останні роки і призвели до ранішого виявлення та вищих показників успіху серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах. МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довгими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. Цілковито пероральну 9-місячну схему, що включає бедаквілін, було розглянуто та рекомендовано ВООЗ у 2019 році. Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Ніх-ТБ, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат — претоманід, а комбінація ВРaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми ВРaLM/ВРaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Остання науково обґрунтована настанова щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, включаючи МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, була опублікована ВООЗ у грудні 2022 року — «Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу». ВООЗ рекомендує ВРaLM, 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину, для всіх відповідних пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (14 років і старше) зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схеми. ВРaLM тала першою стандартизованою схемою для лікування лікарсько-стійкого ТБ, яка є такою ж короткою, як і схеми лікування ТБ першого ряду, але має обмеження у використанні для дітей та підлітків віком до 14 років і під час вагітності.	

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Результати серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до хінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), які отримували схему BDLLfxC, порівнювалися з результатами, отриманими за схемами СЛ (9-12 місяців цілковито пероральної схеми з лінезолідом для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ; 18-20 місяців цілковито пероральної схеми для пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ).

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до хінолонів або без неї), які отримували схему лікування BDLLfxC (n=202), порівняно з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ, стандартні схеми лікування, що використовуються в дослідженні BEAT-TB (n=200), мали:

- нижчий рівень смертності: 5,0% проти 5,0%; PP = на 0,5 менше на 1000 (95% ДІ від на 43 менше до на 42 більше на 1000);
- нижчі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 1,0% проти 2,0%; PP = на 10 менше на 1000 (95% ДІ від на 34 менше до на 14 більше на 1000);
- нижчі рівні побічних реакцій 3–5 ступеня: 34% проти 38%; PP=на 38 менше на 1000 (95% ДІ від на 132 менше до на 55 більше на 1000); і
- нижчі рівні посилення стійкості: 2,5% проти 3,0%; PP=на 5 менше на 1000 (95% ДІ від на 37 менше до на 27 більше на 1000).

Впровадження схеми BDLLfxC може призвести до поліпшення результатів смертності, втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, посилення лікарської стійкості та побічних реакцій, але докази дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Тривалість схеми втручання становить 24 тижні (5,5 місяця), тому тривалість лікування скорочується порівняно з контрольною групою на 3-18 місяців. Точна величина скорочення часу на лікування залежить від конкретної схеми порівняння, яка включає коротші (9-12 місяців) і довші (18-24 місяці) схеми. Кількість таблеток, що приймаються, при застосуванні основної схеми лікування є нижчою, ніж при застосуванні схем порівняння. Точна величина зниження кількості таблеток, що приймаються, залежить від конкретної схеми порівняння.

Ґрунтуючись на цих дослідницьких даних та додаткових міркуваннях, ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що BDLLfxC може мати невеликі бажані ефекти.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Смерть

- Незначний ефект: на ≤14 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Малий ефект: на 15–32 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Помірний ефект: на 33–63 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Великий ефект: на ≥64 менше або більше випадків на 1000 осіб

Для втрачених для подальшого спостереження, небажаних явищ та посилення (придбання) лікарської стійкості

- Незначний ефект: на ≤30 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Великий ефект: на ≥120 менше або більше випадків на 1000 осіб

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ) Різики ризиків при застосуванні 6-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазіміну або обох (BDLLfx/C)
Смерть подальше спостереження: 76 тижнів	402 (1 PKB)	Дуже низька ^{a,b}	ВР 0,99 (від 0,42 до 2,33)	Досліджувана популяція 50 на 1000 на 0 менше на 1000 (від на 43 менше до на 42 більше)
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження оцінюються за: пропущено 28 послідовних днів лікування без вказівки лікаря	402 (1 PKB)	Помірна ^{a,c}	ВР 0,50 (0,09-2,67)	Досліджувана популяція 20 на 1000 на 10 менше на 1000 (від на 34 менше до на 14 більше)
Побічні реакції оцінюються за: будь-якою побічною реакцією 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження	402 (1 PKB)	Дуже низький ^{a,d}	ВР 0,90 (0,69 - 1,17)	Досліджувана популяція 380 на 1000 на 38 менше на 1000 (від на 132 менше до на 55 більше)
Посилення (набуття) лікарської стійкості оцінено за: будь-якою новою лікарською стійкістю, виявленою після вихідного подальше спостереження: 76 тижнів	402 (1 PKB)	Помірна ^{a,c}	ВР 0,83 (від 0,26 до 2,66)	Досліджувана популяція 30 на 1000 на 5 менше на 1000 (від на 37 менше до на 27 більше)

- a. Результати серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до або без хінолонів (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), які отримували схему BDLLfxC з лінезолідом, порівнювалися з результатами пацієнтів, які отримували схеми СЛ (9–12 місяців цілковито пероральної схеми для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ; 18–20 місяців цілковито пероральної схеми для пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ). У дослідженні BEAT Tuberculosis ті пацієнти в групі втручання, які мали стійкість до фторхінолонів (FQ) (22%), не отримували левофлоксацин, а ті, у кого була встановлена чутливість до FQ (60%), не отримували клофазимін. У контрольній групі ті, у кого була встановлена стійкість до FQ (22%), отримували індивідуальну схему з бедаквіліном, лінезолідом, деламанідом та іншими препаратами, а також ті, у кого встановлена чутливість до FQ (60%), продовжили стандартне лікування (Південноафриканська 9-місячна схема лікування Риф-ТБ з використанням лінезоліду). Ті, у кого невідомий статус ТМЧ до FQ, продовжили використовувати повну схему BDLLfxC з усіма п'ятьма препаратами групи втручання (17%) або продовжили стандартне лікування в контрольній групі (16%). Аналіз у підгрупах за чутливістю та стійкістю до FQ показав різницю в різниці ризиків між групами, але з довірчими інтервалами, що перекриваються 95%, а тест на взаємодію не був статистично значущим. Ми не знизили оцінку за непрямість через невизначеність у ефекті підгрупи.
- b. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- c. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження/Посилення (набуття) лікарської стійкості: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає один поріг, від невеликої користі до незначної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на один рівень через серйозну неточність.
- d. Побічні реакції: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає чотири пороги, від великої користі до невеликої шкоди. Тому ми знизили вірогідність на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Примітка: ГРН не розглядала стійкий успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пов'язано з тим, що успіх лікування математично є просто доповненням трьох несприятливих результатів лікування (невдача, смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) і, таким чином, не несе жодної додаткової чи незалежної інформації.

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик при рекомендованом у нині стандарті лікування	Різниця ризиків при застосуванні 6-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазиміну або обох (BDLLfx/C)
Стійкий успіх лікування оцінювався за: успішним результатом лікування наприкінці лікування та наприкінці подальшого спостереження подальше спостереження: 76 тижнів	402 (1 РКВ)	⊕○○○ Дуже низька ^{a,b}	ВР 1,00 (0,93 - 1,08)	Досліджувана популяція	
				860 на 1000	на 1 більше на 1000 (від на 66 менше до на 69 більше)

a. Результати серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до або без хінолонів (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), які отримували схему BDLLfxC з лінезолідом, порівнювалися з результатами пацієнтів, які отримували схеми СЛ (9–12 місяців цілковито пероральної схеми для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ; 18–20 місяців цілковито пероральної схеми для пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ). У дослідженні BEAT Tuberculosis ті пацієнти в групі втручання, які мали стійкість до фторхінолонів (FQ) (22%), не отримували левофлоксацин, а ті, у кого була встановлена чутливість до FQ (60%), не отримували клофазимін. У контрольній групі ті, у кого була встановлена стійкість до FQ (22%), отримували індивідуальну схему з бедаквіліном, лінезолідом, деламанидом та іншими препаратами, а також ті, у кого встановлена чутливість до FQ (60%), продовжили стандартне лікування (Південноафриканська 9-місячна схема лікування Риф-ТБ з використанням лінезоліду). Ті, у кого невідомий статус ТМЧ до FQ, продовжили використовувати повну схему BDLLfxC з усіма п'ятьма препаратами групи втручання (17%) або продовжили стандартне лікування в контрольній групі (16%). Аналіз у підгрупах за чутливістю та стійкістю до FQ показав різницю в різниці ризиків між групами, але з довірчими інтервалами, що перекриваються 95%, а тест на взаємодію не був статистично значущим. Ми не знизили оцінку за непрямість через невизначеність у ефекті підгрупи.

b. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної шкоди до великої користі. Тому ми знизили вірогідність на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Тривалість лікування

Крім результатів для здоров'я, включених до представлених вище досліджень, «Профілі цільових схем лікування туберкульозу» BOO3 (BOO3, 2023) визначили певні характеристики схеми як бажані очікувані ефекти. До них належать коротша тривалість лікування та зниження кількості таблеток, що приймаються.

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
 - Малі
 - Помірні
 - Великі
 - Коливаються
 - Невідомо

ДОСЛІДНИ ДОКАЗИ

Результати серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до хінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), які отримували схему BDLLfxC, порівнювалися з результатами, отриманими за схемами СЛ (9-12 місяців цілковито пероральної схеми з лінезолідом для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ; 18-20 місяців цілковито пероральної схеми для пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ).

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до хінолонів або без неї), які отримували схему лікування BDLLfxC (n=202), порівняно з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ, стандартні схеми лікування, що використовуються в дослідженні BEAT-TB (n=200), мали:

- вищі рівні невдач/рецидиву: 8,4% проти 7,0%; PP=14 більше на 1000 (95% ДІ від 38 менше до 66 більше на 1000)

Використання схеми BDLLxС може призвести до погіршення результату невдач/рецидиву, але докази дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Грунтуючись на цих дослідницьких доказах та додаткових міркуваннях, ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що BDLLfxC може мати незначні або не мати небажаних ефектів.

ГРН обговорила питання застосування, пов'язані з дослідницькими доказами, зазначивши, що вихідний ризик цільової популяції може відрізнитися від ризику в дослідженні. Застосування різних вихідних ризиків призведе до різних абсолютних ефектів, але група вирішила засновувати свої міркування на вихідних ризиках, які у дослідженні.

Крім того, ГРН обговорила, що існує різниця між невдачею лікування та рецидивом, тоді як результат був синтезований у сукупності. Було розглянуто подробиці у тому, у кого конкретно стався рецидив, і час до рецидиву, і навіть тип рецидиву, зазначивши, що невдачі лікування були найпоширеніші у контрольній групі, а рецидиви — у групах втручання (хоча загальні цифри були дуже невеликими). Набула лікарська стійкість була поширена серед тих, хто пережив невдачу лікування, але не поширений серед тих, хто пережив рецидив.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Невдача лікування чи рецидив

Незначний ефект: на ≤30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥120 менше або більше на 1000 осіб

Результат	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик при рекомендованом у нині стандарті лікування	Різниця ризиків при застосуванні 6-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлоксацину або клофазіміну або обох (BDLLfx/C)
Невдача лікування та рецидив Подальше спостереження: 76 тижнів	402 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низька ^{a,b}	BP 1,20 (від 0,61 до 2,37)	70 на 1000	Досліджувана популяція на 14 більше на 1000 (від на 38 менше до на 66 більше)

- a. Результати серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до або без хінолонів (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), які отримували схему BDLLfxC з лінезолідом, порівнювалися з результатами пацієнтів, які отримували схеми СЛ (9–12 місяців цілковито пероральної схеми для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ; 18–20 місяців цілковито пероральної схеми для пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ). У дослідженні BEAT Tuberculosis ті пацієнти в групі втручання, які мали стійкість до фторхінолонів (FQ) (22%), не отримували левофлоксацин, а ті, у кого була встановлена чутливість до FQ (60%), не отримували клофазимін. У контрольній групі ті, у кого була встановлена стійкість до FQ (22%), отримували індивідуальну схему з бедаквіліном, лінезолідом, деламанідом та іншими препаратами, а також ті, у кого встановлена чутливість до FQ (60%), продовжили стандартне лікування (Південноафриканська 9-місячна схема лікування Риф-ТБ з використанням лінезоліду). Ті, у кого невідомий статус ТМЧ до FQ, продовжили викорчовувати повну схему BDLLfxC з усіма п'ятьма препаратами групи втручання (17%) або продовжили стандартне лікування в контрольній групі (16%). Аналіз у підгрупах за чутливістю та стійкістю до FQ показав різницю в різниці ризиків між групами, але з довірчими інтервалами, що перекриваються 95%, а тест на взаємодію не був статистично значущим. Ми не знизили оцінку за непрямість через невизначеність у ефекті підгрупи.

- b. Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три порогові, від малої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Дуже низька
- Низька
- Помірна
- Висока
- Немає включених досліджень

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, насамперед через неточність оцінок ефекту.

Цінність

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Важлива невірогідність чи варіабельність
 - Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність
 - Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності
 - Немає важливої невірогідності чи варіабельності
- Систематичний пошук дослідницьких доказів не проводився. Вища ефективність лікування, коротша тривалість лікування, менша кількість таблеток, що приймається, та менше побічних ефектів зазвичай цінуються пацієнтами. Нещодавній систематичний огляд якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, на основі оцінок корисності опитувальника EQ-5D у пацієнтів з туберкульозом (Park et al, 2021) повідомив на основі одного виявленого дослідження (Kitikraisak et al, 2012; проспективне когортне дослідження з 222 пацієнтами з Таїланду) показав, що значення EQ-5D для МЛС-ТБ становило 0,51, яке зросло до 0,88 після завершення лікування.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН зазначила, що, ймовірно, не буде значної невизначеності щодо того, наскільки люди цінують результати, і що пацієнти можуть віддати перевагу коротшій тривалості лікування через результати, пов'язані з ним. ГРН також зазначила, що важливих додаткових результатів, таких як інвалідність під час та після лікування та якість життя, не було оцінено.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

- Сприяє порівнянню
- Імовірно, сприяє порівнянню
- Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню
- Імовірно, сприяє втручанню
- Сприяє втручанню
- Коливається
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

BEAT TB — 6-місячна схема BDLL/C

Невдача лікування та рецидив

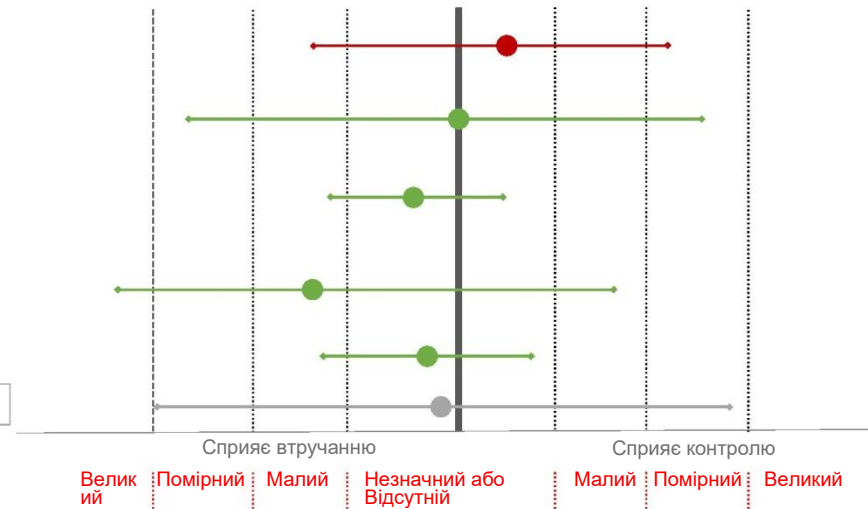
Смерть

Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження

Побічні реакції

Посилення ЛС

Стійкий успіх лікування



ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН вважає переваги схеми BDLLfxC невеликими, а небажані ефекти незначними порівняно з рекомендованими ВООЗ стандартними схемами лікування. Вірогідність доказів була дуже низькою. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BDLLfxC.

Примітка: Розташування точкових оцінок та ДІ є орієнтовним і призначене лише для ілюстративних цілей, точні цифри доступні у профілях доказів GRADE. Як зазначено вище в розділах про бажані та небажані ефекти, пороги прийняття рішень відрізняються для деяких результатів, тому для осі x використовуються тільки описові мітки (незначний або відсутність ефекту, малий, помірний, великий), а не самі числові значення.

Необхідні ресурси

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?
РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

○ Великі витрати
○ Помірні витрати
○ Незначні витрати та економія
○ Велика економія
• Коливається
○ Невідомо

Ми розглянули такі очікувані ціни на схему (з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»):

	Схема лікування	Орієнтовна вартість схеми лікування
Дослідження Beat — схеми лікування туберкульозу	6BDLL (FQ-Ч)	1374 дол. США
	6BDLC (FQ-С)	1460 дол. США
	6BDLLC (FQ — Невідомо)	1479 дол. США
Рекомендовані ВООЗ схеми	BPaLM	443 дол. США
	BPaL	415 дол. США
	Коротша схема	418 дол. США
	Коротша схема (з Lzd)	396 дол. США
	Триваліша схема (18B ₆ LLC)	632 дол. США

Припущення для лікування BEATTB:

- Тривалість 24 тижні
- Дозування на основі ваги > 50 кг (за протоколом)
- Щоденне дозування для
- Лінезолід
- Левофлоксацин
- Клофазимін
- «Стандарт» дозування бедаквіліну — 400 мг щодня x 14 днів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 3–24 тижнів.
- Деламанід 100 мг двічі на день x 8 тижнів, потім 200 мг щодня x 16 тижнів

Застереження

- Ціни на препарати є середніми цінами серед усіх постачальників відповідно до розподілу частки ринку GDF
- Ціни на препарати можуть змінитися з тендерами GDF 2024 року

ГРН розглянула наведений нижче приклад витрат на пацієнтів та системи охорони здоров'я в конкретній країні за 3 місяці (за винятком витрат на ліки) (на основі аналізу моделювання в роботі Ruskman et al, 2024). Зверніть увагу, що витрати можуть відрізнятися залежно від складу схеми, що використовується.

ВР			
Витрати за 3 місяці			
Країна	Пацієнт	Система охорони здоров'я Усього	
Індія	384 дол. США	87 дол. США	471 дол. США
Філіппіни	774 дол. США	234 дол. США	1008 дол. США
ПАР	342 дол. США	642 дол. США	984 дол. США

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН зазначила, що доступність коливатиметься залежно від країни (і наявних ресурсів), відмінностей у системах здоров'я охорони та населення, для якого буде використовуватися режим, і відповідно встановила, що витрати коливатимуться ід помірних до великих.

Вартість деламаніду є одним із факторів витрат для схеми BDLLfxC. Оскільки препарат не має патенту, ціни можуть змінитися із розробкою генериків.

В рамках схеми також було наголошено, що існують діагностичні витрати на оцінку стійкості.

Було підкреслено, що довша тривалість лікування пов'язана з певними витратами (особливо для пацієнтів та їхніх родин, а також для системи охорони здоров'я) — деякі оцінки були доступні і обговорювалися групою. Врахування цих витрат разом з цінами на препарати може зменшити деякі з підвищених витрат для системи охорони здоров'я і призвести до економії коштів з точки зору пацієнта.

Проте було зазначено, що країни, які прагнуть запровадити певну схему лікування, зазвичай фокусуються на вартості препаратів.

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька • Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ruskman et al. 2024) та екстраполовані на 3-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Оцінені витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат і надати непрямі дані для інших умов, де буде використовуватися режим лікування BEAT TB.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанням чи порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Імовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанням, ні порівнянню ○ Імовірно, сприяє втручанням ○ Сприяє втручанням ○ Коливається • Немає включених досліджень	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	

Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я		
Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?		
РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший ○ Ймовірно, менший ○ Ймовірно, немає впливу • Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливається ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	ГРН розглянула тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (для забезпечення доступу для віддалених, недостатньо обслуговуваних установ та неблагополучних груп населення) для впливу на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я. ГРН наголосила, що рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я, ймовірно, збільшиться, враховуючи частини населення, які матимуть доступ до коротшої схеми та включених препаратів, зокрема вагітних жінок та дітей, і це може застосовуватись і до інших груп. З іншого боку, також було зазначено, що є групи населення, які можуть не мати можливості дозволити собі цю схему, і між країнами можуть існувати відмінності у впливі на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я через доступність препаратів. Відбулося голосування за рішення: • 13 членів ГРН проголосували «ймовірно, більший» • 3 члени ГРН проголосували «більший» Незважаючи на те, що експерти не змогли виявити відповідні дослідницькі докази, вони, спираючись на свій колективний досвід, дійшли висновку, що використання схеми BDLLfxC, ймовірно, матиме переваги, пов'язані з меншою складністю та коротшою тривалістю лікування. Група дійшла висновку, що використання схеми BDLLfxC, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.
Прийнятність		
Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?		
РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні • Ймовірно, так ○ Так ○ Коливається ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	ГРН вважала пацієнтів та постачальників медичних послуг основними зацікавленими сторонами. Група вважала такі аспекти критично важливими з точки зору прийнятності: тривалість схеми та необхідність моніторингу безпеки препаратів (обидва пов'язані з необхідними поїздками, втратою доходу та загальним порушенням життя пацієнтів; робочим навантаженням для системи охорони здоров'я), необхідністю тестування медикаментозної чутливості. ГРН визнала, що схема BDLLfxC, ймовірно, буде прийнятною.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Ні
- Ймовірно, ні
- Ймовірно, так
- Так
- Коливається
- Невідомо

Систематичний пошук наукових доказів не проводився.

Однак схема BDLLfxC додатково вивчалася в операційних дослідженнях, проведених у трьох регіонах: Казахстан (когорта STEM-TB, n=23), Лесото (STEM-TB, n=101), Європа (EURO STR 2, n=75), хоча і протягом 9 місяців замість 6 місяців, що використовуються в дослідженні BEAT-TB. Сприятливі результати лікування (вилікування або завершення лікування) були зареєстровані як 100%, 95% та 75% випадків відповідно. Крім того, BDLC (схема дослідження BEAT-TB у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ) також додатково вивчався у двох дослідженнях: Індія (когорта BEAT-TB, BDLC 6 місяців, n=152) та Нігерія (ініціатива TDR SHORTT, BDLC протягом 9 місяців, n=38). Успішність лікування була зареєстрована як 91% в індійській когорті дослідження BEAT-TB, дані з Нігерії поки що відсутні.

ГРН розглянула такі аспекти, які можуть вплинути на здійсненність (тобто стати потенційними бар'єрами для впровадження): схвалення регуляторними органами препаратів у схеми, вимоги до моніторингу безпеки препаратів та вимоги до тестування медикаментозної чутливості.

BEAT-Tuberculosis було випробуванням, проведеним в умовах реальної клінічної практики, і подібні схеми втручання були дані в інших дослідженнях у ряді країн, що збільшує ймовірність того, що схема BDLLfxC є придатною до впровадження в умовах, що виходять за рамки умов випробування в ПАР. Схвалення регуляторними органами впливає доступ до схеми і придатність до впровадження, а альтернативні схеми який завжди може бути доступні. Доступ до деяких препаратів ускладнюється через відмінності в реєстрації препаратів.

Кільком пацієнтам з низьким рівнем гемоглобіну у випробуванні BEAT-TB було зроблено переливання крові перед початком лікування. Необхідність переливання крові перед початком лікування може бути обмежуючим фактором у деяких умовах для пацієнтів із низьким рівнем гемоглобіну.

Однак, враховуючи скорочену тривалість, складність та пов'язане з цим робоче навантаження, ГРН визнала, що схема, ймовірно, придатна до впровадження.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірні	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірні	Великі		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ ЦІННІСТЬ	Дуже низька Важлива невірогідність чи варіабельність	Низька Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	Помірна Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності	Висока Немає важливої невірогідності чи варіабельності			Немає включених досліджень
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Настійна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Настійна рекомендація за втручання
0	0	0	•	0

Висновки

Рекомендація

ВООЗ рекомендує використовувати 6-місячну схему лікування, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід (600 мг), левофлоксацин і клофазимін (BDLLfxC) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Примітки

- Ця рекомендація застосовується до:
 - Люди з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ (МЛС/Риф-ТБ та стійкість до фторхінолонів).
 - Люди з МЛС/Риф-ТБ та менше ніж один місяць попереднього застосування бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду або клофазиміну. Якщо вплив триває більше ніж один місяць застосування, ці пацієнти можуть отримувати цю схему, якщо стійкість до конкретних препаратів була виключена.
 - Люди з діагнованим ТБ легень, включаючи дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних і жінок, що годують груддю.
 - Люди з більшістю форм позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового або дисемінованого ТБ з ураженням багатьох органів.
 - Діти та підлітки, які не мають бактеріологічного підтвердження ТБ або моделей стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак та симптомів ТБ у поєднанні з анамнезом контакту з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).
- У людей з МЛС/Риф-ТБ настійно рекомендується проведення тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів. Хоча це не повинно затримувати початок застосування схеми BDLLfxC, результати тесту повинні визначати рішення про те, чи слід зберегти чи виключити зі схеми левофлоксацин чи клофазимін.
- Якщо стійкість до фторхінолонів невідома, схему можна розпочати з BDLLfxC, а потім скоригувати на основі результатів ТМЧ. У разі чутливості до хінолонів у схему може включати чотири препарати — бедаквілін, деламанід, лінезолід та левофлоксацин (BDLLfx). У разі стійкості до фторхінолонів можна використовувати схему з бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом та клофазиміном (BDLC).
- У ході рандомізованого контрольованого дослідження групу схеми BDLLfxC порівнювали з групою учасників, які отримували або раніше рекомендовану 9-місячну коротшу схему з лінезолідом, або триваліші (>18 місяців) схеми, рекомендовані ВООЗ. Більшість контрольних груп застосовували 9-місячну схему.

