

Екстрене повідомлення: ключові зміни в лікуванні мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу*

Попередня інформація

Одним із основних обов'язків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) є надання рекомендацій на доказових засадах з метою інформування служб громадського здоров'я держав-членів та інших зацікавлених сторін.

Найновіші доказові рекомендації ВООЗ щодо лікування мультирезистентного¹ (МРТБ) або рифампіцин-резистентного туберкульозу (Риф-ТБ) були опубліковані в жовтні 2016 р. Згодом, у процесі очікування формального огляду, нові докази стали приводом для публічного звернення ВООЗ задля отримання даних. Анонімні індивідуальні дані, отримані в результаті клінічних досліджень, когортних/неекспериментальних досліджень та впровадження програм щодо як довгих, так і коротких схем лікування МРТБ в межах контракту з ВООЗ були включені до індивідуальної бази даних пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ (IPD), на сервері Університету МакГілла (McGill University), Канада.

Для оцінки відносного внеску окремих лікарських засобів до результатів лікування пацієнтів та повідомлення про планування схем лікування МРТБ/Риф-ТБ, тривалості лікування та впливу профілів резистентності на ці результати використовувалися міжнародні Кокранівські методи метааналізу.

16–20 липня 2018 р. ВООЗ скликала нараду Групи з розробки настанов для оцінки результатів цих аналізів за допомогою міжнародної системи GRADE (Система градації якості аналізу, розробки та оцінки рекомендацій) з метою оцінки наукових доказів та розробки політичних настанов та рекомендацій на доказових засадах. Нові настанови щодо лікування МРТБ будуть

опубліковані пізніше у 2018 р. Ці настанови замінять усі попередні та поточні рекомендації ВООЗ щодо лікування МРТБ/Риф-ТБ.

Метою цього Екстреного повідомлення є інформування керівників програм та інших зацікавлених сторін держав-членів ВООЗ щодо ключового впливу на схеми лікування МРТБ внаслідок оцінки нової доказової бази. Воно висвітлює негайні кроки, які необхідно вжити для забезпечення того, щоб пацієнти з МРТБ/Риф-ТБ отримували лікування відповідно до останніх доказів щодо ефективності та безпеки.

Зрозуміло, що неможливо досягти нових стандартів лікування для кожного окремого пацієнта з МРТБ/Риф-ТБ, але стратегічне планування має розпочатися негайно, аби забезпечити швидкий перехід до майбутніх нових настанов ВООЗ.

Джерела даних

- База даних IPD з більш ніж 12 000 карток пацієнтів з 50 досліджень довгих схем лікування МРТБ.
- Нові дані з 26 країн, що відгукнулися на публічне звернення ВООЗ, які включають в себе застосування коротких схем лікування в африканських та азійських країнах та використання бедаквіліну в усьому світі.
- Сукупні результати, отримані в ході 3-ї фази рандомізованого контрольованого дослідження деламаніду, які були опубліковані у жовтні 2017 року та попередньо оцінені ВООЗ у прискореному огляді в січні 2018 р.
- Сукупні кінцеві результати 1-го етапу рандомізованого контрольованого дослідження STREAM стосовно 9-місячної короткої схеми лікування МРТБ після публікації проміжних результатів у жовтні 2017 р. та попередньої оцінки ВООЗ у прискореному огляді в лютому 2018 р.

1 Комбінована стійкість до рифампіцину та ізоніазиду, двох найважливіших протитуберкульозних препаратів.