Обґрунтування

ГРН видала умовну рекомендацію, а не настійну рекомендацію, на основі дуже низької вірогідності доказів (через неточність в абсолютних оцінках ефекту) того, що баланс ефектів, ймовірно, сприяє втручанням, а також на основі міркувань щодо ресурсів. У той час, як включене дослідження було розроблено як дослідження не меншої ефективності, ГРН розглянула величину ефектів щодо певних порогових значень, які група узгодила для бажаних та небажаних ефектів. Крім того, була відсутня інформація про цінність, яку люди надають результатам, пов'язаним із втручаннями.

Міркування щодо підгруп

Учасники з тяжкими формами ПЛТБ, такими як дисеміновані форми або ТБ з ураженням ЦНС, не були включені в дослідження, але деякі учасники з менш тяжкими формами були включені.

Міркування щодо впровадження

Тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів настійно рекомендується для людей з МЛС/Риф-ТБ, і хоча воно не повинно затримувати початок застосування схеми BDLLfxC, результати тесту повинні визначати рішення про те, чи можна зберегти лінезолід або слід виключити його зі схеми — у випадках задокументованої стійкості до фторхінолонів буде розпочато або продовжено схему BDLLC без лінезоліду. ГРН визнала проблеми доступу, пов'язані з відсутністю ТМЧ та для деяких препаратів у схемі.

ГРН також зазначила, що при використанні бедаквіліну концентрації бедаквіліну в грудному молоці можуть бути високими, що може мати наслідки для грудного вигодовування.

ГРН зазначила, що підтримка пацієнтів може підвищити прихильність до 6-місячної схеми (наприклад, Деламанід необхідно приймати двічі на день).

Моніторинг та оцінювання

ГРН наголосила на важливості моніторингу лікарських взаємодій з іншими препаратами.

ГРН обговорила та визначила такі пріоритети досліджень щодо цієї рекомендації:

- Дослідження вибору хінолонів для 6-місячних схем та результатів лікування. (наприклад, моксифлоксацин/левофлоксацин)
- Дослідження економічної ефективності

Наскрізні пріоритети досліджень:

- Дослідження стратегій зниження дози лінезоліду протягом 6-місячних схем та результатів лікування
- Дослідження ранніх і практичних маркерів токсичності лінезоліду
- Концентрація бедаквіліну в грудному молоці та його вплив на новонароджених.
- Дослідження взаємодії компонентів схеми з урахуванням препаратів, які використовуються для інших частих супутніх захворювань
- Дослідження цінностей, які люди покладають на результати
- Дослідження результатів якості життя у випробуваннях з лікування ТБ
- Операційне дослідження, включаючи стратегії тестування
- Дослідження ефективності схеми в пацієнтів із дисемінованими формами ТБ
- Дослідження ефектів препаратів, що подовжують інтервал QT, у пацієнтів похилого віку, які є клінічно значущими

PICO 2.1

Запитання: 9-місячна схема, що складається бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (BLMZ) порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)

Оцінка вірогідності						Кількість пацієнтів			Ефект		Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (BLMZ)	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Стійкий успіх лікування (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізований випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ^b	немає	105/118 (89,0%)	92/119 (77,3%)	ВР 1,15 (1,02-1,29)		⊕⊕○○ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
											117 більше на 1000 (від 23 до 211) ^c	
Невдача лікування та рецидив (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізований випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ^d	немає	4/118 (3,4%)	3/119 (2,5%)	ВР 1,34 (0,31 - 5,88)	на 9 більше на 1000 (від 34 менше до на 52 більше) ^c	⊕⊕○○ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Смерть (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізований випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^e	немає	2/118 (1,7%)	4/119 (3,4%)	ВР 0,50 (0,09 - 2,70)	на 17 менше на 1000 (від на 57 менше до на 23 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результати, що не піддаються оцінці після завершення лікування)												
1	рандомізований випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ^f	немає	7/118 (5,9%)	20/119 (16,8%)	ВР 0,35 (від 0,16 до 0,80)	на 109 менше на 1000 (від на 188 менше до на 29 менше) ^c	⊕⊕○○ НИЗЬКА	КРИТИЧНА

Оцінка вірогідності						Кількість пацієнтів			Ефект		Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (BLMZ)	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Побічні реакції (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: будь-яка побічна реакція 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^g	немає	70/126 (55,6%)	82/126 (65,1%)	ВР 0,85 (0,70 - 1,04)	на 95 менше на 1000 (від на 216 менше до на 25 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Побічні реакції (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: учасники з однією або декількома серйозними побічними реакціями)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^h	немає	20/126 (15,9%)	24/126 (19,0%)	ВР 0,83 (0,49 - 1,43)	на 32 менше на 1000 (від на 125 менше до на 62 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Посилення (набуття) лікарської стійкості (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	не серйозна	немає	0/127 (0,0%)	0/130 (0,0%)	не піддається оцінці	на 0 менше на 1000 (від на 29 менше до на 29 більше)	⊕⊕⊕⊕ ВИСОКИЙ	КРИТИЧНА

ДІ — довірчий інтервал; ВР — відношення ризиків
Пояснення

- Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до великої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на два рівні через серйозну неточність.
- Для абсолютного ефекту ми використали різницю ризиків та 95% ДІ, розраховані на основі даних випробування.
- Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до невеликої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від малої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до великої користі. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.
- Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до незначної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- Неможливо було розрахувати відношення ризиків, оскільки у контрольній групі не було випадків набутої стійкості. Різниця ризиків становила 0% (95% ДІ від -2,9% до 2,9%).

PICO 2.1

Запитання

Чи потрібно використовувати 9-місячна схема з використанням бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (BLMZ) замість рекомендованих на даний час триваліших режимів ВООЗ для пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ПОПУЛЯЦІЯ:

ВТРУЧАННЯ:

ПОРІВНЯННЯ:

ОСНОВНІ

РЕЗУЛЬТАТИ:

УМОВИ:

ПЕРСПЕКТИВА:

ПЕРЕДУМОВА:

пацієнти з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)

9-місячна схема з використанням бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (BLMZ)

нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми

Стійкий успіх лікування; Невдача лікування та рецидив; Смерть; Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; Побічні реакції; Посилення (набуття) лікарської стійкості;

Амбулаторні

Клінічна рекомендація — популяційна перспектива

Це питання стосується ефективності та безпеки 9-місячної схеми з використанням бедаквіліну, лінезоліду, фторхінолону (моксифлоксацину) та піразинаміду (BLMZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами.

КОНФЛІКТ

ІНТЕРЕСІВ:

Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації:

- Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Muhwa Chakaya, Gopalan Narendran, Daniela Cirillo, Charles Daley, Gerry Davies, Elmira Gurbanova, Anneke Hesseling, Christoph Lange, Ashna Ashesh, Kim Cuong Nguyen, Andrew Vernon, Mahshid Nasehi, Graeme Meintjes, Erlina Burhan, Raymond Byaruhanga, Wenhong Zhang

Зазначених нижче членів ГРН було відсторонено від прийняття рішень щодо цієї рекомендації:

- Жоден

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ

- Ні
- Імовірно, ні
- Імовірно, так
- Так
- Коливається
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2022 році, за оцінками, 10,6 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,3 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2022 році буде діагностовано близько 410 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповіли критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 175 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Значні поліпшення в доступності покращеної діагностики та ефективніших препаратів відбулися в останні роки і призвели до ранішого виявлення та вищих показників успіху серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довгими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. Цілковито пероральну 9-місячну схему, що включає бедаквілін, було розглянуто та рекомендовано ВООЗ у 2019 році.

Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат — претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Остання науково обґрунтована настанова щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, включаючи МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, була опублікована ВООЗ у грудні 2022 року — «Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу».

ВООЗ рекомендує BPaLM, 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину, для всіх відповідних пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (14 років і старше) зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схеми. BPaLM тала першою стандартизованою схемою для лікування лікарсько-стійкого ТБ, яка є такою ж короткою, як і схеми лікування ТБ першого ряду, але має обмеження у використанні для дітей та підлітків віком до 14 років і під час вагітності.

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему BLMZ (n=118 — смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; n=126 — побічні реакції і n=127 — посилення лікарської стійкості) порівняно з тими, хто отримував нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми (n=119 — смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; n=126 — побічні реакції та n=130 — посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень смертності: 1,7% проти 3,4%; PP=на 17 менше на 1000 (95% ДІ від на 57 менше до на 23 більше на 1000);
- нижчі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 5,9% проти 16,8%; PP=на 109 менше на 1000 (95% ДІ від на 188 менше до на 29 менше на 1000);
- нижчі рівні побічних реакцій 3–5 ступеня: 55,6% проти 65,1%; PP=на 95 менше на 1000 (95% ДІ від на 216 менше до на 25 більше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією серйозною побічною реакцією: 15,9% проти 19,0%; PP=на 32 менше на 1000 (95% ДІ від на 125 менше до на 62 більше на 1000); і
- подібні рівні посилення стійкості: 0,0% проти 0,0%; PP=на 0 менше на 1000 (95% ДІ від на 29 менше до на 29 більше на 1000).

Впровадження схеми BLMZ може призвести до зменшення частоти смертності, втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та побічних реакцій без впливу на посилення (набуття) лікарської стійкості, але докази загалом дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Тривалість схеми втручання становить 36 тижнів (9 місяців), тож тривалість лікування скорочується порівняно з контрольною групою на 9–15 місяців. Точна величина скорочення часу лікування залежить від конкретних схем порівняння (18–24 місяці). Кількість таблеток, що приймаються, при застосуванні основної схеми лікування є нижчою, ніж при застосуванні схем порівняння. Точна величина зниження кількості таблеток, що приймаються, залежить від конкретної схеми порівняння.

Грунтуючись на цих дослідницьких даних та додаткових міркуваннях, ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема BLMZ може мати помірні бажані ефекти.

Зокрема, ГРН вирішила, що бажані ефекти були невеликими для смерті, помірними для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, помірними для всіх побічних реакцій і невеликими для серйозних побічних реакцій, а також незначним або без ефекту для посилення лікарської стійкості. Крім того, ГРН вирішила, що скорочення тривалості лікування та зменшення кількості таблеток, що приймаються, є бажаними ефектами.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Смерть

Незначний ефект: на ≤14 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 15–32 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 33–63 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥64 менше або більше на 1000 осіб

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з бекдаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинамиду (BLMZ)
Смерть подальше спостереження: 104 тижні	237 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низька ^{a,b}	ВР 0,50 (0,09–2,70)	Досліджувана популяція 34 на 1000	на 17 менше на 1000 (від на 57 менше до на 23 більше)
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження оцінювалися за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результати, що не піддаються оцінці після завершення лікування подальше спостереження: 104 тижні	237 (1 PKB)	⊕○○○ Низький ^{a,c}	ВР 0,35 (0,16–0,80)	Досліджувана популяція 168 на 1000	на 109 менше на 1000 (від на 188 менше до на 29 менше)
Побічні реакції оцінено за: будь-яка побічна реакція 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження подальше спостереження: 104 тижні	252 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низький ^{a,d}	ВР 0,85 (0,70–1,04)	Досліджувана популяція 651 на 1000	на 95 менше на 1000 (від на 216 менше до на 25 більше)
Побічні реакції оцінено за: учасники з однією або декількома серйозними побічними реакціями подальше спостереження: 104 тижні	252 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низький ^{a,e}	ВР 0,83 (0,49–1,43)	Досліджувана популяція 190 на 1000	на 32 менше на 1000 (від на 125 менше до на 62 більше)
Посилення (набуття) лікарської стійкості подальше спостереження: 104 тижні	257 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Високий ^a	не піддається оцінці	Досліджувана популяція 0 на 1000	на 0 менше на 1000 (від на 29 менше до на 29 більше)

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- b. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від малої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- c. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до великої користі. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.
- d. Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до незначної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- e. Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Для втрачених для подальшого спостереження, небажаних явищ та посилення (придбання) лікарської стійкості

Незначний ефект: на ≤ 30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥ 120 менше або більше на 1000 осіб

Примітка: ГРН не розглядала стійкий успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пов'язано з тим, що успіх лікування математично є просто доповненням трьох несприятливих результатів лікування (невдача лікування, смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) і, таким чином, не несе жодної додаткової чи незалежної інформації.

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (BLMZ)
Стійкий успіх лікування подальше спостереження: 104 тижні	237 (1 РКВ)	⊕⊕⊕⊕ Низький ^{a,b}	ВР 1,15 (1,02 - 1,29)	Досліджувана популяція	
				773 на 1000	на 117 більше на 1000 (від на 23 більше до на 211 більше)

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.

- b. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до великої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на два рівні через серйозну неточність.

Тривалість лікування

Крім результатів для здоров'я, включених до представлених вище досліджень, «Профілі цільових схем лікування туберкульозу» ВООЗ (ВООЗ, 2023) визначили певні характеристики схеми як бажані очікувані ефекти. До них належать коротша тривалість лікування та зниження кількості таблеток, що приймаються.

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
 - Малі
 - Помірна
 - Великі
 - Коливаються
 - Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримують схему BLMZ (n=118) порівняно з тими, хто отримує нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ (n=119), мали:

- вищі рівні невдач/рецидиву: 3,4% проти 2,5%; PP=9 більше на 1000 (95% ДІ від 34 менше до 52 більше на 1000)

Використання схеми BLMZ може призвести до підвищення частоти невдачі лікування/рецидиву, але докази невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Грунтуючись на цих дослідницьких доказах та додаткових міркуваннях, ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема BLMZ може мати незначні або не мати небажаних ефектів.

Зокрема, ГРН вирішила, що небажані ефекти були незначними або не впливали на частоту невдачі лікування та рецидиву.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Невдача лікування чи рецидив

Незначний ефект: на ≤30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥120 менше або більше на 1000 осіб

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (BLMZ)
Невдача лікування чи рецидив подальше спостереження: 104 тижні	237 (1 РКВ)	⊕⊕○○ Низький ^{a,b}	ВР 1,34 (0,31 - 5,88)	Досліджувана популяція 25 на 1000	
				на 9 більше на 1000 (від на 34 менше до на 52 більше)	

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- b. Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до невеликої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ

- Дуже низька
 - Низька
 - Помірна
 - Висока
 - Немає включених досліджень

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, насамперед через неточність оцінок ефекту.

Цінність

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність • Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності	Систематичний пошук дослідницьких доказів не проводився. Вища ефективність лікування, коротша тривалість лікування, менша кількість таблеток, що приймається, та менше побічних ефектів зазвичай цінуються пацієнтами. Нещодавній систематичний огляд якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, на основі оцінок корисності опитувальника EQ-5D у пацієнтів з туберкульозом (Park et al, 2021) повідомив на основі одного виявленого дослідження (Kitikraisak et al, 2012; проспективне когортне дослідження з 222 пацієнтами з Таїланду) показав, що значення EQ-5D для МЛС-ТБ становило 0,51, яке зросло до 0,88 після завершення лікування.	ГРН зазначила, що, ймовірно, не буде значної невизначеності щодо того, наскільки люди цінують результати, і що пацієнти можуть віддати перевагу коротшій тривалості лікування через результати, пов'язані з ним. ГРН також зазначила, що важливих додаткових результатів, таких як інвалідність під час та після лікування та якість життя, не було оцінено.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

- Сприяє порівнянню
- Імовірно, сприяє порівнянню
- Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню
- Імовірно, сприяє втручанню
- Сприяє втручанню
- Коливається
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

EndTB 1 – BLMZ

Невдача лікування та рецидив

Смерть

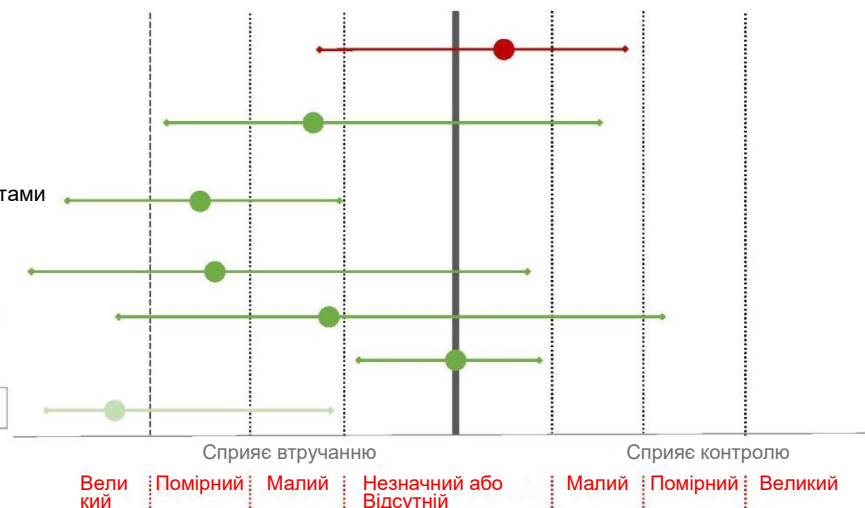
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження

Побічні реакції

Серйозні побічні реакції

Посилення ЛС

Стійкий успіх лікування



ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН вважає переваги схеми BLMZ помірними, а небажані ефекти незначними порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування. Вірогідність доказів була оцінена як загалом дуже низька, ймовірно, без істотної невизначеності в оцінках, які люди надають результатам. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BLMZ.

Примітка: Розташування точкових оцінок та ДІ є орієнтовним і призначене лише для ілюстративних цілей, точні цифри доступні у профілях доказів GRADE. Як зазначено вище в розділах про бажані та небажані ефекти, пороги прийняття рішень відрізняються для деяких результатів, тому для осі x використовуються тільки описові мітки (незначний, малий, помірний, великий), а не самі числові значення.

Необхідні ресурси

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?
РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

○ Великі витрати Ми розглянули такі очікувані ціни на схему (з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»):
○ Помірні витрати
○ Незначні витрати та економія
○ Помірна економія
• Велика економія
○ Коливається
○ Невідомо

Схема лікування	Орієнтовна вартість схеми лікування
endTB 1 9BLMZ	297 дол. США
endTB 2 9BLLCZ	455 дол. США
Схеми дослідження endTB	
endTB 3 9BDLLZ	2219 дол. США
endTB 4 9DLLCZ	2192 дол. США
endTB 5 9DMCZ	2170 дол. США
BPaLM	443 дол. США
BPaL	415 дол. США
Рекомендовані ВООЗ схеми	
Коротша схема	418 дол. США
Коротша схема (з Lzd)	396 дол. США
Триваліша схема (18B6LLC)	632 дол. США

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН вважала, що порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами схема BLMZ призведе до великої економії.

Припущення для лікування в дослідженні

endTB:

- Тривалість 39 тижні
- Дозування на основі ваги > 55–70 кг (за протоколом)
- Щоденне дозування для
- Моксифлоксацин
- Левофлоксацин
- Клофазимін
- Піразинамід
- Дозування бедаквіліну — 400 мг щодня x 14 днів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 3-39 тижнів.
- Дозування деламаніду — 100 мг двічі на день x 39 тижнів
- Дозування лінезоліду — 600 мг щодня x 16 тижнів, потім 600 мг 3 рази на тиждень протягом 17-39 тижнів.

Застереження

- Ціни на препарати є середніми цінами серед усіх постачальників відповідно до розподілу частки ринку GDF
- Ціни на препарати можуть змінитися з тендерами GDF 2024 року

Ми розглянули наступний приклад витрат на пацієнта та витрати системи охорони здоров'я в конкретній країні протягом 3 місяців (за винятком витрат на ліки) (на основі аналізу моделювання в Ryckman et al, 2024). Зверніть увагу, що витрати можуть відрізнятися залежно від складу схеми, що використовується.

ВР			
		Вартість за 9 місяців	
Країна	Пацієнт	Система охорони здоров'я	Усього
Індія	1152	261	1413
	дол. США	дол. США	дол. США
Філіппіни	2322	702	3024
	дол. США	дол. США	дол. США
ПАР	1026	1926	2952
	дол. США	дол. США	дол. США

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька • Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ruckman et al. 2024) та екстраполовані на 9-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Розрахункові витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат та надають непрямі дані для інших умов, де використовуватиметься схема лікування.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанням чи порівнянням?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Імовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанням, ні порівнянню • Імовірно, сприяє втручанням ○ Сприяє втручанням ○ Коливається ○ Немає включених досліджень	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	Незважаючи на відсутність дослідницьких доказів для розгляду, ГРН обговорила, що з огляду на помірну чисту вигоду та економію витрат при використанні схеми BLMZ судження про ефективність витрат на користь втручання є доречним. Це судження ґрунтується на логічних аргументах, що дешевша схема із найкращими результатами для здоров'я буде економічно ефективною, хоча точна економія не відома без таких аналізів.

Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я		
Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?		
РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший ○ Ймовірно, менший ○ Ймовірно, немає впливу • Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливаються ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	ГРН розглянула тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (для забезпечення доступу для віддалених, недостатньо обслуговуваних установ та неблагополучних груп населення) для впливу на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я. ГРН підкреслила, що рівність у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, збільшиться з огляду на частини населення, які матимуть доступ до коротшої схеми та включених препаратів за нижчою загальною вартістю.
Прийнятність		
Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?		
РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні • Ймовірно, так ○ Так ○ Коливаються ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	ГРН розглядала пацієнтів та постачальників медичних послуг як основні зацікавлені сторони. ГРН вирішила, що тривалість схеми є критично важливою з погляду прийнятності. Таким чином ГРН вирішила, що схема BLMZ, ймовірно, буде прийнятною.
Придатність		
Чи втручання є придатним до використання?		
РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так • Так ○ Коливаються ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	Схема BLMZ була оцінена придатною до впровадження з огляду на те, що вона не включає делапанід. Бедаквілін також доступний не в усіх країнах, але це не матиме значення між втручанням та порівнянням.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірна	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірні	Великі		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ ЦІННІСТЬ	Дуже низька Важлива невірогідність чи варіабельність	Низька Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	Помірна Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності	Висока Немає важливої невірогідності чи варіабельності			Немає включених досліджень
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Настійна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Настійна рекомендація за втручання
0	0	0	•	0

Висновки

Рекомендація

ВООЗ пропонує використовувати схему BLMZ замість нині рекомендованих триваліших (>18 місяців) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких було виключено стійкість до фторхінолонів. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

1. Рекомендовані модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном і деламанідом.
2. Ця рекомендація застосовується до:
 - a. людей з МЛС/Риф-ТБ та тих, у кого виключено стійкість до фторхінолонів.
 - b. людей з діагностованим ТБ легень, у тому числі дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.
 - c. людей із запущеною ТБ-хворобою та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганичним ураженням.
 - d. людей з МЛС/Риф-ТБ та менш ніж 1-місячним попереднім застосуванням будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (крім піразинамиду та фторхінолонів). У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати одну з цих схем, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
 - e. дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Обґрунтування

ГРН випустила умовну рекомендацію, засновану на дуже низькій вірогідності доказів (через неточність в оцінках ефекту) на основі помірної користі з незначною шкодою та економією коштів. ГРН також наголосила на важливості меншої кількості таблеток, що приймаються, при використанні 9-місячної схеми.

Міркування щодо підгруп

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

Міркування щодо впровадження

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

Моніторинг та оцінювання

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

Пріоритети досліджень

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

PICO 2.2

Запитання: 9-місячна схема з використанням бедаквіліну, клофазіміну, лінезоліду, левофлорсацину та піразинаміду (BLLfxCZ) у порівнянні з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)

Оцінка вірогідності							Кількість пацієнтів		Ефект		Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BLLfxCZ)	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Відносна (95% ДІ)	Абсолютна (95% ДІ)		
Стійкий успіх лікування (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ^b	немає	102/115 (88,7%)	92/119 (77,3%)	ВР 1,15 (1,02-1,29)		⊕⊕○○ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
											114 більше на 1000 (від 19 до 209) ^c	
Невдача лікування та рецидив (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ^d	немає	7/115 (6,1%)	3/119 (2,5%)	ВР 2,41 (0,64 - 9,12)	на 36 більше на 1000 (від на 16 менше до на 88 більше) ^c	⊕⊕○○ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Смерть (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ^e	немає	1/115 (0,9%)	4/119 (3,4%)	ВР 0,26 (0,03 - 2,28)	на 25 менше на 1000 (від на 62 менше до на 12 більше) ^c	⊕⊕○○ НИЗЬКА	КРИТИЧНА

Оцінка вірогідності						Кількість пацієнтів			Ефект		Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної помилки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BLLfxCZ)	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результати, що не піддаються оцінці після завершення лікування)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ^b	немає	5/115 (4,3%)	20/119 (16,8%)	ВР 0,26 (від 0,10 до 0,67)	на 125 менше на 1000 (від на 201 менше до на 48 менше) ^c	⊕⊕○○ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Побічні реакції (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: будь-яка побічна реакція 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^f	немає	72/122 (59,0%)	82/126 (65,1%)	ВР 0,91 (від 0,75 до 1,10)	на 61 менше на 1000 (від на 181 менше до на 60 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Побічні реакції (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: учасники з однією або декількома серйозними побічними реакціями)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^g	немає	18/122 (14,8%)	24/126 (19,0%)	ВР 0,77 (від 0,44 до 1,35)	на 43 менше на 1000 (від на 136 менше до на 50 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Посилення (набуття) лікарської стійкості (подальше спостереження: 104 тижні) ^h												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	серйозна ⁱ	немає	2/124 (1,6%)	0/130 (0,0%)	не піддається оцінці	на 16 більше на 1000 (від на 13 менше до на 56 більше) ^h	⊕⊕⊕○ ПОМІРНА	КРИТИЧНА

ДІ — довірчий інтервал; ВР — відношення ризиків
Пояснення

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- b. Стійкий успіх лікування, Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до великої користі. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.
- c. Для абсолютного ефекту ми використали різницю ризиків та 95% ДІ, розраховані на основі даних випробування.
- d. Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від незначної користі до великої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- e. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- f. Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- g. Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- h. Неможливо було розрахувати відношення ризиків, оскільки у контрольній групі не було випадків набутої стійкості. Різниця ризиків становила 1,6% (95% ДІ від -1,3% до 5,6%).
- i. Посилення (набуття) лікарської стійкості: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає один поріг, від незначної користі до невеликої шкоди. Тому ми знизили вірогідність на один рівень через серйозну неточність.

PICO 2.2

Запитання

Чи потрібно використовувати 9-місячна схема з використанням бедаквіліну, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BLLfxCZ) замість рекомендованих на даний час триваліших режимів ВООЗ для пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)
ВТРУЧАННЯ:	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BLLfxCZ)
ПОРІВНЯННЯ:	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Стійкий успіх лікування; Невдача лікування та рецидив; Смерть; Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; Побічні реакції; Посилення (набуття) лікарської стійкості;
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація — популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Це питання стосується ефективності та безпеки 9-місячної схеми з використанням бедаквіліну, клофазіміну, лінезоліду, фторхінолону (левофлоксацину) та піразинаміду (BLLfxCZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Muhwa Chakaya, Gopalan Narendran, Daniela Cirillo, Charles Daley, Gerry Davies, Elmira Gurbanova, Anneke Hesseling, Christoph Lange, Ashna Ashesh, Kim Cuong Nguyen, Andrew Vernon, Mahshid Nasehi, Graeme Meintjes, Erlina Burhan, Raymond Byaruhanga, Wenhong Zhang

Зазначених нижче членів ГРН було відсторонено від прийняття рішень щодо цієї рекомендації:

- Жоден

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ

- Ні
- Імовірно, ні
- Імовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2022 році, за оцінками, 10,6 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,3 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2022 році буде діагностовано близько 410 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповіли критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 175 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Значні поліпшення в доступності покращеної діагностики та ефективніших препаратів відбулися в останні роки і призвели до ранішого виявлення та вищих показників успіху серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах.

МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довгими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. Цілковито пероральну 9-місячну схему, що включає бедаквілін, було розглянуто та рекомендовано ВООЗ у 2019 році.

Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат — претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Остання науково обґрунтована настанова щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, включаючи МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, була опублікована ВООЗ у грудні 2022 року — «Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу».

ВООЗ рекомендує BPaLM, 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину, для всіх відповідних пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (14 років і старше) зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схеми. BPaLM тала першою стандартизованою схемою для лікування лікарсько-стійкого ТБ, яка є такою ж короткою, як і схеми лікування ТБ першого ряду, але має обмеження у використанні для дітей та підлітків віком до 14 років і під час вагітності.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Пацієнти з МЛС/РИФ-ТБ, які отримували схему BLMZ (n=115 — смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; n=122 — побічні реакції) порівняно з тими, хто отримував нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми (n=119 — смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та n=126 — побічні реакції), мали:

- нижчий рівень смертності: 0,9% проти 3,4%; PP=на 25 менше на 1000 (95% ДІ від на 62 менше до на 12 більше на 1000);
- нижчі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 4,3% проти 16,8%; PP=на 125 менше на 1000 (95% ДІ від на 201 менше до на 48 менше на 1000);
- нижчі рівні побічних реакцій 3–5 ступеня: 59,0% проти 65,1%; PP=на 61 менше на 1000 (95% ДІ від на 181 менше до на 60 більше на 1000); і
- нижчі рівні людей з принаймні однією серйозною побічною реакцією: 14,8% проти 19,0%; PP=на 43 менше на 1000 (95% ДІ від на 136 менше до на 50 більше на 1000).

Впровадження схеми BLMZ може призвести до зменшення частоти смертності, втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та побічних реакцій без впливу на посилення (набуття) лікарської стійкості, але докази загалом дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Тривалість схеми втручання становить 36 тижнів (9 місяців), тож тривалість лікування скорочується порівняно з контрольною групою на 9–15 місяців. Точна величина скорочення часу лікування залежить від конкретних схем порівняння (18-24 місяці). Кількість таблеток, що приймаються, при застосуванні основної схеми лікування є нижчою, ніж при застосуванні схем порівняння. Точна величина зниження кількості таблеток, що приймаються, залежить від конкретної схеми порівняння.

Ґрунтуючись на цих дослідницьких даних та додаткових міркуваннях, ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема BLLfxCZ може мати помірні бажані ефекти.

Зокрема, ГРН вирішила, що бажані ефекти були невеликими для смерті, помірними для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, помірними для всіх побічних реакцій і малими для серйозних побічних реакцій. Крім того, ГРН вирішила, що скорочення тривалості лікування та зменшення кількості таблеток, що приймаються, є бажаними ефектами.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BLLfxCZ)
Смерть подальше спостереження: 104 тижні	234 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Низький ^{a,b}	BP 0,26 (від 0,03 до 2,28)	Досліджувана популяція 34 на 1000	на 25 менше на 1000 (від на 62 менше до на 12 більше)
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження оцінювалися за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результати, що не піддаються оцінці після завершення лікування подальше спостереження: 104 тижні	234 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Низький ^{a,c}	BP 0,26 (від 0,10 до 0,67)	Досліджувана популяція 168 на 1000	на 125 менше на 1000 (від на 201 менше до на 48 менше) ^c
Побічні реакції оцінено за: будь-яка побічна реакція 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження) подальше спостереження: 104 тижні	248 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Дуже низький ^{a,d}	BP 0,91 (0,75-1,10)	Досліджувана популяція 651 на 1000	на 61 менше на 1000 (від на 181 менше до на 60 більше)
Побічні реакції оцінено за: учасники з однією або декількома серйозними побічними реакціями) реакції подальше спостереження: 104 тижні	248 (1 PKB)	⊙⊙⊙⊙ Дуже низький ^{a,e}	BP 0,77 (0,44-1,35)	Досліджувана популяція 190 на 1000	на 43 менше на 1000 (від на 136 менше до на 50 більше)

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знижували оцінку за непрямість.
- b. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- c. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до великої користі. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.
- d. Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- e. Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BLLfxCZ)
Стійкий Успіх лікування подальше спостереження: 104 тижні	234 (1 РКВ)	 Низький ^{a,b}	ВР 1,15 (1,02 - 1,29)	Досліджувана популяція 773 на 1000	на 114 більше на 1000 (від на 19 більше до на 209 більше)

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знижували оцінку за непрямість.
- b. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до великої користі. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.

Тривалість лікування

Крім результатів для здоров'я, включених до представлених вище досліджень, «Профілі цільових схем лікування туберкульозу» ВООЗ (ВООЗ, 2023) визначили певні характеристики схеми як бажані очікувані ефекти. До них належать коротша тривалість лікування та зниження кількості таблеток, що приймаються.

Смерть

Незначний ефект: на ≤14 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 15–32 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 33–63 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥64 менше або більше на 1000 осіб

Для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та побічних реакцій

Незначний ефект: на ≤30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥120 менше або більше на 1000 осіб

Примітка: ГРН не розглядала успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пов'язано з тим, що успіх лікування математично є просто доповненням трьох несприятливих результатів лікування (невдача лікування, смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) і, таким чином, не несе жодної додаткової чи незалежної інформації.

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему лікування BLLfxCZ (n=115 щодо невдач лікування та рецидивів та n=124 щодо посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми лікування (n=119 щодо невдач лікування та рецидивів та n=130 щодо посилення лікарської стійкості), мали:

- вищі рівні невдачі лікування/рецидивів: 6,1% проти 2,5%; PP=на 36 більше на 1000 (95% ДІ від на 16 менше до на 123 більше на 1000); і
- вищі рівні посилення стійкості: 1,6% проти 0%; PP=на 16 більше на 1000 (95% ДІ від на 13 менше до на 56 більше на 1000).

Впровадження схеми BLLfxCZ може призвести до підвищення частоти невдачі лікування та рецидиву й посилення (набуття) лікарської стійкості, але докази загалом дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

На підставі цих досліджень і додаткових міркувань ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогів прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема BLLfxCZ може мати невеликі небажані ефекти.

Зокрема, ГРН вважає, що небажані ефекти були невеликими для невдачі та рецидиву й незначними або були відсутніми для посилення лікарської стійкості.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Для невдачі лікування або рецидиву та посилення (набуття) лікарської стійкості

Незначний ефект: на ≤30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥120 менше або більше на 1000 осіб

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BLLfxCZ)
Невдача лікування чи рецидив подальше спостереження: 104 тижні	234 (1 РКВ)	⊕○○○ Дуже низька ^{a,b}	BP 2,41 (0,64-9,12)	25 на 1000	Досліджувана популяція на 36 більше на 1000 (від на 16 менше до на 88 більше)
Посилення (набуття) лікарської стійкості подальше спостереження: 104 тижні ^c	254 (1 РКВ)	⊕⊕⊕○ Помірний ^{a,d}	не піддається оцінці	0 на 1000	Досліджувана популяція на 16 більше на 1000 (від на 13 менше до на 56 більше)

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- b. Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від невеликої користі до невеликої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- c. Неможливо було розрахувати відношення ризиків, оскільки у контрольній групі не було випадків набуттої стійкості. Різниця ризиків становила 1,6% (95% ДІ від -1,3% до 5,6%).
- d. Посилення (набуття) лікарської стійкості: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає один поріг, від незначної користі до невеликої шкоди. Тому ми знизили вірогідність на один рівень через серйозну неточність.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Дуже низька
- Низька
- Помірна
- Висока
- Немає включених досліджень

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, насамперед через неточність оцінок ефекту.

Цінність

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Важлива невірогідність чи варіабельність
- Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність
- Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності
- Немає важливої невірогідності чи варіабельності

Систематичний пошук дослідницьких доказів не проводився.

Вища ефективність лікування, коротша тривалість лікування, менша кількість таблеток, що приймається, та менше побічних ефектів зазвичай цінуються пацієнтами. Нещодавній систематичний огляд якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, на основі оцінок корисності опитувальника EQ-5D у пацієнтів з туберкульозом (Park et al, 2021) повідомив на основі одного виявленого дослідження (Kitikraisak et al, 2012; проспективне когортне дослідження з 222 пацієнтами з Таїланду) показав, що значення EQ-5D для МЛС-ТБ становило 0,51, яке зросло до 0,88 після завершення лікування.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН зазначила, що, ймовірно, не буде значної невизначеності щодо того, наскільки люди цінують результати, і що пацієнти можуть віддати перевагу коротшій тривалості лікування через результати, пов'язані з ним.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручання чи порівнянню?

РІШЕННЯ

- Сприяє порівнянню ○
- Имовірно, сприяє порівнянню ○
- Не сприяє ні втручання, ні порівнянню •
- Имовірно, сприяє втручання ○
- Сприяє втручання ○
- Коливається ○
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

EndTB 2 — BLLfxCZ

Невдача лікування та рецидив

Смерть

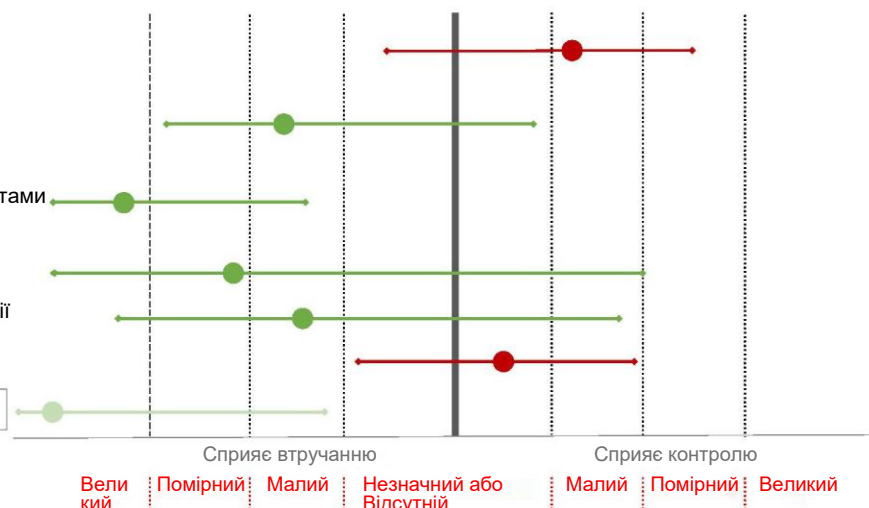
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження

Побічні реакції

Серйозні побічні реакції

Посилення ЛС

Стійкий успіх лікування



Примітка: Розташування точкових оцінок та ДІ є орієнтовним і призначене лише для ілюстративних цілей, точні цифри доступні у профілях доказів GRADE. Як зазначено вище в розділах про бажані та небажані ефекти, пороги прийняття рішень відрізняються для деяких результатів, тому для осі x використовуються тільки описові мітки (незначний або відсутній ефекту, малий, помірний, великий), а не самі числові значення.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН оцінила переваги BLLfxCZ як помірні, а небажані ефекти як невеликі порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами. Вірогідність доказів була оцінена як загалом дуже низька, ймовірно, без істотної невизначеності в оцінках, які люди надають результатам. Виходячи з цього, ГРН визначила, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, сприяє схемі BLLfxCZ.

Необхідні ресурси

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

○ Великі витрати Ми розглянули такі очікувані ціни на схему (з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»):

	Схеми endTB 1 9BLMZ	Орієнтовна вартість схеми лікування 297 дол. США
Схеми в дослідженні endTB	endTB 2 9BLLCZ	455 дол. США
	endTB 3 9BDLLZ	2219 дол. США
	endTB 4 9DLLCZ	2192 дол. США
	endTB 5 9DMCZ	2170 дол. США
Рекомендовані ВООЗ схеми	BPaLM	443 дол. США
	BPaL	415 дол. США
	Коротша схема	418 дол. США
	Коротша схема (з Lzd)	396 дол. США
	Триваліша схема (18B6LLC)	632 дол. США

- Незначні витрати та економія
- Помірна економія
- Велика економія
- Коливається
- Невідомо

ГРН вважає, що порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами, схема BLLfxCZ призведе до великої економії.

Припущення для лікування в дослідженні endTB:

- Тривалість 39 тижні
- Дозування на основі ваги > 55–70 кг (за протоколом)
- Щоденне дозування для
- Моксифлоксацин
- Левофлоксацин
- Клофазимін
- Піразинамід
- Дозування бедаквіліну — 400 мг щодня x 14 днів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 3-39 тижнів.
- Дозування деламаніду — 100 мг двічі на день x 39 тижнів
- Дозування лінезоліду — 600 мг щодня x 16 тижнів, потім 600 мг 3 рази на тиждень протягом 17-39 тижнів.

Застереження

- Ціни на препарати є середніми цінами серед усіх постачальників відповідно до розподілу частки ринку GDF
- Ціни на препарати можуть змінитися з тендерами GDF 2024 року

Ми розглянули наступний приклад витрат на пацієнта та витрати системи охорони здоров'я в конкретній країні протягом 3 місяців (за винятком витрат на ліки) (на основі аналізу моделювання в Ruskman et al, 2024). Зверніть увагу, що витрати можуть відрізнятися залежно від складу схеми, що використовується.

ВР			
Вартість за 9 місяців			
Країна	Пацієнт	Система охорони здоров'я	Усього
Індія	1152 дол. США	261 дол. США	1413 дол. США
Філіппіни	2322 дол. США	702 дол. США	3024 дол. США
ПАР	1026 дол. США	1926 дол. США	2952 дол. США

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька • Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ruckman et al. 2024) та екстраповані на 9-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Розрахункові витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат та надають непрямі дані для інших умов, де використовуватиметься схема лікування.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанням чи порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє • Імовірно, сприяє ○ Не сприяє ○ Не сприяє ні втручанням, ні порівнянню • Імовірно, сприяє втручанням ○ Сприяє втручанням ○ Коливається ○ Немає включених досліджень	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	Незважаючи на відсутність дослідницьких доказів для розгляду, ГРН обговорила, що з огляду на помірну чисту вигоду та економію витрат при застосуванні схеми BLLfxCZ доречним є судження про ефективність витрат на користь втручання. Це судження ґрунтується на логічних аргументах, що дешевша схема із найкращими результатами для здоров'я буде економічно ефективною, хоча точна економія не відома без таких аналізів.

Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ **ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ**

Не виконано пошуку дослідницьких доказів.

- Менший
- Ймовірно, менший
- Ймовірно, немає впливу
- Ймовірно, більший
- Більший
- Коливаються
- Невідомо

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН розглянула тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (для забезпечення доступу для віддалених, недостатньо обслуговуваних установ та неблагополучних груп населення) для впливу на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я.

ГРН підкреслила, що рівність у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, збільшиться з огляду на частини населення, які матимуть доступ до коротшої схеми та включених препаратів за нижчою загальною вартістю.

Прийнятність

Чи прийнятне

втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ **ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ**

Не виконано пошуку дослідницьких доказів.

- Ні
- Ймовірно, ні
- Ймовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН вважала пацієнтів та постачальників медичних послуг основними зацікавленими сторонами. ГРН вирішила, що тривалість схеми є критично важливою з погляду прийнятності.

ГРН також зазначила, що клофазимін може бути менш прийнятним, наприклад через зміну кольору, і відзначила 4% випадків припинення лікування через клофазимін у групі втручання у дослідженні. Також ця схема має один додатковий препарат (загалом 5) порівняно зі схемою EndTB1. Незважаючи на це, ГРН вирішила, що схема BLLfxCZ, ймовірно, буде прийнятною.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ **ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ**

Не виконано пошуку дослідницьких доказів.

- Ні
 - Ймовірно, ні
 - Ймовірно, так
 - Так
 - Коливаються
 - Невідомо
- Схема BLLfxCZ додатково вивчалася в рамках ініціативи SHORRT у когортних дослідженнях, проведених у трьох країнах: В'єтнам (n=108), Еквадор (n=100), Лаос (n=58). Сприятливі результати лікування (вилікування або завершення лікування) були зареєстровані як 90%, 58% та 75% відповідно при 6-місячному подальшому спостереженні. У дослідницьких центрах в Еквадорі було зареєстровано прихильність до лікування на рівні 92,8%.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Схема BLLfxCZ вважалася придатною до впровадження з огляду на те, що вона не включає деламанід. Бедаквілін також доступний не в усіх країнах, але це не матиме значення між втручанням та порівнянням.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірна	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірні	Великі		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ ЦІННІСТЬ	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Настійна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Настійна рекомендація за втручання
0	0	0	•	0

Висновки

Рекомендація

ВООЗ пропонує використовувати схему BLLfxCZ замість нині рекомендованих триваліших (>18 місяців) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких було виключено стійкість до фторхінолонів.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

1. Рекомендовані модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном і деламанідом.
2. Ця рекомендація застосовується до:
 - a. людей з МЛС/Риф-ТБ та тих, у кого виключено стійкість до фторхінолонів.
 - b. людей з діагностованим ТБ легень, у тому числі дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.
 - c. людей із запущеною ТБ-хворобою та всіма формами позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганичним ураженням.
 - d. людей з МЛС/Риф-ТБ та менш ніж 1-місячним попереднім застосуванням будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (крім піразинамиду та фторхінолонів). У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати одну з цих схем, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
 - e. дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Обґрунтування

ГРН випустила умовну рекомендацію, що ґрунтується на дуже низькій вірогідності доказів (через неточність в оцінках ефекту) на основі помірної користі з невеликою шкодою та економією коштів. ГРН також наголосила на важливості меншої кількості таблеток, що приймаються, при застосуванні 9-місячної схеми BLLfxCZ.

Міркування щодо підгруп

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

Міркування щодо впровадження

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

Моніторинг та оцінювання

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

Пріоритети досліджень

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

PICO 2.3

Запитання: 9-місячна схема з використанням бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BDLLfxZ) порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)

Оцінка вірогідності							Кількість пацієнтів		Ефект		Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BDLLfxZ)	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Стійкий успіх лікування (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ^b	немає	104/122 (85,2%)	92/119 (77,3%)	ВР 1,10 (0,98 - 1,25)	на 79 більше на 1000 (від 19 менше до на 177 більше) ^c	⊕⊕○○ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
Невдача лікування та рецидив (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^{a d}	серйозна	немає	2/122 (1,6%)	3/119 (2,5%)	ВР 0,65 (0,11 - 3,83)	на 9 менше на 1000 (від на 45 менше до на 27 більше) ^c	⊕⊕⊕○ ПОМІРНА	А КРИТИЧН
Смерть (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^e	немає	3/122 (2,5%)	4/119 (3,4%)	ВР 0,73 (0,17 - 3,20)	на 9 менше на 1000 (від на 52 менше до на 33 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результати, що не піддаються оцінці після завершення лікування)												
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^f	немає	13/122 (10,7%)	20/119 (16,8%)	ВР 0,63 (0,33 - 1,22)	на 62 менше на 1000 (від на 148 менше до на 25 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Побічні реакції (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: будь-яка побічна реакція 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження)												
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^g	немає	80/127 (63,0%)	82/126 (65,1%)	ВР 0,97 (0,80 - 1,16)	на 21 менше на 1000 (від на 139 менше до на 97 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН

Оцінка вірогідності							Кількість пацієнтів		Ефект		Важливість		
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BDLLfxZ)	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний Вірогідність (95% ДІ)			
Побічні реакції (подальше спостереження : 104 тижні; оцінено за: учасники з однією або декількома серйозними побічними реакціями)													
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^h	немає	20/127 (15,7%)	24/126 (19,0%)	ВР 0,83 (0,48 - 1,42)	на менше 1000 (від на менше до на більше) ^c	33 на 126 до 60	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Посилання (набуття) лікарської стійкості (подальше спостереження: 104 тижні)													
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	не серйозна	немає	0/128 (0,0%)	0/130 (0,0%)	не піддається оцінці	на 0 менше 1000 (від на 29 менше до на 29 більше)	⊕⊕⊕⊕ ВИСОКИЙ	КРИТИЧНА	

ДІ — довірчий інтервал; ВР — відношення ризиків
Пояснення

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- b. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від невеликої шкоди до великої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- c. Для абсолютного ефекту ми використали різницю ризиків та 95% ДІ, розраховані на основі даних випробування.
- d. Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від незначної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.
- e. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої шкоди до малої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- f. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до невеликої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- g. Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- h. Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- i. Неможливо було розрахувати відношення ризиків, оскільки у контрольній групі не було випадків набутої стійкості. Різниця ризиків становила 0% (95% ДІ від -2,9% до 2,9%).

PICO 2.3

Запитання

Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BDLLfxZ), замість нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем для пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)
ВТРУЧАННЯ:	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BDLLfxZ)
ПОРІВНЯННЯ:	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Стійкий успіх лікування; Невдача лікування та рецидив; Смерть; Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; Побічні реакції; Посилення (набуття) лікарської стійкості
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація — популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Це питання стосується ефективності та безпеки 9-місячної схеми з використанням бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, фторхінолону (левофлоксацину) та піразинаміду (BDLLfxZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: - Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Muhwa Chakaya, Gopalan Narendran, Daniela Cirillo, Charles Daley, Gerry Davies, Elmira Gurbanova, Anneke Hesselting, Christoph Lange, Ashna Ashesh, Kim Cuong Nguyen, Andrew Vernon, Mahshid Nasehi, Graeme Meintjes, Erlina Burhan, Raymond Byaruhanga, Wenhong Zhang Зазначених нижче членів ГРН було відсторонено від прийняття рішень щодо цієї рекомендації: - Жоден

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Імовірно, ні ○ Імовірно, так • Так ○ Коливаються ○ Невідомо	Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2022 році, за оцінками, 10,6 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,3 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2022 році буде діагностовано близько 410 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповідали критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 175 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Значні поліпшення в доступності покращеної діагностики та ефективніших препаратів відбулися в останні роки і призвела до ранішого виявлення та вищих показників успіху серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах. МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довгими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. Цілковито пероральну 9-місячну схему, що включає бедаквілін, було розглянуто та рекомендовано ВООЗ у 2019 році. Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат — претоманід, а комбінація BPAL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPALM/BPAL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Остання науково обґрунтована настанова щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, включаючи МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, була опублікована ВООЗ у грудні 2022 року — «Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу». ВООЗ рекомендує BPALM, 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину, для всіх відповідних пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (14 років і старше) зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схеми. BPALM тала першою стандартизованою схемою для лікування лікарсько-стійкого ТБ, яка є такою ж короткою, як і схеми лікування ТБ першого ряду, але має обмеження у використанні для дітей та підлітків віком до 14 років і під час вагітності.	