Таблиця. Групування препаратів, рекомендованих для застосування у довгих схемах лікування МРТБ

Група	Препарат	Скорочення
Група А Включає всі три препарати (якщо немає протипоказань)	Левофлоксацин АБО	Lfx
	Моксифлоксацин	Mfx
	Бедаквілін ^{1,4}	Bdq
	Лінезолід ²	Lzd
Група В Додаються обидва препарати (якщо немає протипоказань)	Клофазимін	Cfz
	Циклосерин АБО	Cs
Група С Препарати додаються, щоб доповнити схему лікування і тоді, коли препарати з груп А і В не можуть використовуватися	Теризидон	Trd
	Етамбутол	E
	Деламанід ^{3,4}	Dlm
	Піразинамід ⁵	Z
	Іміпенем-циластатин АБО	Ipm-Cln
	Меропенем ⁶	Mpm
	Амікацин АБО	Am
	Стрептоміцин ⁷	(S)
Етіонамід АБО	Eto	
Протіонамід	Pto	
	р-аміносаліцилова кислота	ПАСК

Примітка. 1 — Докази щодо безпеки та ефективності Bdq за 6 міс були недостатніми для огляду; подовжене використання Bdq у окремих пацієнтів вимагає використання напрацьованих «поза інструкцією» методів; 2 — оптимальна тривалість використання Lzd не встановлена. Прийом протягом щонайменше 6 міс виявився високоефективним, хоча токсичність може обмежити його використання; 3 — позиція щодо Dlm буде переглянута після розгляду індивідуальних даних пацієнтів з дослідження 213; ці дані не були доступні для викладеної вище оцінки доказів, яка проводилася в липні. Докази щодо безпеки та ефективності Dlm за 6 міс були недостатніми для огляду; подовжене використання Dlm у окремих пацієнтів вимагає використання напрацьованих «поза інструкцією» методів; 4 — докази щодо одночасного використання Bdq та Dlm були недостатніми для огляду; 5 — Z вважається ефективним препаратом лише тоді, коли результати ТМЧ підтверджують чутливість; 6 — амокцилін-клавуланову кислоту приймають з кожною дозою Ipm-Cln або Mpm, але вона не вважається окремим агентом і не повинна використовуватися як окремий препарат; 7 — прийом Am та S слід розглядати тільки в тому випадку, якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість та забезпечений високоякісний аудіологічний моніторинг втрати слуху. Прийом S слід розглядати лише якщо Am не може використовуватися і якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість (резистентність до S не виявляється молекулярними лінійними зонд-аналізами 2-го ряду і необхідне проведення фенотипічного ТМЧ).

- Дані щодо фармакокінетики і безпеки з досліджень бедаквіліну та деламаніду у дітей з метою розгляду питання про розширення рекомендацій щодо лікування дітей та підлітків.

Остаточні результати лікування використовувалися для розробки політичних рекомендацій. Серії даних пацієнтів, які повідомляли лише про проміжні результати (наприклад, конверсія культури впродовж 6 міс), не враховувались, оскільки кореляція між такими сурогатними кінцевими точками та кінцевими результатами (такими як «вилікуваний» чи «невдача лікування») не була достовірно встановлена.

Принципи лікування

- Напередодні прийняття на лікування МРТБ всі пацієнти повинні отримувати належне консультування, аби забезпечити поінформоване та спільне прийняття рішення.
- Інформаційні матеріали пацієнта мають відображати нові зміни, аби пацієнти були належним чином поінформовані про можливі варіанти лікування.
- Соціальна підтримка, яка забезпечує прихильність до лікування, дуже важлива, аби

забезпечити орієнтований на пацієнта підхід до догляду.

- Активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів (aSDM) є важливим для всіх пацієнтів, залучених до лікування МРТБ.

Ключові зміни щодо лікарських засобів

Довгі схеми лікування МРТБ²

Переглянута групування протитуберкульозних препаратів, рекомендованих для використання в довгих схемах лікування МРТБ, наведено в таблиці. Препарати були перегруповані в три категорії і розподілені на основі останніх доказів щодо балансу ефективності та безпеки:

- **Група А:** Препарати, що мають бути визначені як пріоритетні: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід.
- **Група В:** Препарати, що додаються наступними: клофазимін, циклосерин/теризидон.
- **Група С:** Препарати, що підлягають включенню для завершення схем лікування, а також

2 Довгі схеми лікування МРТБ зазвичай тривають 18—20 міс і можуть бути стандартизованими або індивідуальними. Ці схеми, як правило, призначені для включення принаймні п'яти препаратів, які вважаються ефективними.