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримують схему BDLLfxZ (n=122 — невдача лікування та рецидивів, смерть і втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; n=127 — побічні реакції і n=128 — посилення лікарської стійкості) порівняно з тими, хто отримує нині рекомендовані BOOX схеми (n=119 — невдача лікування та рецидивів, смерть і втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; n=126 — побічні реакції і n=130 — посилення лікарської стійкості) мали:

- нижчі рівні невдачі лікування/рецидиву: 1,6% проти 2,5%; PP=на 9 менше на 1000 (95% ДІ від на 45 менше до на 27 більше на 1000);
- нижчий рівень смертності: 2,5% проти 3,4%; PP=на 9 менше на 1000 (95% ДІ від на 52 менше до на 33 більше на 1000);
- нижчі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 10,7% проти 16,8%; PP=на 62 менше на 1000 (95% ДІ від на 148 менше до на 25 більше на 1000);
- нижчі рівні побічних реакцій 3–5 ступеня: 63,0% проти 65,1%; PP=на 21 менше на 1000 (95% ДІ від на 139 менше до на 97 більше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією серйозною побічною реакцією: 15,7% проти 19,0%; PP=на 33 менше на 1000 (95% ДІ від на 126 менше до на 60 більше на 1000); і
- подібні рівні посилення стійкості: 0,0% проти 0,0%; PP=на 0 менше на 1000 (95% ДІ від на 29 менше до на 29 більше на 1000).

Впровадження схеми BDLLfxZ може призвести до зменшення частоти невдачі лікування/рецидиву, смерті, втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічних реакцій та посилення (набуття) лікарської стійкості, але докази загалом дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Тривалість схеми втручання становить 36 тижнів (9 місяців), тож тривалість лікування скорочується порівняно з контрольною групою на 9–15 місяців. Точна величина скорочення часу лікування залежить від конкретних схем порівняння (18–24 місяці). Кількість таблеток, що приймаються, при застосуванні основної схеми лікування є нижчою, ніж при застосуванні схем порівняння. Точна величина зниження кількості таблеток, що приймаються, залежить від конкретної схеми порівняння.

Ґрунтуючись на цих дослідницьких даних та додаткових міркуваннях, ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема BDLLfxZ може мати невеликі бажані ефекти.

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BDLLfxZ)
Невдача лікування чи рецидив подальше спостереження: 104 тижні	241 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Помірний ^{a,b}	ВР 0,65 (0,11 - 3,83)	Досліджувана популяція 25 на 1000	на 9 менше на 1000 (від на 45 менше до на 27 більше)
Смерть подальше спостереження: 104 тижні	241 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Дуже низький ^{a,c}	ВР 0,73 (0,17 - 3,20)	Досліджувана популяція 34 на 1000	на 9 менше на 1000 (від на 52 менше до на 33 більше)
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження оцінювалися за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результати, що не піддаються оцінці після завершення лікування подальше спостереження: 104 тижні	241 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Дуже низький ^{a,d}	ВР 0,63 (0,33-1,22)	Досліджувана популяція 168 на 1000	на 62 менше на 1000 (від на 148 менше до на 25 більше)
Побічні реакції оцінено за: будь-яка побічна реакція 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження) подальше спостереження: 104 тижні	253 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Дуже низький ^{a,e}	ВР 0,97 (0,80-1,16)	Досліджувана популяція 651 на 1000	на 21 менше на 1000 (від на 139 менше до на 97 більше)
Побічні реакції оцінено за: учасники з однією або декількома серйозними побічними реакціями) подальше спостереження: 104 тижні	253 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Дуже низький ^{a,f}	ВР 0,83 (0,48-1,42)	Досліджувана популяція 190 на 1000	на 33 менше на 1000 (від на 126 менше до на 60 більше)
Посилення (набуття) лікарської стійкості подальше спостереження: 104 тижні	258 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕⊕ Високий ^a	не піддається оцінці	Досліджувана популяція 0 на 1000	на 0 менше на 1000 (від на 29 менше до на 29 більше)

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- b. Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від незначної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.
- c. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої шкоди до малої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Зокрема, ГРН вирішила, що бажані ефекти були незначними або відсутніми для смерті, невдачі лікування та рецидиву, помірними для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, незначними або відсутніми для всіх побічних реакцій, невеликими для серйозних побічних реакцій та незначними або відсутніми для посилення лікарської стійкості. Крім того, ГРН вирішила, що скорочення тривалості лікування та зменшення кількості таблеток, що приймаються, є бажаними ефектами.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Смерть

Незначний ефект: на ≤14 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 15–32 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 33–63 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥64 менше або більше на 1000 осіб

Для невдачі лікування або рецидиву, втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічних реакцій та посилення (набуття) лікарської стійкості

Незначний ефект: на ≤30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥120 менше або більше на 1000 осіб

- d. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до невеликої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- e. Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- f. Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Примітка: ГРН не розглядала успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пов'язано з тим, що успіх лікування математично є просто доповненням трьох несприятливих результатів лікування (невдача лікування, смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) і, таким чином, не несе жодної додаткової чи незалежної інформації.

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, даламанду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинамиду (BDLLfxZ)
Стійкий успіх лікування подальше спостереження: 104 тижні	241 (1 РКВ)	 Низький ^{a,b}	BP 1,10 (0,98 - 1,25)	Досліджувана популяція 773 на 1000	на 79 більше на 1000 (від на 19 менше до на 177 більше)

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- b. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від невеликої шкоди до великої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Тривалість лікування

Крім результатів для здоров'я, включених до представлених вище досліджень, «Профілі цільових схем лікування туберкульозу» ВООЗ (ВООЗ, 2023) визначили певні характеристики схеми як бажані очікувані ефекти. До них належать коротша тривалість лікування та зниження кількості таблеток, що приймаються.

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
- Незначні - Малі - Помірні - Великі - Коливаються - Невідомо		Враховуючи, що всі ефекти для здоров'я від втручання були бажаними ефектами, ГРН оцінила небажані ефекти як незначні.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Дуже низька
- Низька
- Помірна
- Висока
- Немає включених досліджень

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, насамперед через неточність оцінок ефекту.

Цінність

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Важлива невірогідність чи варіабельність
 - Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність
 - Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності
 - Немає важливої невірогідності чи варіабельності
- Систематичний пошук дослідницьких доказів не проводився. Вища ефективність лікування, коротша тривалість лікування, менша кількість таблеток, що приймається, та менше побічних ефектів зазвичай цінуються пацієнтами. Нещодавній систематичний огляд якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, на основі оцінок корисності опитувальника EQ-5D у пацієнтів з туберкульозом (Park et al, 2021) повідомив на основі одного виявленого дослідження (Kitikraisak et al, 2012; проспективне когортне дослідження з 222 пацієнтами з Таїланду) показав, що значення EQ-5D для МЛС-ТБ становило 0,51, яке зросло до 0,88 після завершення лікування.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН зазначила, що, ймовірно, не буде значної невизначеності щодо того, наскільки люди цінують результати, і що пацієнти можуть віддати перевагу коротшій тривалості лікування через результати, пов'язані з ним.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

- Сприяє порівнянню ○
- Имовірно, сприяє порівнянню ○
- Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню •
- Имовірно, сприяє втручанню ○
- Сприяє втручанню ○
- Коливається
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

EndTB 3 — BDLLfxZ

Невдача лікування та рецидив

Смерть

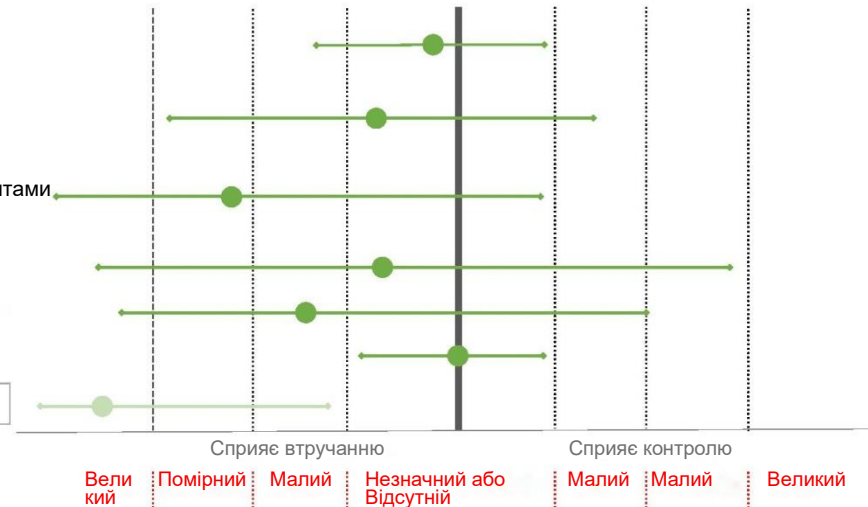
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження

Побічні реакції

Серйозні побічні реакції

Посилення ЛС

Стійкий успіх лікування



ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН вважає переваги схеми BDLLfxZ невеликими, а небажані ефекти незначними порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами. Вірогідність доказів була оцінена як загалом дуже низька, ймовірно, без істотної невизначеності в оцінках, які люди надають результатам. На підставі цього ГРН визначила, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, сприяє застосуванню схеми BDLLfxZ.

Примітка: Розташування точкових оцінок та ДІ є орієнтовним і призначене лише для ілюстративних цілей, точні цифри доступні у профілях доказів GRADE. Як зазначено вище в розділах про бажані та небажані ефекти, порogi прийняття рішень відрізняються для деяких результатів, тому для осі x використовуються тільки описові мітки (незначний або відсутність ефекту, малий, помірний, великий), а не самі числові значення.

Необхідні ресурси

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Великі витрати
- Помірні витрати
- Незначні витрати та економія
- Помірна економія
- Велика економія
- Коливається
- Невідомо

Ми розглянули такі очікувані ціни на схему (з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»):

	Схема лікування	Орієнтовна вартість схеми лікування
Схеми в дослідженні endTB	endTB 1 9BLMZ	297 дол. США
	endTB 2 9BLLCZ	455 дол. США
	endTB 3 9BDLLZ	2219 дол. США
	endTB 4 9DLLCZ	2192 дол. США
	endTB 5 9DMCZ	2170 дол. США
Рекомендовані ВООЗ схеми	BPaLM	443 дол. США
	BPaL	415 дол. США
	Коротша схема	418 дол. США
	Коротша схема (з Lzd)	396 дол. США
	Триваліша схема (18B6LLC)	632 дол. США

Враховуючи препарати, включені в схему BDLLfxZ, зокрема деламанід, вартість варіюватиметься від помірної до високої і може бути або не компенсована зниженими немедикаментозними витратами систем охорони здоров'я на схему BDLLfxZ порівняно з тривалішою схемою.

Щодо цін на препарати, вартість буде високою з погляду НПБТ.

Припущення для лікування в дослідженні endTB:

- Тривалість 39 тижнів
- Дозування на основі ваги > 55–70 кг (за протоколом)
- Щоденне дозування для
- Моксифлоксацин
- Левофлоксацин
- Клофазимін
- Піразинамід
- Дозування бедаквіліну — 400 мг щодня x 14 днів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 3-39 тижнів.
- Дозування деламаніду — 100 мг двічі на день x 39 тижнів
- Дозування лінезоліду — 600 мг щодня x 16 тижнів, потім 600 мг 3 рази на тиждень протягом 17-39 тижнів.

Застереження

- Ціни на препарати є середніми цінами серед усіх постачальників відповідно до розподілу частки ринку GDF
- Ціни на препарати можуть змінитися з тендерами GDF 2024 року

Ми розглянули наступний приклад витрат на пацієнта та витрати системи охорони здоров'я в конкретній країні протягом 3 місяців (за винятком витрат на ліки) (на основі аналізу моделювання в Ruskman et al, 2024). Зверніть увагу, що витрати можуть відрізнятися залежно від складу схеми, що використовується.

ВР			
Вартість за 9 місяців			
Країна	Пацієнт	Система охорони здоров'я	Усього
	1152	261	1413
Індія	дол. США	дол. США	дол. США
	2322	702	3024
Філіппіни	дол. США	дол. США	дол. США
	1026		2952
ПАР	дол. США	1926 дол. США	дол. США

Вірогідність доказів необхідних ресурсів		
Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?		
РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька • Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ruskmann et al. 2024) та екстраполовані на 9-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Розрахункові витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат та надають непрямі дані для інших умов, де використовуватиметься схема лікування.	
Економічна ефективність		
Економічна ефективність втручання сприяє втручанням чи порівнянню?		
РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Імовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанням, ні порівнянню ○ Імовірно, сприяє втручанням ○ Сприяє втручанням ○ Коливається • Немає включених досліджень	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	
Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я		
Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?		
РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший ○ Імовірно, менший ○ Імовірно, немає впливу • Імовірно, більший ○ Більший ○ Коливаються ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	ГРН розглянула тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (для забезпечення доступу для віддалених, недостатньо обслуговуваних установ та неблагополучних груп населення) для впливу на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я. ГРН наголосила, що рівність у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, збільшиться, враховуючи частини населення, які матимуть доступ до коротшої схеми.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Ні
- Ймовірно, ні
- Ймовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Не виконано пошуку дослідницьких доказів.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН вважала пацієнтів та постачальників медичних послуг основними зацікавленими сторонами. ГРН вирішила, що тривалість схеми є критично важливою з погляду прийнятності.

ГРН підкреслила міркування про використання деламаніду (двічі на день) у складі цієї схеми.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Ні
- Ймовірно, ні
- Ймовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Не виконано пошуку дослідницьких доказів.

9-місячна схема BDLLfxZ додатково вивчалася в операційному когортному дослідженні STEM-TB у Казахстані (n=73). Успіш лікування була зареєстрована в 89% пацієнтів у цій когорті.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН наголосила, що вартість схеми BDLLfxZ (через деламанід) може вплинути на придатність для керівників програм зокрема.

Схвалення регуляторними органами впливає на придатність до впровадження схеми, а альтернативні схеми не завжди можуть бути доступні. Доступ до деяких препаратів ускладнюється через відмінності в реєстрації препаратів.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірна	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірно	Великі		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ ЦІННІСТЬ	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірно витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Настійна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Настійна рекомендація за втручання
0	0	0	•	0

Висновки

Рекомендація

ВООЗ пропонує використовувати 9-місячні цілковито пероральні схеми BDLLfxZ замість нині рекомендованих триваліших (>18 місяців) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключено стійкість до фторхінолонів.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

1. Рекомендовані модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном і деламанідом.

2. Ця рекомендація застосовується до:

- людей з МЛС/Риф-ТБ та тих, у кого виключено стійкість до фторхінолонів.
- людей з діагностованим ТБ легень, у тому числі дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.
- людей із запущеною ТБ-хворобою та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганичним ураженням.
- людей з МЛС/Риф-ТБ та менш ніж 1-місячним попереднім застосуванням будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (крім піразинамиду та фторхінолонів). У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати одну з цих схем, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
- дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Обґрунтування

ГРН випустила умовну рекомендацію, засновану на дуже низькій вірогідності доказів (через неточність в оцінках ефекту) на основі невеликої чистої вигоди та, ймовірно, відсутності невизначеності щодо цінностей пацієнтів, зокрема щодо результатів, пов'язаних з коротшою тривалістю лікування.

Міркування щодо підгруп

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

Міркування щодо впровадження

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

Моніторинг та оцінювання

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

Пріоритети досліджень

Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

PICO 2.4

Запитання: 9-місячна схема, що складається з деламаніду, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (DCLLfxZ), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)

Оцінка вірогідності							Кількість пацієнтів		Ефект		Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням деламаніду, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (DCLLfxZ)	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Стійкий успіх лікування (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^b	немає	90/118 (76,3%)	92/119 (77,3%)	ВР 0,99 (0,86-1,13)	на 10 менше на 1000 (від на 118 менше до на 97 більше) ^c	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
Невдача лікування та рецидив (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^d	немає	13/118 (11,0%)	3/119 (2,5%)	ВР 4,37 (1,28-14,95)	на 85 більше на 1000 (від на 22 більше до на 148 більше) ^c	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
Смерть (подальше спостереження: 104 тижні)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^e	немає	3/118 (2,5%)	4/119 (3,4%)	ВР 0,76 (0,17 - 3,31)	на 8 менше на 1000 (від на 51 менше до на 35 більше) ^c	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результати, що не піддаються оцінці після завершення лікування)												
1	рандомізовані випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^f	немає	12/118 (10,2%)	20/119 (16,8%)	ВР 0,61 (0,31-1,18)	на 66 менше на 1000 (від на 153 менше до на 20 більше) ^c	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН

Оцінка вірогідності						Кількість пацієнтів			Ефект			Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням деламаніду, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (DCLLfxZ)	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)			
Побічні реакції (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: будь-яка побічна реакція 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження)													
1	рандомізований випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^g	немає	78/124 (62,9%)	82/126 (65,1%)	ВР 0,97 (0,80 - 1,16)	на менше 1000 (від 141 до 97 більше) ^c	22 на 141 (від 131 до 56 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Побічні реакції (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: учасники з однією або декількома серйозними побічними реакціями)													
1	рандомізований випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^h	немає	19/124 (15,3%)	24/126 (19,0%)	ВР 0,80 (0,46- 1,39)	на менше 1000 (від 131 до 56 більше) ^c	37 на 131 (від 56 до 87 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Посилення (набуття) лікарської стійкості (подальше спостереження: 104 тижні)													
1	рандомізований випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ⁱ	немає	5/125 (4,0%)	0/130 (0,0%)	не піддається оцінці	на 40 більше 1000 (від 9 більше до 87 більше) ^j	40 на 130 (від 87 до 130 більше) ^j	⊕⊕○○ НИЗЬКА	КРИТИЧНА

ДІ — довірчий інтервал; ВР — відношення ризиків

Пояснення

a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.

b. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої шкоди до великої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

c. Для абсолютного ефекту ми використали різницю ризиків та 95% ДІ, розраховані на основі даних випробування.

d. Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від незначної шкоди до великої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

e. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від невеликої користі до великої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

f. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від помірної користі до малої шкоди. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.

g. Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

- h. Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- i. Посилення (набуття) лікарської стійкості: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від незначної шкоди до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.
- j. Неможливо було розрахувати відношення ризиків, оскільки у контрольній групі не було випадків набутої стійкості. Різниця ризиків становила 4,0% (95% ДІ від 0,9% до 8,7%).

PICO 2.4

Запитання

Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (DCLLfxZ), замість нині рекомендованих триваліших схем ВООЗ для пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ПОПУЛЯЦІЯ:

ВТРУЧАННЯ:

ПОРІВНЯННЯ:

ОСНОВНІ

РЕЗУЛЬТАТИ:

УМОВИ:

ПЕРСПЕКТИВА:

ПЕРЕДУМОВА:

пацієнти з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)

9-місячна схема з використанням деламаніду, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (DCLLfxZ)

нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми

Стійкий успіх лікування; Невдача лікування та рецидив; Смерть; Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; Побічні реакції;

Посилення (набуття) лікарської стійкості;

Амбулаторні

Клінічна рекомендація — популяційна перспектива

Це питання стосується ефективності та безпеки 9-місячної схеми з використанням деламаніду, клофазіміну, лінезоліду, фторхінолону (левофлоксацину) та піразинаміду (DCLLfxZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами.

КОНФЛІКТ

ІНТЕРЕСІВ:

Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації:

- Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Muhwa Chakaya, Gopalan Narendran, Daniela Cirillo, Charles Daley, Gerry Davies, Elmira Gurbanova, Anneke Hesseling, Christoph Lange, Ashna Ashesh, Kim Cuong Nguyen, Andrew Vernon, Mahshid Nasehi, Graeme Meintjes, Erlina Burhan, Raymond Byaruhanga, Wenhong Zhang

Зазначених нижче членів ГРН було відсторонено від прийняття рішень щодо цієї рекомендації:

- Жоден

Примітка: Anneke Hesseling та Wenhong Zhang не брали участі в обговоренні цієї EtD

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Ні
- Імовірно, ні
- Імовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2022 році, за оцінками, 10,6 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,3 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2022 році буде діагностовано близько 410 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповідали критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 175 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Значні поліпшення в доступності покращеної діагностики та ефективніших препаратів відбулися в останні роки і призвели до ранішого виявлення та вищих показників успіху серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах.

МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довгими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. Цілковито пероральну 9-місячну схему, що включає бедаквілін, було розглянуто та рекомендовано ВООЗ у 2019 році.

Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат — претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Остання науково обґрунтована настанова щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, включаючи МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, була опублікована ВООЗ у грудні 2022 року — «Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу».

ВООЗ рекомендує BPaLM, 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину, для всіх відповідних пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (14 років і старше) зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схеми. BPaLM тала першою стандартизованою схемою для лікування лікарсько-стійкого ТБ, яка є такою ж короткою, як і схеми лікування ТБ першого ряду, але має обмеження у використанні для дітей та підлітків віком до 14 років і під час вагітності.

Бажані ефекти

Наскільки значимі є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, що отримують схему DCLLfxZ (n=118 — смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження і n=124 — побічні реакції) порівняно з тими, хто отримує нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми (n=119 — смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження і n=126 — побічні реакції) мали:

- нижчий рівень смертності: 2,5% проти 3,4%; PP=на 8 менше на 1000 (95% ДІ від на 51 менше до на 35 більше на 1000);
- нижчі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 10,2% проти 16,8%; PP=на 66 менше на 1000 (95% ДІ від на 153 менше до на 20 більше на 1000);
- нижчі рівні побічних реакцій 3–5 ступеня: 62,9% проти 65,1%; PP=на 22 менше на 1000 (95% ДІ від на 141 менше до на 97 більше на 1000); і
- нижчі рівні людей з принаймні однією серйозною побічною реакцією: 15,3% проти 19,0%; PP=на 37 менше на 1000 (95% ДІ від на 131 менше до на 56 більше на 1000).

Впровадження схеми DCLLfxZ може призвести до зменшення частоти смерті, втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та побічних реакцій, але докази загалом дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Тривалість схеми втручання становить 36 тижнів (9 місяців), тож тривалість лікування скорочується порівняно з контрольною групою на 9–15 місяців. Точна величина скорочення часу лікування залежить від конкретних схем порівняння (18-24 місяці). Кількість таблеток, що приймаються, при застосуванні основної схеми лікування є нижчою, ніж при застосуванні схем порівняння. Точна величина зниження кількості таблеток, що приймаються, залежить від конкретної схеми порівняння.

Грунтуючись на цих дослідницьких даних та додаткових міркуваннях, ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема DCLLfxZ може мати невеликі бажані ефекти.

Зокрема, ГРН вирішила, що бажані ефекти були незначними або були відсутніми для смерті, помірними для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, незначними або були відсутніми для всіх побічних реакцій і невеликими для серйозних побічних реакцій. Крім того, ГРН вирішила, що скорочення тривалості лікування та зменшення кількості таблеток, що приймаються, є бажаними ефектами.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Смерть

Незначний ефект: на ≤14 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 15–32 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 33–63 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥64 менше або більше на 1000 осіб

Результати	Кількість учасників (досліджені) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з деламаїду, клофазіміну та піразинаміду (DCLLfxZ)
Смерть подальше спостереження: 104 тижні	237 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низька ^{a,b}	ВР 0,76 (0,17-3,31)	Досліджувана популяція 34 на 1000	на 8 менше на 1000 (від на 51 менше до на 35 більше)
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження оцінено за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результатами, що не піддаються оцінці після завершення лікування подальше	237 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низький ^{a,c}	ВР 0,61 (0,31-1,18)	Досліджувана популяція 168 на 1000	на 66 менше на 1000 (від на 153 менше до на 20 більше)
Побічні реакції оцінюються за: будь-якою побічною реакцією 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження подальше спостереження: 104 тижні	250 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низький ^{a,d}	ВР 0,97 (0,80-1,16)	Досліджувана популяція 651 на 1000	на 22 менше на 1000 (від на 141 менше до на 97 більше)
Побічні реакції оцінюються за: учасники з однією або кількома серйозними побічними реакціями подальше спостереження: 104 тижні	250 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низький ^{a,e}	ВР 0,80 (0,46-1,39)	Досліджувана популяція 190 на 1000	на 37 менше на 1000 (від на 131 менше до на 56 більше)

-
- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
 - b. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від невеликої користі до великої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
 - c. Втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від помірної користі до малої шкоди. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.
 - d. Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
 - e. Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Тривалість лікування

Крім результатів для здоров'я, включених до представлених вище досліджень, «Профілі цільових схем лікування туберкульозу» ВООЗ (ВООЗ, 2023) визначили певні характеристики схеми як бажані очікувані ефекти. До них належать коротша тривалість лікування та зниження кількості таблеток, що приймаються.

Для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та побічних реакцій

Незначний ефект: на ≤ 30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥ 120 менше або більше на 1000 осіб

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему лікування DCLLfxZ (n=118 — невдача лікування та рецидив, n=125 — посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували рекомендовані ВООЗ триваліші схеми лікування (n=119 — невдача лікування та рецидив, n=130 — посилення лікарської стійкості), мали:

- вищі рівні невдачі лікування/рецидивів: 11,0% проти 2,5%; PP=на 85 більше на 1000 (95% ДІ від на 22 більше до на 148 більше на 1000); і
- вищі рівні посилення стійкості: 4,0% проти 0%; PP=на 40 більше на 1000 (95% ДІ від на 9 більше до на 87 більше на 1000).

Впровадження схеми DCLLfxZ може призвести до підвищення частоти невдачі лікування та рецидиву й посилення (набуття) лікарської стійкості, але докази загалом дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

На підставі цих дослідницьких доказів і додаткових міркувань ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема DCLLfxZ може мати помірні небажані ефекти.

Зокрема, ГРН вважає, що небажані ефекти були помірними для невдачі лікування та рецидиву й невеликими для посилення лікарської стійкості.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Для невдачі лікування або рецидиву й посилення (набуття) лікарської стійкості

Незначний ефект: на ≤30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥120 менше або більше на 1000 осіб

Примітка: ГРН не розглядала успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пов'язано з тим, що успіх лікування математично є просто доповненням трьох несприятливих результатів лікування (невдача лікування, смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) і, таким чином, не несе жодної додаткової чи незалежної інформації.

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з деламаніду, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (DCLLfxZ)
Невдача лікування та рецидив подальше спостереження: 104 тижні	237 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Дуже низька ^{a,b}	BP 4,37 (від 1,28 до 14,95)	Досліджувана популяція 25 на 1000	на 85 більше на 1000 (від на 22 більше до на 148 більше)
Посилення (набуття) лікарської стійкості подальше спостереження: 104 тижні	255 (1 PKB)	⊕⊕⊕⊕ Низький ^{a,c}	не піддається оцінці	Досліджувана популяція 0 на 1000	на 40 більше на 1000 (від на 9 більше до на 87 більше)

- Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від незначної шкоди до великої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- Посилення (набуття) лікарської стійкості: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від незначної шкоди до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з деламаніду, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (DCLLfxZ)
Стійкий успіх лікування подальше спостереження: 104 тижні	237 (1 РКВ)	 Дуже низька ^{a,b}	ВР 0,99 (0,86-1,13)	Досліджувана популяція 773 на 1000	на 10 менше на 1000 (від на 118 менше до на 97 більше)

a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.

b. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої шкоди до великої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Таблиця. Частота нової лікарської стійкості серед рандомізованих учасників дослідження endTB (N=754) з принаймні одним парним зразком (N=31), що містить той же штам *M. tuberculosis*, за лікарськими засобами та групою лікування, що показує n (к-ть випадків) нової стійкості/проаналізованих пар (%)

	9DCLLfxZ	Контроль
Проаналізовані пари	11	3
Бедаквілін	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Клофазимін	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Деламанід	3 (27,3%)	0 (0,0%)
Фторхінолон ^a	2 (18,2%)	0 (0,0%)
Лінезолід	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Загальна к-ть випадків нової стійкості серед рандомізованих (%)	5/125 (4,0%)	0/130 (0,0%)
^a моксифлоксацин чи левофлоксацин.		

Таблиця. Набута лікарська стійкість[#] — Рандомізована популяція

	9DCLLfxZ	Контроль
Усього в рандомізованій популяції	125	130
Набута лікарська стійкість [#]	5 (4,0%)	0 (0,0%)
95 % ДІ	1,3%; 9,1%	0,0%; 2,8%
Різниця ризиків % ^a	4,0%	
95% ДІ ^c	0,9%; 8,7% ^c	
Відношення ризиків ^b	-	
95 % ДІ	-	

^a Відсоток пацієнтів з результатом в експериментальній групі — відсоток пацієнтів з результатом у контрольній групі ^b Відсоток пацієнтів з результатом в експериментальній групі / відсоток пацієнтів з результатом у контрольній групі

^c Довірчі інтервали, розраховані за допомогою методу Мієттієна-Нурмінена (точний біноміальний метод)

[#] До: бедаквіліну, клофазіміну, деламаніду, левофлоксацину, лінезоліду або моксифлоксацину

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Дуже низька
 - Низька
 - Помірна
 - Висока
 - Немає
- включених досліджень

Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, насамперед через неточність оцінок ефекту.

Цінність

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Важлива невірогідність чи варіабельність
 - Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність
 - Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності
 - Немає важливої невірогідності чи варіабельності
- Систематичний пошук дослідницьких доказів не проводився. Вища ефективність лікування, коротша тривалість лікування, менша кількість таблеток, що приймається, та менше побічних ефектів зазвичай цінуються пацієнтами. Нещодавній систематичний огляд якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, на основі оцінок корисності опитувальника EQ-5D у пацієнтів з туберкульозом (Park et al, 2021) повідомив на основі одного виявленого дослідження (Kitikraisak et al, 2012; проспективне когортне дослідження з 222 пацієнтами з Таїланду) показав, що значення EQ-5D для МЛС-ТБ становило 0,51, яке зросло до 0,88 після завершення лікування.

ГРН зазначила, що, ймовірно, не буде значної невизначеності щодо того, наскільки люди цінують результати, і що пацієнти можуть віддати перевагу коротшій тривалості лікування через результати, пов'язані з ним.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

- Сприяє порівнянню •
- Імовірно, сприяє порівнянню ○
- Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ○
- Імовірно, сприяє втручанню ○
- Сприяє втручанню ○
- Коливається
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

EndTB 4 — DCLLfxZ

Невдача лікування та рецидив

Смерть

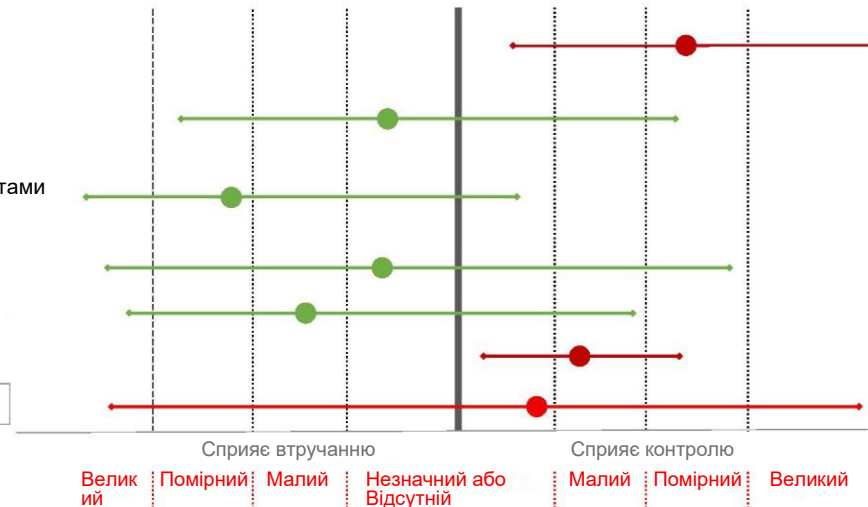
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження

Побічні реакції

Серйозні побічні реакції

Посилення ЛС

Стійкий успіх лікування



ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН оцінила переваги DCLLfxZ як невеликі, а небажані ефекти як помірні порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими режимами. Вірогідність доказів була оцінена як загалом дуже низька, ймовірно, без істотної невизначеності в оцінках, які люди надають результатам. На підставі цього ГРН визначила, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, сприяє тривалішим схемам, рекомендованим ВООЗ.

Примітка: Розташування точкових оцінок та ДІ є орієнтовним і призначене лише для ілюстративних цілей, точні цифри доступні у профілях доказів GRADE. Як зазначено вище в розділах про бажані та небажані ефекти, пороги прийняття рішень відрізняються для деяких результатів, тому для осі x використовуються тільки описові мітки (незначний або відсутність ефекту, малий, помірний, великий), а не самі числові значення.

Необхідні ресурси

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Великі витрати
- Помірні витрати
- Незначні витрати та економія
- Помірна економія
- Велика економія
- Коливається
- Невідомо

Ми розглянули такі орієнтовні ціни на схему (з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»):

	Орієнтовна вартість схеми лікування	
	Схема лікування	Орієнтовна вартість схеми лікування
Схеми в дослідженні endTB	endTB 1 9BLMZ	297 дол. США
	endTB 2 9BLLCZ	455 дол. США
	endTB 3 9BDLLZ	2219 дол. США
	endTB 4 9DLLCZ	2192 дол. США
	endTB 5 9DMCZ	2170 дол. США
Рекомендовані ВООЗ схеми	BP aLM	443 дол. США
	B PaL	415 дол. США
	Коротша схема	418 дол. США
	Коротша схема (з Lzd)	396 дол. США
	Триваліша схема (18B ₆ LLC)	632 дол. США

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Враховуючи препарати, включені в схему DCLLfxZ, зокрема деламанід, вартість варіюватиметься від помірної до високої і може бути або не компенсована витратами систем охорони здоров'я на тривалішу схему. Щодо цін на препарати, вартість буде високою з погляду НПБТ.

Припущення для лікування в дослідженні endTB:

- Тривалість 39 тижні
- Дозування на основі ваги > 55–70 кг (за протоколом)
- Щоденне дозування для
- Моксифлоксацин
- Левофлоксацин
- Клофазимін
- Піразинамід
- Дозування бедаквіліну — 400 мг щодня x 14 днів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 3-39 тижнів.
- Дозування деламаніду — 100 мг двічі на день x 39 тижнів
- Дозування лінезоліду — 600 мг щодня x 16 тижнів, потім 600 мг 3 рази на тиждень протягом 17-39 тижнів.

Застереження

- Ціни на препарати є середніми цінами серед усіх постачальників відповідно до розподілу частки ринку GDF
- Ціни на препарати можуть змінитися з тендерами GDF 2024 року

Ми розглянули наведений нижче приклад витрат пацієнта та системи охорони здоров'я в конкретних країнах за 3-місячний період (за винятком витрат на лікарські засоби) (на основі модельного аналізу, проведеного Ruskman et al., 2024 p.). Зауважте, що витрати можуть відрізнятися залежно від складу використовуваної схеми лікування.

ВР			
Країна	Пацієнт	Вартість за 9 місяців	
		Система охорони здоров'я	Усього
Індія	1152 дол. США	261 дол. США	1413 дол. США
Філіппіни	2322 дол. США	702 дол. США	3024 дол. США
ПАР	1026 дол. США	1926 дол. США	2952 дол. США

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька • Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ruskmann et al. 2024) та екстраполовані на 9-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Розрахункові витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат та надають непрямі дані для інших умов, де використовуватиметься схема лікування.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанням чи порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню • Імовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанням, ні порівнянню ○ Імовірно, сприяє втручанням ○ Сприяє втручанням ○ Коливається ○ Немає включених досліджень	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	Незважаючи на відсутність дослідницьких доказів для розгляду, ГРН вирішила, що, враховуючи невелику користь, помірну шкоду та помірні або великі змінні витрати при застосуванні схеми DCLLfxZ, судження про ефективність витрат на користь порівняння є доречним.

Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший • Імовірно, менший ○ Імовірно, немає впливу ○ Імовірно, більший ○ Більший ○ Коливаються ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	Враховуючи помірні або великі витрати, а також відсутність чистої вигоди, справедливості щодо здоров'я, ймовірно, буде знижена порівняно з тривалішими схемами лікування, що рекомендуються ВООЗ.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ **ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ**

- Ні
- Імовірно, ні
- Імовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН вважала пацієнтів та постачальників медичних послуг основними зацікавленими сторонами.
Схема DCLLfxZ неприйнятна для пацієнтів та медичних працівників, враховуючи меншу користь та чисту шкоду, а також вищу вартість.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ **ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ**

- Ні
- Імовірно, ні
- Імовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Схвалення регуляторними органами впливає на придатність до впровадження схеми, а альтернативні схеми не завжди можуть бути доступні. Доступ до деяких препаратів ускладнюється через відмінності в реєстрації препаратів.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Імовірно, ні	Імовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малий	Помірний	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірні	Великі		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ	Дуже низька	Низька	Помірний	Висока			Немає включених досліджень
ЦІННІСТЬ	Важлива невірогідність чи варіабельність	Імовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	Імовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Імовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручання, ні порівнянню	Імовірно, сприяє втручання	Сприяє втручання	Коливається	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ	Дуже низька	Низька	Помірний	Висока			Немає включених досліджень
НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Сприяє порівнянню	Імовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручання, ні порівнянню	Імовірно, сприяє втручання	Сприяє втручання	Коливається	Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ							
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Імовірно, менший	Імовірно, немає впливу	Імовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Імовірно, ні	Імовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Імовірно, ні	Імовірно, так	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Настійна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Настійна рекомендація за втручання
0	•	0	0	0

Висновки

Рекомендація
ВООЗ не рекомендує використовувати 9-місячну схему DCLLfxZ порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами в пацієнтів з Риф-ТБ, чутливим до FQ. (Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій вірогідності ефектів)
Обґрунтування
ГРН дійшла висновку, що існувала чиста шкода з помірними небажаними ефектами (включаючи набуття лікарської стійкості, невдачу лікування та рецидиви, частота яких може зростати) та невеликими бажаними ефектами на основі доказів з дуже низьким рівнем вірогідності.
Міркування щодо підгруп
Н/З
Міркування щодо впровадження
Н/З
Моніторинг та оцінювання
Н/З
Пріоритети досліджень
Н/З

PICO 2.5

Запитання: 9-місячна схема з використанням деламаніду, с лофазимін, моксифлоксацин та піразинамід (DCMZ) порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)

Оцінка вірогідності					Кількість пацієнтів		Ефект		Вірогідність	Важливість	
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням деламаніду, клофазиміну, моксифлоксацину та піразинамід (DCMZ) нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)			
Стійкий успіх лікування (спостереження: 104 тижні)											
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^b	немає	88/107 (82,2%) 92/119 (77,3%)	БР 1,06 (0,93 - 1,21)	на 49 більше на 1000 (від 55 менше до на 154 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
Невдача лікування та рецидив (подальше спостереження: 104 тижні)											
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^d	немає	12/107 (11,2%) 3/119 (2,5%)	БР 4,45 (1,29 - 15,34)	на 87 більше на 1000 (від на 21 більше до на 153 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
D Смерть (подальше спостереження: 104 тижні)											
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^e	немає	3/107 (2,8%) 4/119 (3,4%)	БР 0,83 (0,19 - 3,64)	на 6 менше на 1000 (від на 51 менше до на 39 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результати, що не піддаються оцінці після завершення лікування)											
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	дуже серйозна ^f	немає	4/107 (3,7%) 20/119 (16,8%)	БР 0,22 (0,08 - 0,63)	на 131 менше на 1000 (від на 207 менше до на 54 менше) ^c	⊕⊕○○ НИЗЬКА	А КРИТИЧН

Оцінка вірогідності						Кількість пацієнтів			Ефект		Вірогідність	Важливість	
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	9-місячна схема з використанням деламаніду, клофазиміну, моксифлоксацину та піразинаміду (DCMZ)	нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Відносна (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)			
Побічні реакції (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: будь-яка побічна реакція 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження)													
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна	надзвичайно серйозна ^g	немає	72/120 (60,0%)	82/126 (65,1%)	ВР 0,92 (0,76-1,12)	на менше 1000 на більше до 172 на більше до 70 більше) ^c	51 (від 172 до 70 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Побічні реакції (подальше спостереження: 104 тижні; оцінено за: учасники з однією або декількома серйозними побічними реакціями)													
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	надзвичайно серйозна ^h	немає	21/120 (17,5%)	24/126 (19,0%)	ВР 0,92 (0,54-1,56)	на менше 1000 на більше до 112 на більше до 81 більше) ^c	15 (від 112 до 81 більше) ^c	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Посилення (набуття) лікарської стійкості (подальше спостереження: 104 тижні)													
1	рандомізована випробування	не серйозна	не серйозна	не серйозна ^a	серйозна ⁱ	немає	8/120 (6,7%)	0/130 (0,0%)	не піддається оцінці	на 67 більше на 1000 (від 32 більше до 119 більше) ^j	на 67 більше на 1000 (від 32 більше до 119 більше) ^j	⊕⊕⊕○ ПОМІРНА	КРИТИЧНА

ДІ — довірчий інтервал; ВР — відношення ризиків

Пояснення

a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалів за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.

b. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної шкоди до великої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

c. Для абсолютного ефекту ми використали різницю ризиків та 95% ДІ, розраховані на основі даних випробування.

d. Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від незначної шкоди до великої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

e. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

f. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від великої користі до малої користі. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.

g. Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

h. Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

i. Посилення (набуття) лікарської стійкості: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає один поріг, від малої шкоди до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на один рівень через серйозну неточність.

. Неможливо було розрахувати відношення ризиків, оскільки у контрольній групі не було випадків набуття стійкості. Різниця ризиків становила 6,7% (95% ДІ від 3,2% до 11,9%).

PICO 2.5

Запитання

Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазіміну, моксифлоксацину та піразинаміду (DCMZ), порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ для пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ПОПУЛЯЦІЯ:

ВТРУЧАННЯ:

ПОРІВНЯННЯ:

ОСНОВНІ

РЕЗУЛЬТАТИ:

УМОВИ:

ПЕРСПЕКТИВА:

ПЕРЕДУМОВА:

пацієнти з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)

9-місячна схема з використанням деламаніду, клофазіміну, моксифлоксацину та піразинаміду (DCMZ)

нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми

Стійкий успіх лікування; Невдача лікування та рецидив; Смерть; Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; Побічні реакції; Посилення (набуття) лікарської стійкості;

Амбулаторні

Клінічна рекомендація — популяційна перспектива

Це питання стосується ефективності та безпеки 9-місячної схеми з використанням деламаніду, клофазіміну, фторхінолону (моксифлоксацину) та піразинаміду (DCMZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами.

КОНФЛІКТ

ІНТЕРЕСІВ:

Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації:

- Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Muhwa Chakaya, Gopalan Narendran, Daniela Cirillo, Charles Daley, Gerry Davies, Elmira Gurbanova, Anneke Hesselting, Christoph Lange, Ashna Ashesh, Kim Cuong Nguyen, Andrew Vernon, Mahshid Nasehi, Graeme Meintjes, Erlina Burhan, Raymond Byaruhanga, Wenhong Zhang

Зазначених нижче членів ГРН було відсторонено від прийняття рішень щодо цієї рекомендації:

- Жоден

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Імовірно, ні ○ Імовірно, так • Так ○ Коливаються ○ Невідомо	Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2022 році, за оцінками, 10,6 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,3 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2022 році буде діагностовано близько 410 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповіді критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 175 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Значні поліпшення в доступності покращеної діагностики та ефективніших препаратів відбулися в останні роки і призвели до ранішого виявлення та вищих показників успіху серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах. МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довгими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. Цілковито пероральну 9-місячну схему, що включає бедаквілін, було розглянуто та рекомендовано ВООЗ у 2019 році. Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат — претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (PKB), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Остання науково обґрунтована настанова щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, включаючи МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, була опублікована ВООЗ у грудні 2022 року — «Зведена настанова ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу». ВООЗ рекомендує BPaLM, 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину, для всіх відповідних пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (14 років і старше) зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схеми. BPaLM тала першою стандартизованою схемою для лікування лікарсько-стійкого ТБ, яка є такою ж короткою, як і схеми лікування ТБ першого ряду, але має обмеження у використанні для дітей та підлітків віком до 14 років і під час вагітності.	

Бажані ефекти

Наскільки значимі є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему DCMZ (n=107 — смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та n=120 — побічні реакції) порівняно з тими, хто отримував нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми (n=119 — смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та n=126 — побічні реакції) мали:

- нижчий рівень смертності: 2,8% проти 3,4%; PP=на 6 менше на 1000 (95% ДІ від на 51 менше до на 39 більше на 1000);
- нижчі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 3,7% проти 16,8%; PP=на 131 менше на 1000 (95% ДІ від на 207 менше до на 54 менше на 1000);
- нижчі рівні побічних реакцій 3–5 ступеня: 60,0% проти 65,1%; PP=на 51 менше на 1000 (95% ДІ від на 172 менше до на 70 більше на 1000); i
- нижчі рівні людей з принаймні однією серйозною побічною реакцією: 17,5% проти 19,0%; PP=на 15 менше на 1000 (95% ДІ від на 112 менше до на 81 більше на 1000).

Впровадження схеми DCMZ може призвести до зменшення частоти смерті, втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та побічних реакцій, але докази загалом дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Тривалість схеми втручання становить 36 тижнів (9 місяців), тож тривалість лікування скорочується порівняно з контрольною групою на 9–15 місяців. Точна величина скорочення часу лікування залежить від конкретних схем порівняння (18-24 місяці). Кількість таблеток, що приймаються, при застосуванні основної схеми лікування є нижчою, ніж при застосуванні схем порівняння. Точна величина зниження кількості таблеток, що приймаються, залежить від конкретної схеми порівняння.

Ґрунтуючись на цих дослідницьких даних та додаткових міркуваннях, ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема DCMZ може мати помірні бажані ефекти.

Зокрема, ГРН вважає, що бажані ефекти були незначними або відсутніми для смерті, значними для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, невеликими для всіх побічних реакцій і незначними або відсутніми для серйозних побічних реакцій. Крім того, ГРН вирішила, що скорочення тривалості лікування та зменшення кількості таблеток, що приймаються, є бажаними ефектами.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з деламаніду, клофазіміну, моксифлоксацину та піразинаміду (DCMZ)
Смерть подальше спостереження: 104 тижні	226 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низька ^{a,b}	BP 0,83 (0,19-3,64)	34 на 1000	на 6 менше на 1000 (від на 51 менше до на 39 більше)
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження оцінено за: припинення лікування, відкликання згоди, використання забороненого супутнього препарату або результатами, що не піддаються оцінці після завершення лікування подальше спостереження: 104 тижні	226 (1 PKB)	⊕⊕○○ Низький ^{a,c}	BP 0,22 (від 0,08 до 0,63)	168 на 1000	на 131 менше на 1000 (від на 207 менше до на 54 менше)
Побічні реакції оцінюються за: будь-якою побічною реакцією 3–5 ступеня під час лікування та подальшого спостереження подальше спостереження: 104 тижні	246 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низький ^{a,d}	BP 0,92 (0,76-1,12)	651 на 1000	на 51 менше на 1000 (від на 172 менше до на 70 більше)
Побічні реакції оцінюються за: учасники з однією або кількома серйозними побічними реакціями подальше спостереження: 104 тижні	246 (1 PKB)	⊕○○○ Дуже низький ^{a,e}	BP 0,92 (0,54-1,56)	190 на 1000	на 15 менше на 1000 (від на 112 менше до на 81 більше)

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- b. Смерть: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- c. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає два пороги, від великої користі до малої користі. Тому ми знизили вірогідність на два рівні через дуже серйозну неточність.
- d. Побічні реакції (ступінь 3–5): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від великої користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- e. Побічні реакції (серйозні побічні реакції): 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної користі до помірної шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Смерть

Незначний ефект: на ≤ 14 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 15–32 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 33–63 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥ 64 менше або більше на 1000 осіб

Для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та побічних реакцій

Незначний ефект: на ≤ 30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥ 120 менше або більше на 1000 осіб

Примітка: ГРН не розглядала успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пов'язано з тим, що успіх лікування математично є просто доповненням

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з деламаїду, клофазіміну, моксифлоксацину та піразинаміду (DCMZ)
Стійкий успіх лікування подальше спостереження: 104 тижні	226 (1 РКВ)	 Дуже низька ^{a,b}	ВР 1,06 (0,93–1,21)	Досліджувана популяція 773 на 1000	на 49 більше на 1000 (від на 55 менше до на 154 більше)

- a. Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.

- b. Стійкий успіх лікування: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від помірної шкоди до великої користі. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.

Тривалість лікування

Крім результатів для здоров'я, включених до представлених вище досліджень, «Профілі цільових схем лікування туберкульозу» ВООЗ (ВООЗ, 2023) визначили певні характеристики схеми як бажані очікувані ефекти. До них належать коротша тривалість лікування та зниження кількості таблеток, що приймаються.

трьох несприятливих результатів лікування (невдача, смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) і, таким чином, не несе жодної додаткової чи незалежної інформації.

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему DCMZ (n=107 — невдача лікування та рецидив, n=120 — посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували рекомендовані ВООЗ триваліші схеми лікування (n=119 — невдача лікування та рецидив, n=130 — посилення лікарської стійкості), мали:

- вищі рівні невдачі лікування/рецидивів: 11,2% проти 2,5%; PP=на 87 більше на 1000 (95% ДІ від на 21 більше до на 153 більше на 1000); і
- вищі рівні посилення стійкості: 6,7% проти 0%; PP=на 67 більше на 1000 (95% ДІ від на 32 більше до на 119 більше на 1000).

Впровадження схеми DCMZ може призвести до підвищення частоти невдачі лікування та рецидиву й посилення (набуття) лікарської стійкості, але докази загалом дуже невизначені.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

На підставі цих досліджень і додаткових міркувань ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема DCMZ може мати помірні небажані ефекти.

Зокрема, ГРН вважає, що небажані ефекти були помірними для невдачі лікування та рецидиву й помірними для посилення лікарської стійкості.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Для невдачі лікування або рецидиву й посилення (набуття) лікарської стійкості

Незначний ефект: на ≤30 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Малий ефект: на 31–59 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Помірний ефект: на 60–119 менше чи більше випадків на 1000 осіб

Великий ефект: на ≥120 менше або більше на 1000 осіб

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем лікування	Різниця ризиків при застосуванні 9-місячної схеми, що складається з деламаніду, клофазіміну, моксифлоксацину та піразинаміду (DCMZ)
Невдача лікування чи рецидив подальше спостереження: 104 тижні	226 (1 РКВ)	Дуже низька ^{a,b}	ВР 4,45 (від 1,29 до 15,34)	Досліджувана популяція 25 на 1000	на 87 більше на 1000 (від на 21 більше до на 153 більше)
Посилення (набуття) лікарської стійкості подальше спостереження: 104 тижні	250 (1 РКВ)	Помірна ^{a,c}	не піддається оцінці	Досліджувана популяція 0 на 1000	на 67 більше на 1000 (від на 32 більше до на 119 більше)

- Стандарт лікування туберкульозу, стійкого до рифампіцину та чутливого до фторхінолонів, був складений відповідно до останніх рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, які були змінені під час дослідження. У цій групі 82% учасників лікувалися за тривалішою (18–24 місяці) цілковито пероральною схемою. Після 18 грудня 2018 р. перша зміна у настанові ВООЗ (припинення використання ін'єкційних препаратів) була застосована до контрольної схеми у клінічному випробуванні. Аналіз чутливості не виявив суттєвих відмінностей із перекриттям у 95% довірчих інтервалах за винятком 18% осіб, рандомізованих у період призначення ін'єкційних препаратів. Тому ми не знизили оцінки за непрямість.
- Невдача лікування та рецидив: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає три пороги, від незначної шкоди до великої шкоди. Тому ми знизили оцінку вірогідності на три рівні через надзвичайно серйозну неточність.
- Посилення (набуття) лікарської стійкості: 95% ДІ для абсолютного ефекту перетинає один поріг, від малої шкоди до помірної шкоди. Тому ми знизили вірогідність на один рівень через серйозну неточність.