коли неможливо використовувати препарати з груп А і В: етамбутол, даламанід³, піразинамід, іміпенем-циластатин, меропенем, амікацин (стрептоміцин), етіонамід/протіонамід, р-аміносаліцилова кислота;

Препаратами, що більше не рекомендуються, є канаміцин і капреоміцин, з огляду на підвищений ризик невдачі лікування та рецидивів, пов'язаних з їх використанням у довгих схемах лікування МРТБ. Використання амікацину не показало подібного зв'язку, хоча застосовуються ті самі застереження щодо безпеки, що й для інших ін'єкційних препаратів. Амоксицилін/клавуланова кислота використовується тільки в поєднанні з карбапенемами.

У таблиці також вказується на загальний підхід до складання довгих схем лікування МРТБ для дорослих та дітей на основі переглянутого групування. Схема лікування складена шляхом додавання препаратів з послідовною розбивкою по трьох групах.

Окрім ранжування за балансом ефективності та шкоди, вибір також визначається: перевагою перорального прийому препаратів перед ін'єкційним; результатами тестування на медикаментозну чутливість (ТМЧ); надійністю існуючих методів ТМЧ; рівнями лікарської стійкості серед населення; анамнезом попереднього застосування препарату пацієнтом; переносимістю препарату; потенційною взаємодією препаратів.

Обговорення того, яким чином найкраще оптимізувати ці аспекти лікування МРТБ, триває. Це включає в себе мінімальну кількість препаратів, необхідних для складання схем лікування МРТБ на основі переглянутого групування, з максимізацією їх ефективності за наявності резистентності до окремих агентів або їх переносимості.

На момент оприлюднення остаточних настанов ВООЗ будуть надані варіанти вибору препаратів для інтенсивної та підтримуючої фази, більш докладні рекомендації щодо критеріїв відбору пацієнтів, кількості препаратів та тривалості лікування, дозування для дорослих та дітей, лікування ТБ з розширеною резистентністю (РРТБ) та використання результатів ТМЧ.

Коротка схема лікування МРТБ⁴

- Результати 1-го етапу дослідження STREAM показали, що у відповідних пацієнтів успіх

3 Позиція щодо даламаніду буде переглянута після розгляду індивідуальних даних пацієнтів з дослідження Otsuka 213; ці дані не були доступні для викладеної вище оцінки доказів.

4 У цьому документі короткою схемою лікування МРТБ вважається курс лікування МРТБ/Риф-ТБ тривалістю 9—12 міс; він значною мірою стандартизований і його склад та тривалість тісно пов'язані з документованими доказами з різних країн. Звичайна структура виглядає таким чином: 4-6 Km(Am)-Mfx-Pto(Eto)-Cfz-Z-висока доза-E/5 Mfx-Cfz-Z-E.

лікування був таким самим, як і у пацієнтів, що отримували коротку схему лікування МРТБ та довгі схеми, які відповідають попереднім рекомендаціям ВООЗ.

- У неекспериментальних дослідженнях короткі схеми лікування МРТБ, подібні до схеми, яка досліджувалася в ході 1-го етапу STREAM, продемонстрували загальну порівнянну вірогідність успішного лікування з використанням довгих схем лікування при меншому ризику переривання лікування. Однак короткі схеми були пов'язані з більш високим ризиком невдачі лікування та рецидиву у порівнянні з довгими схемами лікування, особливо якщо була наявність резистентності до ключових препаратів у короткій схемі, або коли довгі схеми включали один або кілька препаратів Групи А, перерахованих вище в таблиці.
- Доказів щодо ефективності коротких схем лікування МРТБ, модифікованих зі стандартизованої форми, рекомендованої в 2016 р. (наприклад, бедаквілін або лінезолід замість ін'єкційного препарату, або левофлоксацин замість моксифлоксацину) недостатньо.