Таблиця. Частота нової лікарської стійкості серед рандомізованих учасників дослідження endTB (N=754) з принаймні одним парним зразком (N=31), що містить той же штам *M. tuberculosis*, за лікарськими засобами та групою лікування, що показує n (к-ть випадків) нової стійкості/проаналізованих пар (%)

	9DCMZ	Контроль
Проаналізовані пари	9	3
Бедаквілін	1 (11,1%)	0 (0,0%)
Клофазимін	1 (11,1%)	0 (0,0%)
Деламагід	5 (55,6%)	0 (0,0%)
Фторхінолон ^a	7 (77,8%)	0 (0,0%)
Лінезолід	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Загальна к-ть випадків нової стійкості серед рандомізованих (%)	8/120 (6,7%)	0/130 (0,0%)

^a моксифлоксацин чи левофлоксацин.

Таблиця. Набута лікарська стійкість[#] — Рандомізована популяція

	9DCMZ	Контроль
Усього в рандомізованій популяції	120	130
Набута лікарська стійкість[#]	8 (6,7%)	0 (0,0%)
95 % ДІ	2,9%; 12,7%	0,0%; 2,8%
Різниця ризиків %^a	6,7%	
95% ДІ^c	3,2%; 11,9%^c	
Відношення ризиків^b	-	
95 % ДІ	-	

^a Відсоток пацієнтів з результатом в експериментальній групі — відсоток пацієнтів з результатом у контрольній групі ^b Відсоток пацієнтів з результатом в експериментальній групі / відсоток пацієнтів з результатом у контрольній групі

^c Довірчі інтервали, розраховані за допомогою методу Мієттінен-Нурмінена (точний біноміальний метод)

[#] До: бедаквіліну, клофазіміну, деламагіду, левофлоксацину, лінезоліду або моксифлоксацину

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Дуже низька
- Низька
- Помірна
- Висока
- Немає включених досліджень

Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, насамперед через неточність оцінок ефекту.

Цінність

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність • Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності	Систематичний пошук дослідницьких доказів не проводився. Вища ефективність лікування, коротша тривалість лікування, менша кількість таблеток, що приймається, та менше побічних ефектів зазвичай цінуються пацієнтами. Нещодавній систематичний огляд якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, на основі оцінок корисності опитувальника EQ-5D у пацієнтів з туберкульозом (Park et al, 2021) повідомив на основі одного виявленого дослідження (Kitikraisak et al, 2012; проспективне когортне дослідження з 222 пацієнтами з Таїланду) показав, що значення EQ-5D для МЛС-ТБ становило 0,51, яке зросло до 0,88 після завершення лікування.	ГРН зазначила, що, ймовірно, не буде значної невизначеності щодо того, наскільки люди цінують результати, і що пацієнти можуть віддати перевагу коротшій тривалості лікування через результати, пов'язані з ним.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

- Сприяє порівнянню
- Імовірно, сприяє порівнянню
- Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню
- Імовірно, сприяє втручанню
- Сприяє втручанню
- Коливається
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

EndTB 5 — DCMZ

Невдача лікування та рецидив

Смерть

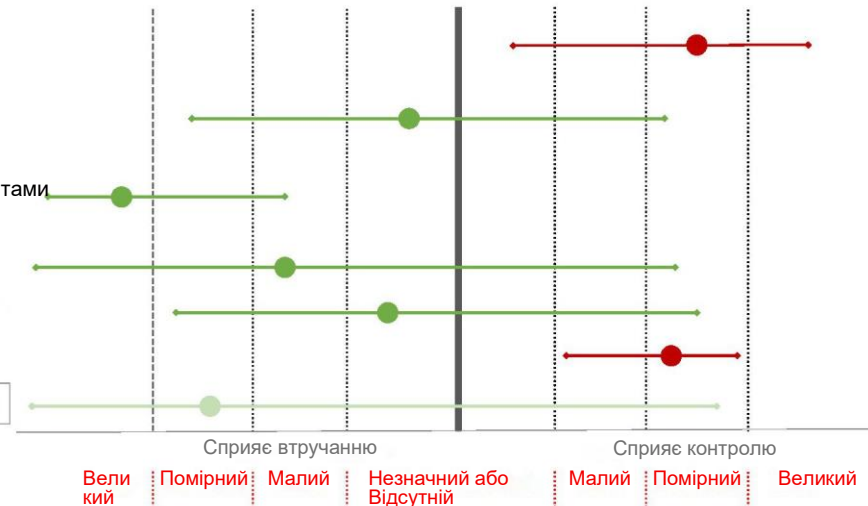
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження

Побічні реакції

Серйозні побічні реакції

Посилення ЛС

Стійкий успіх лікування



Примітка: Розташування точкових оцінок та ДІ є орієнтовним і призначене лише для ілюстративних цілей, точні цифри доступні у профілях доказів GRADE. Як зазначено вище в розділах про бажані та небажані ефекти, пороги прийняття рішень відрізняються для деяких результатів, тому для осі x використовуються тільки описові мітки (незначний або відсутність ефекту, малий, помірний, великий), а не самі числові значення.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН оцінила переваги схеми DCMZ як помірні, а небажані ефекти як помірні порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами. Вірогідність доказів була оцінена як загалом дуже низька, ймовірно, без істотної невизначеності в оцінках, які люди надають результатам.

У категорії помірних ефектів небажані ефекти вважалися більш вагомими та мали більш високу пов'язану з ними визначеність, зокрема для посилення лікарської стійкості. Дані клінічних випробувань показують, що лікарська стійкість включає втрату чутливості до FQ майже у всіх пацієнтів з невдачею лікування.

На підставі цього ГРН визначила, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, сприяє тривалішим схемам, рекомендованим ВООЗ.

Необхідні ресурси

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

○ Великі витрати Ми розглянули такі очікувані ціни на схему (з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ»):

○ Помірні витрати

○ Незначні витрати та економія

○ Помірна економія

○ Велика економія

• Коливається

○ Невідомо

Схеми в дослідженні endTB	Схема лікування	Орієнтовна вартість схеми лікування
	endTB 1 9BLMZ	297 дол. США
	endTB 2 9BLLCZ	455 дол. США
	endTB 3 9BDLLZ	2219 дол. США
	endTB 4 9DLLCZ	2192 дол. США
	endTB 5 9DMCZ	2170 дол. США
Рекомендовані ВООЗ схеми	BPaLM	443 дол. США
	BPaL	415 дол. США
	Коротша схема	418 дол. США
	Коротша схема (з Lzd)	396 дол. США
	Триваліша схема (18B6LLC)	632 дол. США

Враховуючи препарати, включені до схеми DCMZ, зокрема деламанід, вартість буде варіюватися від помірної до великої і

може бути або не бути компенсована витратами системи охорони здоров'я на тривалішу схему лікування. У деяких регіонах можлива економія.

Щодо цін на препарати, вартість буде високою з погляду НПБТ.

Припущення для лікування в дослідженні endTB:

- Тривалість 39 тижнів
- Дозування на основі ваги > 55–70 кг (за протоколом)
- Щоденне дозування для
- Моксифлоксацин
- Левофлоксацин
- Клофазимін
- Піразинамід
- Дозування бедаквіліну — 400 мг щодня x 14 днів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 3-39 тижнів.
- Дозування деламаніду — 100 мг двічі на день x 39 тижнів
- Дозування лінезоліду — 600 мг щодня x 16 тижнів, потім 600 мг 3 рази на тиждень протягом 17-39 тижнів.

Застереження

- Ціни на препарати є середніми цінами серед усіх постачальників відповідно до розподілу частки ринку GDF
- Ціни на препарати можуть змінитися з тендерами GDF 2024 року

Ми розглянули наступний приклад витрат на пацієнта та витрати системи охорони здоров'я в конкретній країні протягом 3 місяців (за винятком витрат на ліки) (на основі аналізу моделювання в Ruckman et al, 2024). Зверніть увагу, що витрати можуть відрізнятися залежно від складу схеми, що використовується.

ВР				
Вартість за 9 місяців				
Система охорони				
Країна	Пацієнт	здоров'я		Усього
Індія Філіппіни ПАР	1152	261 дол. США		1413
	дол. США	702 дол. США	дол. США	
	2322	1926 дол. США		3024
	дол. США		дол. США	
	1026			2952

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька • Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ruckman et al. 2024) та екстраполовані на 9-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Розрахункові витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат та надають непрямі дані для інших умов, де використовуватиметься схема лікування.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанням чи порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Імовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанням, ні порівнянню ○ Імовірно, сприяє втручанням ○ Сприяє втручанням ○ Коливається • Немає включених досліджень	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	

Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший • Ймовірно, менший ○ Ймовірно, немає впливу ○ Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливаються ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	Враховуючи помірні або великі витрати в більшості випадків, а також відсутність чистої вигоди, рівність у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, буде знижена порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні • Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ○ Так ○ Коливаються ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	ГРН розглядала пацієнтів та постачальників медичних послуг як основні зацікавлені сторони. Схема DCMZ, ймовірно, буде неприйнятною для пацієнтів та медичних працівників з огляду на меншу користь, а також потенційно вищу вартість.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні • Ймовірно, так ○ Так ○ Коливаються ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	Схвалення регуляторними органами впливає на придатність до впровадження схеми, а альтернативні схеми не завжди можуть бути доступні. Доступ до деяких препаратів ускладнюється через відмінності в реєстрації препаратів.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малий	Помірний	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірні	Великі		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ ЦІННІСТЬ	Дуже низька Важлива невірогідність чи варіабельність	Низька Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	Помірний Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності	Висока Немає важливої невірогідності чи варіабельності			Немає включених досліджень
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	Низька	Помірний	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Настійна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Настійна рекомендація за втручання
0	•	0	0	0

Висновки

Рекомендація
ВООЗ пропонує не використовувати 9-місячну схему DCMZ порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ, чутливим до FQ. (Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій вірогідності ефектів)
Обґрунтування
Хоча як бажані, так і небажані ефекти були оцінені як помірні, ГРН визнала, що в цілому шкода переважає користь. Основні побоювання полягають у тому, що може збільшитися частота набуття лікарської стійкості, а також невдачі лікування та рецидиву, що ґрунтуються на дуже низькій вірогідності доказів.
Міркування щодо підгруп
Н/З
Міркування щодо впровадження
Н/З
Моніторинг та оцінювання
Н/З
Пріоритети досліджень
Н/З

PICO 8

Запитання: Чи потрібно призначати лікування ВГС одночасно з лікуванням МЛС-ТБ у пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС?

Загальна інформація: Ми розробили онлайн-опитування для збору даних про вибір стратегій лікування при лікуванні пацієнтів з МЛС-ТБ та коінфекцією ВГС та їхні результати для здоров'я. Дані, отримані від дослідників (тобто когорт), які лікували принаймні одного пацієнта з МЛС-ТБ і одночасним лікуванням ВГС (тобто група втручання) і принаймні одного пацієнта з лікуванням МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС (тобто група порівняння), були включені до порівняльного аналізу, в якому було розраховано відношення ризиків для оцінки впливу лікування на результати, що становлять інтерес.

Резюме результатів:

Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС у порівнянні з лікуванням МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС для дорослих з коінфекцією МЛС-ТБ та ВГС

Пацієнт або популяція: дорослі з коінфекцією МЛС-ТБ та ВГС **Втручання:** Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС **Порівняння:** Лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС

Оцінка вірогідності						Кількість пацієнтів		Ефект			Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	Лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)			
8	спостережні дослідження	дуже серйозна ^a	не серйозна	не серйозна	Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС	Успіх лікування	Успіх лікування МЛС-ТБ ^a	150/230 (65,2%)	БР 1,25 (1,07 - 1,46)	163 більше на 1000 (від на 46 більше до на 300 більше)	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
			Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС			Невдача лікування МЛС-ТБ						
8	спостережні дослідження	дуже серйозна ^a	не серйозна	не серйозна	не серйозна	немає	1/97 (1,0%)	9/230 (3,9%) ^d	БР 0,30 (від 0,12 до 0,74)	на 27 менше на 1000 (від на 34 менше до на 10 менше)	⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА

Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Оцінка вірогідності		Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	Кількість пацієнтів		Ефект		Вірогідність	Важливість
			Неузгодженість	Непрямість					Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС	Лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Смерть														
8	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна ^e	немає	5/97 (5,2%)	27/230 (11,7%)	ВР 0,98 (0,22 - 4,33)	на 2 менше на 1000 (від на 92 менше до на 391 більше)	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА		
Втрата для подальшого спостереження														
8	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	не серйозна	немає	6/97 (6,2%)	41/230 (17,8%)	ВР 0,42 (0,24 - 0,73)	на 103 менше на 1000 (від на 135 менше до на 48 менше)	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА		
Побічні реакції														
4	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна ^f	немає	50/81 (61,7%)	120/151 (79,5%)	ВР 0,72 (0,49 - 1,07)	на 223 менше на 1000 (від на 405 менше до на 56 більше)	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА		
Побічні реакції з боку печінки (як підмножина побічних реакцій)														
4	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна ^f	немає	24/81 (29,6%)	47/151 (31,1%)	ВР 1,19 (0,23- 6,16)	на 59 більше на 1000 (від на 240 менше до на 1000 більше)	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА		
Успіх лікування ВГС														
1	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна ^f	немає	3/4 (75,0%)	3/3 (100,0%)	ВР 0,78 (0,48 - 1,27)	на 220 менше на 1000 (від на 520 менше до на 270 більше)	⊕○○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА		

Оцінка вірогідності					Кількість пацієнтів		Ефект			Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість Непрямість	Неточність	Інші міркування	Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС	Лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Посилення лікарської стійкості — не повідомлялося ⁹											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лікарські взаємодії — не повідомлялося ⁹											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Успіх лікування МЛС-ТБ (окремі когорти) ^h											
24	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	не серйозна	немає	У 12 когортах пацієнтів (n=135), які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, об'єднана оцінка успіху лікування МЛС-ТБ становила 88,1% (95% ДІ: 81,4% — 92,4%). У 12 когортах пацієнтів (n=439), які отримували відкладене лікування ВГС, оцінка становила 70,8% (95% ДІ: 57,9% — 79,7%). Серед 8 когорт, включених у порівняльний аналіз вище, об'єднані пропорції становили 87,6% (95% ДІ: 79,3% — 92,6%) та 65,2% (95% ДІ: 58,7% — 70,8%) у групах одночасного та відкладеного лікування відповідно.			⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
Невдача лікування МЛС-ТБ (окремі когорти)											
24	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	не серйозна	немає	У 12 когортах пацієнтів (n=135), які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, об'єднана оцінка невдачі лікування МЛС-ТБ становила 3,0% (95% ДІ: 1,1% — 7,2%). У 12 когортах пацієнтів (n=439), які отримували відкладене лікування ВГС, оцінка становила 3,7% (95% ДІ: 1,6% — 10,8%). Серед 8 когорт, включених у порівняльний аналіз вище, об'єднані пропорції становили 1,0% (95% ДІ: 0,1% — 6,2%) та 4,5% (95% ДІ: 1,4% — 15,6%) у групах одночасного та відкладеного лікування відповідно.			⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН
Смерть (окремі когорти)											
24	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	серйозна ⁱ	немає	У 12 когортах пацієнтів (n=135), які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, об'єднана оцінка смертності становила 1,9% (95% ДІ: 0,1% — 28,6%). У 12 когортах пацієнтів (n=439), які отримували відкладене лікування ВГС, оцінка становила 9,2% (95% ДІ: 4,4% — 18,0%). Серед 8 когорт, включених у порівняльний аналіз вище, об'єднані пропорції становили 9,7% (95% ДІ: 1,0% — 45,1%) та 12,5% (95% ДІ: 5,1% — 27,8%) у групах одночасного та відкладеного лікування відповідно.			⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	А КРИТИЧН

Оцінка вірогідності							Кількість пацієнтів	Ефект		Вірогідність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість Непрямість	Неточність	Інші міркування	Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС	Лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (окремі когорти)											
24	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	серйозна	немає	У 12 когортах пацієнтів (n=135), які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, об'єднана оцінка втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження становила 3,4% (95% ДІ: 0,5% — 19,0%). У 12 когортах пацієнтів (n=439), які отримували відкладене лікування ВГС, оцінка становила 10,3% (95% ДІ: 5,2% — 19,2%). Серед 8 когорт, включених у порівняльний аналіз вище, об'єднані пропорції становили 6,2% (95% ДІ: 2,8% — 12,5%) та 16,6% (95% ДІ: 10,1% — 25,3%) у групах одночасного та відкладеного лікування відповідно.			⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Побічні реакції (окремі когорти)											
18	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	серйозна	немає	У 8 когортах пацієнтів (n=123), які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, об'єднана оцінка побічних реакцій становила 3,6% (95% ДІ: 0,0% — 80,6%). У 10 когортах пацієнтів (n=428), які отримували відкладене лікування ВГС, оцінка становила 48,5% (95% ДІ: 17,0% — 81,2%). Серед 4 когорт, включених у порівняльний аналіз вище, об'єднані пропорції становили 57,4% (95% ДІ: 12,5% — 87,4%) та 65,8% (95% ДІ: 33,4% — 89,1%) у групах одночасного та відкладеного лікування відповідно.			⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Побічні реакції з боку печінки (як підмножина побічних реакцій) (окремі когорти)											
18	спостережні дослідження	дуже серйозна	не серйозна	не серйозна	серйозна	немає	У 8 когортах пацієнтів (n=123), які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, об'єднана оцінка побічних реакцій з боку печінки як підмножини у тих, у кого спостерігалися побічні реакції, становила 4,5% (95% ДІ: 0,2% — 50,5%). У 10 когортах пацієнтів (n=428), які отримували відкладене лікування ВГС, оцінка становила 23,2% (95% ДІ: 7,7% — 52,3%). Серед 4 когорт, включених у порівняльний аналіз вище, об'єднані пропорції становили 34,1% (95% ДІ: 13,2% — 60,5%) та 34,7% (95% ДІ: 19,2% — 52,4%) у групах одночасного та відкладеного лікування відповідно.			⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА

Кількість досліджень	Оцінка			вірогідності			Кількість пацієнтів		Ефект		Вірогідність	Важливість
	Дизайн дослідження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Інші міркування	Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС	Лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95% ДІ)		
					Успіх лікування	ВГС	(окремі когорти)					
11	спостережні дослідження	дуже серйозна ¹	не серйозна	не серйозна	серйозна ¹	немає	У 9 когортах пацієнтів (n=124), які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, об'єднана оцінка успіху лікування МЛС-ТБ становила 95,1% (95% ДІ: 84,3% - 98,6%). У 2 когортах пацієнтів (n=4), які отримували відкладене лікування ВГС, оцінка становила 100% (95% ДІ: 0,0% — 100%). Серед 1 когорти, включеної до порівняльного аналізу вище, об'єднані пропорції становили 75,0% (95% ДІ: 19,4% — 99,4%) та 100% (95% ДІ: 29,2% — 100%) у групах одночасного та відкладеного лікування відповідно.				⊕○○○ ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА

ДІ — довірчий інтервал; ВР — відношення ризиків

Пояснення

- Дані, отримані від дослідників (тобто когорт), які лікували принаймні одного пацієнта з МЛС-ТБ та одночасним лікуванням ВГС (тобто група втручання) і принаймні одного пацієнта з лікуванням МЛС-ТБ з відкладеним лікуванням ВГС (тобто група порівняння) були включені в порівняльний аналіз.
- Дані результатів засновані на записах або відгуках експертів з опитування експертних доказів для когорт пацієнтів, які отримують одночасне лікування МЛС-ТБ і ВГС, або відкладене лікування ВГС у своєму медичному закладі. Порівняльний аналіз для розрахунку відносних ефектів на основі цих когорт не контролює будь-які потенційні перешкоди. Ми знизили вірогідність доказів через дуже серйозний ризик систематичної похибки.
- 95% ДІ включає як невелику, але важливу користь, так і велику користь.
- Крім того, у 1/97 пацієнтів, які отримували одночасне лікування, та у 3/230 пацієнтів, які отримували відкладене лікування ВГС, спостерігався рецидив ТБ.
- 95% ДІ включає як велику користь, так і велику шкоду. Тому ми знизили вірогідність доказів через неточність.
- 95% ДІ включає як велику користь, так і велику шкоду. Тому ми знизили вірогідність доказів через неточність.
- Експерти не надали достатньо даних для розрахунку відносних ефектів, а інформація про терміни посилення лікарської стійкості та

виникнення лікарських взаємодій була відсутня.

h. Об'єднані пропорції цікавих результатів були розраховані в групах пацієнтів, які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, та окремо в групах, які отримували лікування МЛС-ТБ з відкладеним лікуванням ВГС. Пропорції окремих груп були об'єднані шляхом припасування біноміальних узагальнених лінійних змішаних моделей з логіт-зв'язком. Не слід робити висновки, порівнюючи об'єднані пропорції у двох різних групах, оскільки вони є сумішшю порівняльних і непорівняльних сценаріїв, отриманих з нерандомізованих даних, і схильні до систематичної похибки і серйозних спотворень. Цей аналіз було виконано в описових цілях.

i. Об'єднані пропорції у двох групах отримані з окремих когорт пацієнтів, які отримують одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС або лікування МЛС-ТБ лише з відкладеним лікуванням ВГС.

j. 95% ДІ навколо об'єднаних пропорцій є широкими.

РІСО 8

Запитання

Чи потрібно призначати одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС чи лікування МЛС-ТБ з відкладеним лікуванням ВГС для дорослих з коінфекцією МЛС-ТБ та ВГС?

ПОПУЛЯЦІЯ: дорослі з коінфекцією МЛС-ТБ та ВГС

ВТРУЧАННЯ: Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС

ПОРІВНЯННЯ: Лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС

ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ: Успішне лікування МЛС-ТБ; Невдача лікування МЛС-ТБ; Смерть; Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; Побічні реакції; Побічні реакції з боку печінки (як підмножина побічних реакцій); Успіх лікування ВГС; Посилення лікарської стійкості; Лікарські взаємодії; Успіх лікування МЛС-ТБ (окремі когорти); Невдача лікування МЛС-ТБ (окремі когорти); Смерть (окремі когорти); Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (окремі когорти); Побічні реакції (окремі когорти); Побічні реакції з боку печінки (як підмножина побічних реакцій) (окремі когорти); Успіх лікування ВГС (окремі когорти);

УМОВИ: Амбулаторні

ПЕРСПЕКТИВА: Клінічна рекомендація — популяційна перспектива

ПЕРЕДУМОВА: Це питання стосується ефективності та безпеки одночасного лікування МЛС-ТБ та ВГС у порівнянні з лікуванням лише МЛС-ТБ з відкладеним лікуванням ВГС у пацієнтів з коінфекцією МЛС-ТБ та гепатиту С.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ: Жоден

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Імовірно, ні ○ Імовірно, так • Так ○ Коливаються ○ Невідомо	У систематичному огляді (Olaru ID, Denkinger CM, et al., 2022) виявили загалом 106 досліджень, які повідомляють про поширеність ВГС серед хворих на ТБ. В огляді повідомляється, що «глобальна сукупна поширеність позитивності на антитіла до ВГС за всіма дослідженнями становила 10,4% (95% ДІ 8,5-12,5). Сукупна поширеність позитивності на антитіла до ВГС по регіонах ВООЗ була найвищою в Європейському регіоні — 17,5% (95% ДІ 12,2–23,5), за яким йдуть Південно-Східна Азія — 7,9% (95% ДІ 3,5–13,9), Америка — 7,5% (95% ДІ 5,2–10,1), Західно-Тихоокеанський регіон — 6,2% (95% ДІ 3,6–9,5), Східне Середземномор'я — 5,7% (95% ДІ 3,1–8,9) та Африка — 3,5% (95% ДІ 0–16,1).»	

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ) Ризик при лікуванні МЛС-ТБ із відкладеним лікуванням ВГС Різниця ризиків при одночасному лікуванні МЛС-ТБ та ВГС
Успіх лікування МЛС-ТБ ^a	327 (8 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^{b,c}	ВР 1,25 (1,07-1,46)	Досліджувана популяція 652 на 1000 на 163 більше на 1000 (від на 46 більше до на 300 більше)
Невдача лікування МЛС-ТБ	327 (8 спостережних досліджень) ^d	⊕○○○ Дуже низький ^{c,e}	ВР 0,30 (від 0,12 до 0,74)	Досліджувана популяція 39 на 1000 ^a на 27 менше на 1000 (від на 34 менше до на 10 менше)
Смерть	327 (8 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^{c,f}	ВР 0,98 (0,22-4,33)	Досліджувана популяція 117 на 1000 на 2 менше на 1000 (від на 92 менше до на 391 більше)
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження	327 (8 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^c	ВР 0,42 (від 0,24 до 0,73)	Досліджувана популяція 178 на 1000 на 103 менше на 1000 (від на 135 менше до на 48 менше)
Побічні реакції	232 (4 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^{c,g}	ВР 0,72 (0,49-1,07)	Досліджувана популяція 795 на 1000 на 223 менше на 1000 (від на 405 менше до на 56 більше)
Побічні реакції з боку печінки (як підмножина побічних реакцій)	232 (4 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^{c,g}	ВР 1,19 (0,23-6,16)	Досліджувана популяція 311 на 1000 на 59 більше на 1000 (від на 240 менше до на 1 000 більше)
Успіх лікування ВГС	7 (1 спостережне дослідження)	⊕○○○ Дуже низький ^{c,g}	ВР 0,78 (0,48-1,27)	Досліджувана популяція 1 000 на 1000 на 220 менше на 1000 (від на 520 менше до на 270 більше)
Посилення лікарської стійкості — не повідомлялося	-	-	-	--
Лікарські взаємодії — не повідомлялося	-	-	-	--

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Група з розробки настанови зазначила, що також можлива додаткова підтримка прихильності під час лікування МЛС-ТБ, щоб лікувати ВГС.

-
- a. До порівняльного аналізу були включені дані, отримані від респондентів експертного опитування, які лікували щонайменше одного пацієнта з одночасним лікуванням МЛС-ТБ та ВГС (тобто, основна група) та щонайменше одного пацієнта з МЛС-ТБ з відкладеним лікуванням ВГС (тобто, група порівняння).
 - b. 95% ДІ включає як невелику, але важливу користь, так і велику користь. Ми знизили вірогідність доказів через дуже серйозну неточність.
 - c. Дані про результати для здоров'я базуються на записах або згадках експертів з опитування експертних доказів для когорт пацієнтів, які отримували або одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, або відкладене лікування ВГС у своїх умовах медичного обслуговування. Порівняльний аналіз для розрахунку відносних ефектів на основі цих когорт не контролює будь-які потенційні перешкоди. Ми знизили вірогідність доказів через дуже серйозний ризик систематичної похибки.
 - d. Крім того, у 1/97 пацієнтів, які отримували одночасне лікування, та у 3/230 пацієнтів, які отримували відкладене лікування ВГС, спостерігався рецидив ТБ.
 - e. Ґрунтується на дуже невеликій кількості випадків і широкому 95% довірчому інтервалі, що включає важливу користь і незначну користь. Тому ми знизили рівень вірогідності доказів через серйозну неточність.
 - f. 95% ДІ включає як велику користь, так і велику шкоду. Тому ми знизили рівень вірогідності доказів через дуже серйозну неточність.
 - g. 95% ДІ включає як велику користь, так і велику шкоду. Тому ми знизили рівень вірогідності доказів через дуже серйозну неточність.
-

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ	
○ Великі ○ Помірні • Малі ○ Незначні ○ Коливаються ○ Невідомо			
Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Впевненість у доказах (GRADE)	Відносний ефект (95 % ДІ) Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ) Ризик при лікуванні МЛС-ТБ із відкладеним лікуванням ВГС Лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС Різниця ризиків при одночасному лікуванні МЛС-ТБ та ВГС
Успіх лікування МЛС-ТБ ^a	327 (8 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^{b,c}	ВР 1,25 (1,07-1,46) Досліджувана популяція 652 на 1000 на 163 більше на 1000 (від на 46 більше до на 300 більше)
Невдача лікування МЛС-ТБ	327 (8 спостережних досліджень) ^d	⊕○○○ Дуже низький ^{c,e}	ВР 0,30 (від 0,12 до 0,74) Досліджувана популяція 39 на 1000 ^a на 27 менше на 1000 (від на 34 менше до на 10 менше)
Смерть	327 (8 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^{c,f}	ВР 0,98 (0,22-4,33) Досліджувана популяція 117 на 1000 на 2 менше на 1000 (від на 92 менше до на 391 більше)
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження	327 (8 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^c	ВР 0,42 (0,24 - 0,73) Досліджувана популяція 178 на 1000 на 103 менше на 1000 (від на 135 менше до на 48 менше)
Побічні реакції	232 (4 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^{c,g}	ВР 0,72 (0,49-1,07) Досліджувана популяція 795 на 1000 на 223 менше на 1000 (від на 405 менше до на 56 більше)
Побічні реакції з боку печінки (як підмножина побічних реакцій)	232 (4 спостережних досліджень)	⊕○○○ Дуже низький ^{c,g}	ВР 1,19 (0,23-6,16) Досліджувана популяція 311 на 1000 на 59 більше на 1000 (від на 240 менше до на 1 000 більше)
Успіх лікування ВГС	7 (1 спостережне дослідження)	⊕○○○ Дуже низький ^{c,g}	ВР 0,78 (0,48-1,27) Досліджувана популяція 1 000 на 1000 на 220 менше на 1000 (від на 520 менше до на 270 більше)
Посилення лікарської стійкості — не повідомлялося	-	-	-
Лікарські взаємодії — не повідомлялося	-	-	-

- a. До порівняльного аналізу були включені дані, отримані від респондентів експертного опитування, які лікували щонайменше одного пацієнта з одночасним лікуванням МЛС-ТБ та ВГС (тобто, основна група) та щонайменше одного пацієнта з МЛС-ТБ з відкладеним лікуванням ВГС (тобто, група порівняння).
- b. 95% ДІ включає як невелику, але важливу користь, так і велику користь. Ми знизили вірогідність доказів через дуже серйозну неточність.
- c. Дані про результати для здоров'я базуються на записах або згадках експертів з опитування експертних доказів для когорт пацієнтів, які отримували або одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, або відкладене лікування ВГС у своїх умовах медичного обслуговування. Порівняльний аналіз для розрахунку відносних ефектів на основі цих когорт не контролює будь-які потенційні перешкоди. Ми знизили вірогідність доказів через дуже серйозний ризик систематичної похибки.
- d. Крім того, у 1/97 пацієнтів, які отримували одночасне лікування, та у 3/230 пацієнтів, які отримували відкладене лікування ВГС, спостерігався рецидив ТБ.
- e. Ґрунтується на дуже невеликій кількості випадків і широкому 95% довірчому інтервалі, що включає важливу користь і незначну користь. Тому ми знизили рівень вірогідності доказів через серйозну неточність.
- f. 95% ДІ включає як велику користь, так і велику шкоду. Тому ми знизили рівень вірогідності доказів через дуже серйозну неточність.
- g. 95% ДІ включає як велику користь, так і велику шкоду. Тому ми знизили рівень вірогідності доказів через дуже серйозну неточність.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
• Дуже низька ○ Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Загальна вірогідність доказів дуже низька, розрахункові оцінки ефектів засновані на даних на основі пригадування або записів, отриманих з опитування експертних доказів, з дуже серйозним ризиком систематичної похибки через потенційне спотворення, систематичну похибку відбору та систематичну похибку пригадування (тобто оцінки результатів), а також неточності в оцінках ефектів для більших.	

Цінність

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
	Пошук доказів не проводили.	
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність • Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності		

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Імовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню • Імовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливається ○ Невідомо		Група з розробки настанови обговорила суттєве зниження втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження порівняно з можливим впливом на успіх лікування ВГС. Група підкреслила прогалину в знаннях про результати лікування ВГС.

Необхідні ресурси

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі витрати ○ Помірні витрати • Незначні витрати та економія ○ Помірна економія ○ Велика економія ○ Коливається ○ Невідомо	Результати опитування експертних доказів: З 18 респондентів опитування експертних доказів 39% (n=7) вказали, що одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС тягне за собою додаткові витрати, 11% (n=2) зазначили, що не було жодних наслідків для витрат, а 28% (n=5) не знали про які-небудь наслідки для витрат. Експерти зазначили, що лікування МЛС-ТБ надається пацієнтам безплатно, тоді як лікування ВГС часто не покривається. Було зазначено, що загальні витрати не змінюються, якщо лікування ВГС проводиться одночасно чи послідовно. Крім того, один експерт зазначив: «Моя головна проблема — це спосіб лікування ВГС та ціна пероральних противірусних препаратів. Ми зазвичай уникаємо лікування ВГС на основі IFN-γ у пацієнтів з активною формою ТБ, тим самим відкладаючи лікування ВГС. Що стосується пероральних препаратів проти ВГС, якщо вони не покриваються національним медичним страхуванням, нам доведеться використовувати генерики, щоб знизити фінансовий тягар для пацієнтів.»	

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Дуже низька
- Низька
- Помірна
- Висока
- Немає включених досліджень

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанням чи порівнянню?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Сприяє порівнянню ○ Імовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанням, ні порівнянню • Імовірно, сприяє втручанням ○ Сприяє втручанням ○ Коливається ○ Немає включених досліджень
- Результати опитування експертних доказів:
Із 18 респондентів опитування експертних доказів:
 - 5,5% (n=1) зазначили, що економічна ефективність сприяє лікуванню лише МЛС-ТБ із відтермінуванням лікування ВГС
 - 11% (n=2) відзначили, що економічна ефективність, ймовірно, сприяє лікуванню лише МЛС-ТБ із відтермінуванням лікування ВГС
 - 22% (n=4) відзначили, що економічна ефективність, ймовірно, сприяє одночасному лікуванню ВГС та МЛС-ТБ
 - 50% (n=9) відзначили, що економічна ефективність сприяє одночасному лікуванню ВГС та МЛС-ТБ
 - 11% (n=2) вказали, що вони не знають про економічну ефективність

Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Менший
- Ймовірно, менший
- Ймовірно, немає впливу
- Ймовірно, більший
- Більший
- Коливаються
- Невідомо

Результати опитування експертних доказів:

Із 18 респондентів опитування експертних доказів:

- 5,5% (n=1) зазначили, що рівність у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, зменшиться при одночасному лікуванні ВГС та МЛС-ТБ
- 5,5% (n=1) зазначили, що рівність у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, не постраждає при одночасному лікуванні ВГС та МЛС-ТБ
- 16% (n=3) зазначили, що рівність у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, збільшиться при одночасному лікуванні ВГС та МЛС-ТБ
- 44% (n=8) зазначили, що рівність у питаннях охорони здоров'я збільшиться при одночасному лікуванні ВГС та МЛС-ТБ

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Ні
- Ймовірно, ні
- Ймовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Результати опитування експертних доказів:

З 18 респондентів, які взяли участь в опитуванні експертів, 50% (n=9) зазначили, що одночасне лікування ВГС та МЛС-ТБ було б прийнятним для ключових зацікавлених сторін, 33% (n=6) зазначили, що це, ймовірно, було б прийнятним, а 16% (n=3) зазначили, що вони не знають про прийнятність цього підходу. Крім того, один експерт зазначив: «Через труднощі з доступом до лікування ВГС лише окремі пацієнти з МЛС-ТБ отримують одночасне лікування ВГС. Вибір більше ґрунтується на побоюваннях гепатотоксичності, пов'язаної з МЛС-ТБ, ніж на міркуваннях підгрупи».

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Ні
- Ймовірно, ні
- Ймовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Результати опитування експертних доказів:

Із 18 респондентів опитування експертних доказів:

- 11% (n=2) зазначили, що одночасне лікування ВГС та МЛС-ТБ було б непридатним
- 5,5% (n=1) відзначили, що спільне застосування лікування ВГС та МЛС-ТБ було б, ймовірно, непридатним
- 27% (n=5) відзначили, що спільне застосування лікування ВГС та МЛС-ТБ було б, ймовірно, придатним
- 50% (n=9) відзначили, що спільне застосування лікування ВГС та МЛС-ТБ було б непридатним
- 5,5% (n=1) зазначили, що вони не знають про придатність.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малий	Помірний	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Великі	Помірні	Малі	Незначні		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ ЦІННІСТЬ	Дуже низька Важлива невірогідність чи варіабельність	Низька Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	Помірний Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності	Висока Немає важливої невірогідності чи варіабельності			Немає включених досліджень
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	Низька	Помірний	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Настійна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Настійна рекомендація за втручання
0	0	0	•	0

Висновки

Рекомендація

У пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБ та коінфекцією ВГС ВООЗ пропонує одночасне лікування ВГС та ТБ замість відтермінування лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ. У пацієнтів з МЛС-ТБ та коінфекцією ВГС ВООЗ пропонує одночасне лікування ВГС та МЛС-ТБ замість відтермінування лікування ВГС до завершення лікування МЛС-ТБ (дуже низька вірогідність доказів).

Коментар:

1. Ця рекомендація стосується людей з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ та ВГС.
2. На початку лікування слід враховувати потенційні лікарські взаємодії (ЛВ) та інші супутні захворювання.

Обґрунтування

Група з розробки настанови дійшла висновку, що баланс ефектів, ймовірно, сприяє одночасному лікуванню МЛС-ТБ і ВГС для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, коінфікованих ВГС, незважаючи на дуже низьку вірогідність доказів для критичних результатів, враховуючи ризик систематичної похибки наявних експертних оцінок, а також неточність розрахункових оцінок ефекту. Група з розробки настанови дійшла висновку, що, ймовірно, немає важливої варіабельності або невизначеності в тому, як пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, коінфіковані ВГС, будуть оцінювати результати, пов'язані з лікуванням МЛС-ТБ і ВГС, і дійшла висновку, що варіант одночасного лікування буде прийнятним. Група з розробки настанови також зазначила, що варіант одночасного лікування передбачав би економічну ефективність, коли обидва лікування починалися разом, без відтермінування лікування ВГС. Враховуючи ці міркування, група з розробки настанови випустила умовну рекомендацію, що пропонує одночасне лікування як МЛС-ТБ, так і ВГС замість відтермінування лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ.

Міркування щодо підгруп

Незважаючи на визнання обмежень даних та дуже низьку визначеність доказів, група з розробки настанови вважала, що екстраполяція на ширші групи пацієнтів, включаючи дітей, виправдана, особливо щодо потенційних переваг одночасного лікування обох захворювань. Однак відсутність даних щодо конкретних підгруп (наприклад, вагітні жінки, ЛЖВ, діти раннього віку та пацієнти з цирозом печінки) потребує обережності при екстраполяції результатів на всіх пацієнтів.

Група з розробки настанови вирішила, чи можна застосувати конкретні результати до людей, які живуть з ВІЛ, із застереженнями, що впливають з відсутності конкретних даних щодо підгруп пацієнтів, таких як люди похилого віку, люди з супутніми захворюваннями та інші фактори, які ми не змогли отримати за допомогою опитування експертних доказів. Група з розробки настанови підкреслила відсутність всебічних даних щодо цих підгруп та наголосила на необхідності підходити до таких екстраполяцій з обережністю.

Міркування щодо впровадження

Група з розробки настанови зазначила, що клініцисти повинні ініціювати одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС відповідно до знань та міркувань щодо лікарських взаємодій та супутніх захворювань пацієнтів.

Група підкреслила, що при впровадженні рекомендації тип доказів та дуже низька вірогідність, на яких ґрунтується рекомендація, мають бути прозорими та чітко повідомлені у процесі прийняття рішень з пацієнтами.

Нарешті, при розгляді впровадження рекомендації, було наголошено, що недоступність лікування ВГС не повинна бути причиною відкладення МЛС-ТБ.

Моніторинг та оцінювання

Пацієнти, які отримують одночасне лікування ВГС та МЛС-ТБ, вимагають пильного моніторингу протягом усього лікування з використанням графіків відповідних клінічних та лабораторних досліджень. Це включає моніторинг гепатотоксичності.

Група з розробки настанови визнала наслідки для безпеки коротших цілковито пероральних схем лікування МЛС-ТБ, зокрема підвищений ризик гепатотоксичності, пов'язаний з одночасним застосуванням коротших схем, що включають бедаквілін. Однак оскільки бедаквілін залишається ключовим компонентом усіх схем лікування МЛС-ТБ, його виключення значно знижує користь для пацієнтів.

Одночасне використання противірусних препаратів прямої дії (ПППД) з протитуберкульозними препаратами, що використовуються для лікування МЛС-ТБ, зазвичай добре переноситься. Дані про взаємодію деклатасвіру (DCV), ледіпасвіру (LDV) та софосбувіру (SOF) з протитуберкульозними препаратами другого ряду дуже обмежені. Теоретично, етіонамід/протіонамід та клофазимін можуть взаємодіяти з деклатасвіром (DCV), оскільки обидва препарати є інгібіторами CYP3A4 *in vitro*. Проте клінічна значущість цього висновку не відома.

Пріоритети досліджень

Група з розробки настанови окреслила кілька пріоритетів досліджень:

- Проведення високоякісних спостережних досліджень.
- Створення глобального та повного набору даних з метою оцінки ефективності сучасних схем лікування ВГС в дітей віком раннього віку.
- Розробка індивідуальних підходів до одночасного лікування ВГС та МЛС-ТБ для груп високого ризику, включаючи споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), дітей, вагітних жінок та людей, які живуть із ВІЛ (ЛЖВ).
- Збір комплексних даних про лікарські взаємодії (ЛВ) для кращого розуміння потенційних взаємодій між препаратами для лікування ВГС та бедаквіліном; найважливіший компонент схеми лікування МЛС-ТБ.
- Визначення оптимального підходу до лікування, що дозволяє одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, уточнення комбінацій, дозувань та тривалості лікування для забезпечення як ефективності, так і безпеки.
- Крім того, необхідно виявити бар'єри, які спричиняють затримки в лікуванні ВГС.

РІСО 2.1–2.3 (Короткий виклад EtD з повними примітками щодо висновків)

Запитання

Чи потрібно використовувати 9-місячні схеми BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ замість нині рекомендованих BOO3 триваліших схем для пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)
ВТРУЧАННЯ:	9-місячні схеми BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ
ПОРІВНЯННЯ:	нині рекомендовані BOO3 триваліші схеми
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Стійкий успіх лікування; Невдача та рецидив; Смерть; Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; Побічні реакції; Посилення (набуття) лікарської стійкості;
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація — популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Ця структура доказів для прийняття рішень розглядає ефективність та безпеку 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, клофазиміну та лінезоліду, й 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, фторхінолону (левофлоксацину) та піразинаміду (BLLfxCZ), а також 9-місячної схеми, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, фторхінолону (левофлоксацину) та піразинаміду (BDLLfxZ), порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB BOO3 застосовувала політику BOO3 щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: - Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Muhwa Chakaya, Gopalan Narendran, Daniela Cirillo, Charles Daley, Gerry Davies, Elmira Gurbanova, Anneke Hesseling, Christoph Lange, Ashna Ashesh, Kim Cuong Nguyen, Andrew Vernon, Mahshid Nasehi, Graeme Meintjes, Erlina Burhan, Raymond Byaruhanga, Wenhong Zhang Зазначених нижче членів ГРН було відсторонено від прийняття рішень щодо цієї рекомендації: - Жоден

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬЦІ ДОКАЗИ

- Ні
- Імовірно, ні
- Імовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Дуже низька
- Низька
- Помірна
- Висока
- Немає включених досліджень

Цінність

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Важлива невірогідність чи варіабельність
- Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність
- Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності
- Немає важливої невірогідності чи варіабельності

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Сприяє порівнянню
- Імовірно, сприяє порівнянню
- Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню
- Імовірно, сприяє втручанню
- Сприяє втручанню
- Коливається
- Невідомо

Необхідні ресурси

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Великі витрати
- Помірні витрати
- Незначні витрати та економія
- Помірна економія
- Велика економія
- Коливаються
- Невідомо

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Дуже низька
- Низька
- Помірна
- Висока
- Немає включених досліджень

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанням чи порівнянню?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Сприяє порівнянню
- Імовірно, сприяє порівнянню
- Не сприяє ні втручанням, ні порівнянню
- Імовірно, сприяє втручанням
- Сприяє втручанням
- Коливається
- Немає включених досліджень

Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Менший
- Імовірно, менший
- Імовірно, немає впливу
- Імовірно, більший
- Більший
- Коливаються
- Невідомо

Прийнятність

Чи прийняте втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Ні
- Імовірно, ні
- Імовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?
РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Ні
- Ймовірно, ні
- Ймовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малий	Помірний	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірні	Великі		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ ЦІННІСТЬ	Дуже низька Важлива невірогідність чи варіабельність	Низька Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	Помірний Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності	Висока Немає важливої невірогідності чи варіабельності			Немає включених досліджень
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Дуже низька	Низька	Помірний	Висока			Немає включених досліджень
	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ПРИЙНЯТНІСТЬ	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Настійна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Настійна рекомендація за втручання
0	0	0	•	0

Висновки

Рекомендація

ВООЗ пропонує використовувати 9-місячні цілковито пероральні схеми (BLMZ, BLLfxCZ and BDLLfxZ), а не нині рекомендовані триваліші (>18 місяців) схеми, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем пропонується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ замість BDLLfxZ.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

- Рекомендовані модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном і деламанідом.
- Ця рекомендація застосовується до:
 - людей з МЛС/Риф-ТБ та тих, у кого виключено стійкість до фторхінолонів.
 - людей з діагностованим ТБ легень, у тому числі дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.
 - людей із запущеною ТБ-хворобою та всіма формами позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганным ураження.
 - людей з МЛС/Риф-ТБ та менш ніж 1-місячним попереднім застосуванням будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (крім піразинамиду та фторхінолонів). У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати одну з цих схем, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
 - дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

1. Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (BLMZ), порівняно з нині рекомендованою ВООЗ тривалішою схемою лікування в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ВООЗ пропонує використовувати схему BLMZ замість нині рекомендованих триваліших (>18 місяців) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких було виключено стійкість до фторхінолонів.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

2. Рекомендовані модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном і деламанідом.

3. Ця рекомендація застосовується до:

- a. людей з МЛС/Риф-ТБ та тих, у кого виключено стійкість до фторхінолонів.
- b. людей з діагнованим ТБ легень, у тому числі дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.
- c. людей із запущеною ТБ-хворобою та всіма формами позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганичним ураженням.
- d. людей з МЛС/Риф-ТБ та менш ніж 1-місячним попереднім застосуванням будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (крім піразинаміду та фторхінолонів). У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати одну з цих схем, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
- e. дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

4. Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (BLLfxCZ), порівняно з нині рекомендованою ВООЗ тривалішою схемою в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ВООЗ пропонує використовувати схему BLLfxCZ замість нині рекомендованих триваліших (>18 місяців) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких було виключено стійкість до фторхінолонів.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

1. Рекомендовані модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном і деламанідом.

2. Ця рекомендація застосовується до:

- a. людей з МЛС/Риф-ТБ та тих, у кого виключено стійкість до фторхінолонів.
- b. людей з діагнованим ТБ легень, у тому числі дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.
- c. людей із запущеною ТБ-хворобою та всіма формами позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганичним ураженням.
- d. людей з МЛС/Риф-ТБ та менш ніж 1-місячним попереднім застосуванням будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (крім піразинаміду та фторхінолонів). У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати одну з цих схем, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
- e. дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

3. Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлораксацину та піразинаміду (BDLLfxZ), порівняно з нині рекомендованою ВООЗ тривалішою схемою в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ВООЗ пропонує використовувати 9-місячні цілковито пероральні схеми BDLLfxZ замість нині рекомендованих триваліших (>18 місяців) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключено стійкість до фторхінолонів.

(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)

Примітки

1. Рекомендовані модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлораксацином/моксифлораксацином, клофазиміном і деламанідом.

2. Ця рекомендація застосовується до:

- a. людей з МЛС/Риф-ТБ та тих, у кого виключено стійкість до фторхінолонів.
- b. людей з діагностованим ТБ легень, у тому числі дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.
- c. людей із запущеною ТБ-хворобою та всіма формами позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганним ураженням.
- d. людей з МЛС/Риф-ТБ та менш ніж 1-місячним попереднім застосуванням будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (крім піразинаміду та фторхінолонів). У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати одну з цих схем, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
- e. дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Обґрунтування

ГРН випустила умовні рекомендації, що пропонують використовувати ці 9-місячні схеми (BLMZ, BLLfxCZ, BDLLfxZ) замість триваліших режимів, що рекомендуються в даний час, заснованих на дуже низькій впевненості в доказах (через неточність в оцінках ефекту). Баланс ефектів, ймовірно, сприяв втручанню для кожного з 9-місячних режимів (помірна користь та незначна шкода для BLMZ; помірна користь та невелика шкода для BLLfxCZ; невелика користь та незначна шкода для BDLLfxZ). ГРН вирішила, що буде отримано економію витрат при використанні схем BLMZ і BLLfxCZ, і що ресурси, необхідні для схеми BDLLfxZ, будуть відрізнятися залежно від регіонів через включення дорожчого препарату деламаніду.

ГРН також наголосила на важливості нижчого навантаження на прийом таблеток при 9-місячних схемах і дійшла висновку, що, ймовірно, не буде невизначеності щодо цінностей пацієнтів, зокрема щодо результатів, пов'язаних з коротшою тривалістю схеми.

Діти та підлітки

Діти та підлітки (віком 0-14 років) не були включені в дослідження endTB; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи був неможливий. Десять учасників віком 15-18 років були включені в експериментальні групи (2 — схема BLMZ, 3 — схема BLLfxCZ і 5 — схема BDLLfxZ). Проте всі ліки у схемах використовувалися у дітей і мають добре документовані профілі безпеки та ефективності та достатні дані ФК/ФД. ГРН вирішила, що доцільно екстраполювати дані щодо ефективності у дорослих, отримані в ході дослідження endTB, на дітей та підлітків.

Як і для дорослих, схема BLMZ є бажанішою модифікованою 9-місячною схемою для дітей, де її низька кількість таблеток, що приймаються, та наявність зручних для дітей лікарських форм дає додаткові переваги. Коли ці формули недоступні, в операційному керівництві наводяться практичні рекомендації щодо коригування формул для дорослих для дітей, щоб гарантувати, що відсутність формул, призначених спеціально для дітей, не завадить лікуванню.

Люди, які живуть з ВІЛ

У дослідження включали ЛЖВ незалежно від їхнього імунологічного статусу. ВІЛ було діагностовано у 98 (14,1%) осіб, включених у дослідження endTB, з них 15 — у групі BLMZ, 14 — у групі BLLfxCZ, 17 — у групі BDLLfxZ та 19 — у контрольній групі. За умови проведення супресивної антиретровірусної терапії слід очікувати подібної ефективності (стратифікований аналіз значною мірою підтвердив це).

Вагітні жінки та жінки, що годують груддю

У дослідженні endTB не було отримано даних щодо застосування рекомендованих схем лікування у вагітних та жінок, які годують груддю. Інші дослідження підтверджують, що лікування МЛС/РиФ-ТБ під час вагітності можна проводити з обережністю щодо препаратів, які застосовуються в схемах BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ (65, 66). Ретельний моніторинг та систематичний збір даних у вагітних, які годують груддю та післяпологових пацієнток нададуть цінну інформацію про результати лікування, тим самим сприяючи безпечнішому, що ґрунтується на доказах догляду за вагітними жінками з МЛС/РИФ-ТБ.

Позалегеневий ТБ

У дослідження endTB включали учасників з позалегеневим ТБ, якщо у них також був ТБ легень; для учасників з позалегеневим ТБ не було можливості провести окремий аналіз. Однак ГРН вважає, що екстраполяція на позалегеневий ТБ та інші форми ТБ є виправданою, за винятком випадків, коли йдеться про тяжкі форми ТБ, які можуть вимагати особливих заходів та рішень щодо лікування, зокрема, ТБ із залученням ЦНС, кістково-суглобові та дисеміновані форми ТБ. Таким чином, рекомендації щодо схем BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ стосуються пацієнтів з легеневим ТБ та всіма формами позалегеневого ТБ, окрім ТБ з ураженням ЦНС, а також кістково-суглобових та дисемінованих форм ТБ.

Інші міркування

У дослідженні endTB оцінювали кілька інших груп пацієнтів. У дослідження не включали пацієнтів з анемією, некоригованими порушеннями електролітного балансу, порушеннями функцій нирок, печінки, рівнем АСТ, АЛТ або загального білірубіну, що принаймні втричі перевищує верхню межу норми, з факторами серцевого ризику, з QTcF понад 450 мс та іншими результатами 4-го ступеня тяжкості. Ці групи пацієнтів можуть продовжувати отримувати схеми лікування, якщо лікуючий лікар вважає це найкращим варіантом, незважаючи на ці можливі протипоказання.

Учасники з цукровим діабетом, незалежно від рівня HbA1c, можуть бути включені в дослідження. Експертна група не знайшла доказів, які б свідчили про інші висновки для цієї групи порівняно із загальними рекомендаціями.

Відбір пацієнтів

Відповідність критеріям для застосування трьох модифікованих 9-місячних схем описано в примітках до Рекомендації 2.2. Схеми розглядаються для лікування пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБ, у яких була виключена стійкість до FQ, і яким не може бути запропонований жоден із двох рекомендованих 6-місячних схем (див. Зведене операційне керівництво).

Ці схеми підходять для пацієнтів з ТБ легень або всіма формами позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобової системи або дисемінованих форм ТБ з поліорганным ураженням.

До участі можуть бути залучені учасники будь-якого віку, включаючи дітей та підлітків або ЛЖВ (незалежно від кількості CD4), з діабетом (незалежно від рівня A1c), розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, та психічними захворюваннями.

Особи з МЛС/Риф-ТБ, які мали менше 1 місяця попереднього контакту з будь-яким з препаратів, що входять до складу схеми (окрім PZA, де допускається попередній контакт; та хінолонів, де стійкість повинна бути виключена), відповідають критеріям для отримання лікування за цими схемами. Крім того, до програми лікування можуть бути включені діти та підлітки, які не мають бактеріологічного підтвердження ТБ або визначеної стійкості МБТ, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ, виходячи з клінічних ознак і симптомів ТБ та історії контакту з пацієнтом з підтвердженим діагнозом МЛС/Риф-ТБ.

Тестування медикаментозної чутливості

Рекомендований ВООЗ швидкий молекулярний тест для підтвердження чутливості до FQ слід проводити перед початком лікування за модифікованими 9-місячними схемами. В ситуаціях, коли можна провести ТМЧ до інших препаратів, що входять до складу схеми, і підтверджено стійкість до будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (окрім PZA, який обговорюється окремо нижче), такі схеми не слід застосовувати.

Дані дослідження endTB свідчать про зниження ефективності серед пацієнтів зі стійкістю до PZA. Однак найкращі оцінки свідчать про вищі показники успіху, ніж при застосуванні триваліших схем лікування, навіть у випадках стійкості до PZA. Тому ГРН припустила, що PZA можна виключити з модифікованих 9-місячних схем, якщо стійкість до PZA надійно підтверджена або є AES, пов'язані з PZA. Однак у разі відміни PZA решту схеми лікування слід продовжувати відповідно до рекомендацій. В ситуаціях, коли ТМЧ до PZA не є широкодоступним, слід застосовувати PZA, якщо немає пов'язаних з PZA.

Побічні реакції та лікарські взаємодії

Для пацієнтів, які отримують лікування за модифікованими 9-місячними схемами, важливо здійснювати активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів для ретельного моніторингу та адекватного лікування ПР та запобігання ускладненням від лікарських взаємодій.

Важливою ПР у пацієнтів, які застосовують модифіковані 9-місячні схеми лікування, є гепатотоксичність у зв'язку з PZA. У дослідженні endTB скринінг на підвищення рівня печінкових ферментів проводився щомісяця протягом лікування, незалежно від наявності симптомів. Підвищення рівня печінкових ферментів, із супутніми симптомами або без них, часто спостерігалось під час лікування. Гепатотоксичність 3 ступеня визначалася у дослідженні як підвищення рівня АЛТ (SGPT) або АСТ (SGOT), більше ніж у п'ять разів, але менше або рівне 10-кратному перевищенню верхньої межі норми. Зокрема, транзиторна гепатотоксичність 3 або вищого ступеня спостерігалася у 18% пацієнтів у групі BLMZ, 16% у групі BLLfxCZ та 8,7% у групі BDLLfxZ у вибірці для аналізу безпеки в дослідженні endTB. Неточність цих оцінок означала, що неможливо було зробити чіткі висновки про відмінності між схемами лікування. Під час дослідження було рекомендовано призупинити застосування PZA у разі, якщо рівень печінкових ферментів у п'ять разів перевищував верхню межу норми (5×BMH). Лікування препаратом PZA було назавжди припинено в середньому у 17% пацієнтів, без суттєвих відмінностей між трьома схемами лікування. Більшість пацієнтів, які отримували модифіковані 9-місячні схеми, отримували 39 тижнів PZA, а пацієнти, які назавжди припинили прийом PZA, отримували препарат протягом 85-112 днів, знову ж таки з мінімальною різницею між схемами.

Склад схеми, дозування препаратів, що входять до неї, і кратність

Короткі назви схем з однолітерними абrevіатурами препаратів, трилітерні абrevіатури та склад модифікованих 9-місячних схем наведені в таблиці 2.10. Всі модифіковані 9-місячні схеми включають бедаквілін, лінезолід, піразинамід і фторхінолон як основні препарати, а також один або два інші додаткові препарати.

Дозування лінезоліду та бедаквіліну в цих схемах дещо відрізняється від стандартного дозування, що застосовується в інших схемах лікування:

- у дослідженні учасники отримували лінезолід у дозі 600 мг один раз на добу протягом 16 тижнів, а потім були рандомізовані для отримання зменшеної дози 300 мг один раз на добу або 600 мг тричі на тиждень до кінця лікування, результати виявилися подібними для обох варіантів;
- бедаквілін приймали у дозі 400 мг на добу протягом перших 2 тижнів, а потім по 200 мг тричі на тиждень протягом повного 9-місячного періоду.

Можна використовувати обидва варіанти стратегії дозування лінезоліду. Альтернативне щоденне дозування бедаквіліну не використовувалося в модифікованих 9-місячних схемах; однак воно вважається еквівалентним варіантом, який може спростити лікування для пацієнта, оскільки вимагає приймання однакової кількості таблеток щодня, спрощуючи графік дозування. Дозування інших препаратів у модифікованій 9-місячній схемі відповідає стандартизованому дозуванню препаратів на основі маси тіла, що використовуються у схемах лікування МЛС/Риф-ТБ, для дорослих та дітей

Тривалість схеми, продовження та відміна

Загалом, окремі препарати у модифікованих 9-місячних схемах застосовуються протягом повного 9-місячного періоду. Усі три схеми випробувань endTB було припинено на 9-му місяці без можливості продовження терміну.

За відсутності клінічної або бактеріологічної відповіді (наприклад, посів залишається позитивним або знову стає позитивним на 4-му місяці або пізніше) слід провести обстеження на наявність недиагностованої або набутої лікарської стійкості.

Пропущені дози та перерви в лікуванні

Заповнення пропущених доз відповідає звичайній практиці лікування туберкульозу, коли накопичена перерва у всіх ліках у схемі перевищує 7 днів, але менше місяця.

Догляд та підтримка

Введення препаратів у поєднанні з підтримкою пацієнтів може підвищити прихильність до терапії та забезпечити оптимальну ефективність препарату та безпеку пацієнтів, які отримують лікування. Заходи щодо підтримки прихильності пацієнтів (наприклад, полегшення відвідування пацієнтів до закладів охорони здоров'я чи домашні візити медичним персоналом або використання цифрових технологій для щоденного спілкування) можуть бути важливими для утримання пацієнтів на лікуванні, навіть якщо схема лікування порівняно коротка. Рекомендації ВООЗ щодо догляду та підтримки обговорюються в розділі 3.

Моніторинг та оцінювання

Пацієнти, які отримують 9-місячні схеми лікування, повинні знаходитися під наглядом під час лікування з використанням відповідних графіків клінічних та лабораторних досліджень, які були успішно застосовані у випробуваннях та попередніх дослідженнях коротших схем у польових умовах та програмних умовах у ПАР.

Бактеріологічний статус пацієнта повинен бути відомий до початку лікування з підтвердженням МЛС/Риф-ТБ та чутливості до FQ. ГРН наголосила на необхідності зміцнення та розширення доступу до ТМЧ до FQ та проведення нагляду за виникаючою лікарською стійкістю, включаючи бедаквілін та всі препарати другого ряду, у коротшій схемі, для яких доступні надійні ТМЧ.

Проведення РОГК на вихідному рівні та в кінці лікування може допомогти в оцінці відповіді на лікування, яку слід контролювати за допомогою щомісячної мікроскопії мазка мокротиння та посіву (в ідеалі з тією ж частотою). Якщо можливо, також важливо спостерігати за пацієнтами за 12 місяців після завершення лікування щодо можливого рецидиву, зокрема з посівом мокротиння та мазком.

Ґрунтуючись на вказівках у сучасній літературі та колективному досвіді, ГРН рекомендувала таке щодо моніторингу та оцінки безпеки та ефективності 9-місячних схем:

- впровадження цих схем вимагає використання рутинного ТМЧ до FQ як для відбору пацієнтів, такі і для моніторингу набуття стійкості (слід розглянути збір штамів для секвенування);
- системи aDSM повинні бути функціональними для проведення суворого активного моніторингу ПР та своєчасного виявлення, лікування та повідомлення про передбачувану або підтверджену токсичність препаратів; і
- доступ до надійного ТМЧ до бедаквіліну та лінезоліду необхідний для розслідування причин відсутності бактеріологічного та клінічного покращення після 4 місяців лікування — в ідеальній ситуації ТМЧ для всіх препаратів другого ряду, що використовуються у 9-місячних схемах, має бути доступним.

Належну практикою є оцінка пацієнтів на наявність симптомів та ознак захворювання печінки (наприклад, підвищена втомлюваність, анорексія, нудота, жовтяниця, темна сеча, болючість печінки та гепатомегалія); та проведення лабораторних аналізів, таких як АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза та білірубін, а також анемія (наприклад, підвищена втомлюваність або задишка, що посилюється), загальний аналіз крові та периферична або оптична нейропатія. Частіший моніторинг показників гепатотоксичності настійно рекомендується при використанні всіх 9-місячних схем. При виявленні подовження QTc рекомендується перевірити та, якщо є відхилення від норми, відкоригувати рівень калію, кальцію та магнію в сироватці крові. Лікарям також рекомендується отримати ЕКГ перед початком лікування. Запропонований графік моніторингу наведено у Зведеному операційному керівництві ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд. (7).

Пріоритети досліджень

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- роль стійкості до PZA та вимоги до його використання в схемах;
- інформація про стійкість до бедаквіліну в країнах, отримана в ході наглядових досліджень;
- ефект схем у пацієнтів із діабетом;
- дослідження прийнятності схем; та
- для схеми 9BDLLFxZ — дослідження щодо підтримки пацієнтів та прихильності до деламаніду.

PICO 2.4–2.5 (Резюме EtD з повними примітками щодо висновків)

Запитання

Чи потрібно використовувати 9-місячні схеми DCLLfxZ та DCMZ замість нині рекомендованих триваліших схем BOOЗ для пацієнтів із Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

ПОПУЛЯЦІЯ: пацієнти з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)

ВТРУЧАННЯ: 9-місячні схеми DCLLfxZ та DCMZ

ПОРІВНЯННЯ: нині рекомендовані BOOЗ триваліші схеми

ОСНОВНІ
РЕЗУЛЬТАТИ:

УМОВИ: Амбулаторні

ПЕРСПЕКТИВ

А:

ПЕРЕДУМОВА:

КОНФЛІКТ
ІНТЕРЕСІВ:

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Ні
- Імовірно, ні
- Імовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Незначні
- Малі
- Помірні
- Великі
- Коливаються
- Невідомо

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Дуже низька
 - Низька
 - Помірна
 - Висока
 - Немає
- включених досліджень

Цінність

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Важлива
- невірогідність чи варіабельність
- Ймовірно, важлива
- невірогідність чи варіабельність
- Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності
 - Немає важливої невірогідності чи варіабельності

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Сприяє порівнянню
- Імовірно, сприяє порівнянню
- Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню
- Імовірно, сприяє втручанню
- Сприяє втручанню
- Коливається
- Невідомо

Необхідні ресурси

Наскільки високі вимоги до ресурсів (витрати)?

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

РІШЕННЯ

- Великі витрати
- Помірні витрати
- Незначні витрати та економія
- Помірна економія
- Велика економія
- Коливаються
- Невідомо

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Дуже низька
- Низька
- Помірна
- Висока
- Немає включених досліджень

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанням чи порівнянням?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Сприяє порівнянням
- Імовірно, сприяє порівнянням
- Не сприяє ні втручанням, ні порівнянням
- Імовірно, сприяє втручанням
- Сприяє втручанням
- Коливається
- Немає включених досліджень

Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Менший
- Імовірно, менший
- Імовірно, немає впливу
- Імовірно, більший
- Більший
- Коливаються
- Невідомо

Прийнятність

Чи прийняте втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Ні
- Імовірно, ні
- Імовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

- Ні
- Ймовірно, ні
- Ймовірно, так
- Так
- Коливаються
- Невідомо

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малий	Помірний	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірні	Великі		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ ЦІННІСТЬ	Дуже низька	Низька	Помірний	Висока			Немає включених досліджень
	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	Низька	Помірний	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливається	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Настійна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Настійна рекомендація за втручання
0	•	0	0	0

Висновки

Рекомендація
ВООЗ пропонує не використовувати 9-місячні схеми DCLLfxZ або DCMZ у порівнянні з нині рекомендованими тривалішими (>18 місяців) схемами у пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБ, чутливим до фторхінолонів. (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)
Пов'язана(і) рекомендація(і)
1. Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (DCLLfxZ), замість нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)? ВООЗ не рекомендує використовувати 9-місячну схему DCLLfxZ порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами в пацієнтів з Риф-ТБ, чутливим до FQ. (Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій вірогідності ефектів) 2. Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазіміну, моксифлоксацину та піразинаміду (DCMZ), замість нині рекомендованих ВООЗ триваліших схем у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)? ВООЗ пропонує не використовувати 9-місячну схему DCMZ порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ, чутливим до FQ. (Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій вірогідності ефектів)
Обґрунтування
ГРН випустила умовні рекомендації, які пропонують не використовувати ці 9-місячні схеми (DCLLfxZ і DCMZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами, заснованими на дуже низькій вірогідності доказів (через неточність в оцінках ефекту). Баланс ефектів не на користь цих 9-схем режимів (невелика користь та помірна шкода для DCLLfxZ; помірна користь та помірна шкода для DCMZ). Основні побоювання полягають у тому, що може збільшитися частота набуття лікарської стійкості, а також невдачі лікування та рецидиву, що ґрунтуються на дуже низькій вірогідності доказів. Висока вартість деламаніду була додатковим міркуванням при наданні цієї рекомендації проти використання 9-місячних схем DCLLfxZ і DCMZ.
Міркування щодо підгруп
Н/З
Міркування щодо впровадження
Н/З
Моніторинг та оцінювання
Н/З
Пріоритети досліджень
Н/З

Порівняння BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ для обґрунтування пріоритетів

Запитання 1: Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (9BLMZ), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Запитання 2: Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BLLfxCZ), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Запитання 3: Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, делапаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BDLLfxZ), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Запитання 4: Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з делапаніду, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9DCLLfxZ), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Запитання 5: Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з делапаніду, клофазиміну, моксифлоксацину та піразинаміду (9DCMZ), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Резюме рішень

	9-місячна схема, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (9BLMZ) / нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	9-місячна схема, що складається з бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BLLfxCZ) / нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	9-місячна схема, що складається з бедаквіліну, делапаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BDLLfxZ) / нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	9-місячна схема, що складається з делапаніду, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9DCLLfxZ) / нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	9-місячна схема, що складається з делапаніду, клофазиміну, моксифлоксацину та піразинаміду (9DCMZ) / нині рекомендовані ВООЗ триваліші схеми	Важливість для ухвалення рішення
Баланс ефектів	Ймовірно, сприяє втручанню	Ймовірно, сприяє втручанню	Ймовірно, сприяє втручанню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	висока
Вірогідність доказів	Дуже низька	Дуже низька	Дуже низька	Дуже низька	Дуже низька	
Необхідні ресурси	Велика економія	Велика економія	Коливається	Коливається	Коливається	висока
Економічна ефективність	Ймовірно, сприяє втручанню	Ймовірно, сприяє втручанню	Немає включених досліджень	Ймовірно, сприяє порівнянню	Немає включених досліджень	висока
Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я	Ймовірно, більший	Ймовірно, більший	Ймовірно, більший	Ймовірно, менший	Ймовірно, менший	висока
Прийнятність	Ймовірно, так	Ймовірно, так	Ймовірно, так	Ні	Ймовірно, ні	висока
Придатність	Так	Так	Ймовірно, так	Ймовірно, так	Ймовірно, так	висока

Огляд

	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (9BLMZ)	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, клофазіміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BLLfxCZ)	9-місячна схема з використанням бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BDLLfxZ)	Важливість для ухвалення рішення	Коментар
Баланс ефектів	★ ★★ ★	★ ★ ★	★ ★ ★	висока	
Необхідні ресурси	★ ★★ ★ ★	★ ★★ ★ ★	★ ★	висока	
Економічна ефективність	★ ★★ ★	★ ★ ★	★ ★	висока	
Рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я	★ ★★ ★	★ ★★ ★	★ ★ ★	висока	
Прийнятність	★ ★★ ★	★ ★ ★	★ ★	висока	
Придатність	★ ★★ ★ ★	★ ★★ ★ ★	★ ★★ ★	висока	

Рекомендація

Сила рекомендації Умовна

ВООЗ пропонує використовувати 9-місячні цілковито пероральні схеми (BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ) замість нині рекомендованих триваліших (18-місячних) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключено стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем рекомендується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ — замість BDLLfxZ. (Умовна рекомендація, заснована на дуже низькій вірогідності ефектів)

Коментар:

- Ці 9-місячні цілковито пероральні схеми складаються з бедаквіліну у поєднанні з левофлоксацином/моксифлоксацином, лінезолідом, клофазіміном, деламанідом та піразинамідом.
- Ця рекомендація застосовується до:
 - Люди з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів;
 - Люди з діагностованим ТБ легень, включаючи дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних і жінок, що годують груддю;
 - Люди з поширеною ТБ-хворобою та всіма формами позалегенового ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового та дисемінованого ТБ з ураженням багатьох органів;
 - Пацієнтам, які в минулому менше ніж місяць приймали бедаквілін, фторхінолони, лінезолід та клофазимін; якщо тривалість застосування становить більше ніж один місяць, ці пацієнти все одно можуть отримувати цю схему, якщо стійкість до конкретних препаратів при такому лікуванні була виключена;
 - Діти (та пацієнти в інших вікових групах), які не мають бактеріологічного підтвердження ТБ або моделей стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак та симптомів ТБ у поєднанні з анамнезом контакту з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Обґрунтування	Серед рекомендованих схем пропонується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ замість BDLLfxZ. Це ранжування ґрунтується на оцінці всіх доказів та рішень, зроблених для окремих підпитань PICO 2.1, 2.2 та 2.3, та обговорення ГРН. Спочатку ГРН було запропоновано винести судження щодо кожного критерію рішення про порівняльне ранжування схем (див. розділ «Огляд» вище). Після цього ГРН було запропоновано обговорити ранжування трьох схем з урахуванням їхніх попередніх суджень та всіх доказів. Обґрунтування для ранжування можна підсумувати таким чином: Схемі BLMZ було віддано перевагу перед схемами BLLfxCZ і BDLLfxZ - Схемі BLMZ було віддано перевагу з погляду балансу ефектів для здоров'я, з помірними бажаними ефектами та незначними або відсутніми небажаними ефектами, порівняно з BLLfxCZ та BDLLfxZ - Крім того, вона має найнижчу вартість і кількість таблеток, що приймаються, і виявилася кращою або еквівалентною за всіма іншими критеріями прийняття рішення - Тому схемі BLMZ була віддана перевагу перед серед цих трьох Схемі BLLfxCZ була віддано перевагу перед BDLLfxZ - Схему BLLfxCZ, в порівнянні з BDLLfxZ, було визнано такою, що має подібний, але трохи кращий баланс ефектів для здоров'я, враховуючи, що загальні бажані ефекти були оцінені як помірні для схеми BLLfxCZ і невеликі для схеми BDLLfxZ - Крім того, схема BLLfxCZ також значно дешевша та має меншу щоденну кількість таблеток, що приймаються, ніж BDLLfxZ - Набагато вища вартість BDLLfxZ, за оцінкою, може мати негативний вплив на рівність у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та придатність. - Тому схемі BLLfxCZ було віддано перевагу перед схемою BDLLfxZ

Міркування щодо підгруп	Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2
Міркування щодо впровадження	Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2
Моніторинг та оцінювання	Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2
Пріоритети досліджень	Див. інформацію в резюме EtD для PICO 2

5.3 Догляд за пацієнтами з ТБ і надання їм підтримки

Див. Зведену настанову ВООЗ із туберкульозу: модуль 4: лікування: Лікування та догляд: вебдодатки.

Вебдодатки 1 та 2 <https://iris.who.int/handle/10665/352904>

Додаток 6. Плани статистичного аналізу

Настанови ВООЗ з лікування лікарсько-стійкого ТБ

Настанова ВООЗ з лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та рифампіцин-стійкого туберкульозу, оновлення 2018 р.

Див. Додаток 10: Огляди неопублікованих даних та планів аналізу, використаних для надання рекомендацій у *Настанові ВООЗ з лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та рифампіцин-стійкого туберкульозу, оновлення 2018 р.*

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/311390/WHO-CDS-TB-2019.3-eng.pdf>

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2020 року

Див. Додаток 5: Огляд неопублікованих даних та планів статистичного аналізу, використаних для розробки *Зведеної настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Вебдодатки.*

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332678/9789240007062-eng.pdf>

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2022 року

Див. вебдодаток 5: План статистичного аналізу у *Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування — лікування лікарсько-стійкого туберкульозу, оновлення 2022 р. Вебдодатки.*

<https://iris.who.int/handle/10665/365284>

Додаток 7. Звіти про систематичні огляди літератури з питань лікування та підтримки пацієнтів з туберкульозом

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352904/9789240047754-eng.pdf>



За додатковою інформацією звертайтеся:

Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом
та здоров'я легень / Global Programme on Tuberculosis &
Lung Health

Всесвітня організація охорони здоров'я / World Health
Organization

20, Авеню Аппія CH-1211 Женева 27 Швейцарія / 20,
Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland

Вебсайт: www.who.int/tb