Вибір схеми лікування МРТБ

- Варіанти лікування МРТБ дедалі індивідуалізуються внаслідок інновацій у діагностиці та зростаючого наукового розуміння молекулярного підґрунтя лікарської стійкості, фармакокінетики та фармакодинаміки протитуберкульозних препаратів. З поточної оцінки наукових доказів випливають три висновки:
 - доцільність ефективних схем лікування, що складаються повністю з пероральних препаратів, для більшості пацієнтів;
 - необхідність забезпечення виключення лікарської стійкості (принаймні до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів) перед початком лікування пацієнтів, особливо при короткій схемі лікування МРТБ;
 - необхідність ретельного моніторингу безпеки пацієнта та його відповіді на лікування, а також низького порогу для переведення пацієнтів, які не реагують на лікування, або пацієнтів, які мають непереносимість препаратів, на альтернативні препарати та/або нові схеми, які ґрунтуються на перегрупуванні препаратів у таблиці.
- Програми та їх партнери повинні якнайшвидше почати перехід до впровадження наступних нових настанов ВООЗ.
- Програми та їх партнери, які використовують довгі схеми лікування МРТБ з хорошими результатами та достатніми можливостями

- для моніторингу безпеки лікарських засобів, повинні:
- оцінювати та коригувати лікування окремих пацієнтів без очікування вичерпання існуючих запасів лікарських засобів — головним чином, ін'єкційних препаратів;
 - тим часом інформувати пацієнтів, які перебувають на лікуванні, про відносні переваги та шкоду від продовження застосування їхніх поточних схем лікування, зокрема схем з використанням ін'єкційних препаратів та етіонамід-протіонаміду;
 - посилити клінічний, мікробіологічний моніторинг та моніторинг безпеки для швидкого переходу пацієнтів на нові довгі схеми лікування МРТБ за перших ознак відсутності відповіді на лікування або непереносимості препарату.
- Програми та їх партнери, які використовують стандартизовану коротку схему лікування МРТБ з хорошими результатами та достатніми можливостями для моніторингу безпеки лікарських засобів (особливо ототоксичності), повинні:
 - замінити канаміцин на амікацин у короткій схемі, не чекаючи на вичерпання наявних запасів канаміцину;
 - тим часом інформувати пацієнтів, які перебувають на лікуванні, про відносні переваги та шкоду від продовження застосування короткої схеми з використанням канаміцину;
 - посилити клінічний, мікробіологічний моніторинг та моніторинг безпеки для швидкого переходу пацієнтів на нові довгі схеми лікування МРТБ за перших ознак відсутності відповіді на лікування, ототоксичності або непереносимості препарату.
 - Рішення про початок лікування нещодавно діагностованих пацієнтів стандартизованою короткою схемою лікування МРТБ слід приймати з урахуванням переваг для пацієнта та клінічного судження, для пацієнтів, у котрих немає таких станів:
 - резистентність до препарату або підозра щодо його неефективності у короткій схемі лікування МРТБ (окрім резистентності до ізоніазиду);
 - прийом одного або кількох препаратів 2-го ряду > 1 міс (якщо тільки не підтверджена чутливість до цих препаратів 2-го ряду);
 - непереносимість будь-якого препарату у короткій схемі лікування МРТБ або ризик токсичності (наприклад, взаємодія між лікарськими засобами);
 - вагітність;
 - дисемінований, менінгіальний ТБ або ТБ центральної нервової системи; або будь-яке позалегеневе захворювання у пацієнтів з ВІЛ.
 - Програми та їхні партнери, що розглядають використання модифікованих коротких схем лікування, повинні звернути увагу на те, що в цей час відсутні дані про ефект заміни будь-якого з препаратів альтернативними препаратами у короткій схемі (наприклад, заміни ін'єкційного препарату бедаквіліном або іншими пероральними засобами, заміни моксифлоксацину на левофлоксацин).
 - Програмам та їх партнерам рекомендується розглядати будь-які варіації стандартизованої короткої схеми лікування МРТБ тільки в умовах операційного дослідження, дотримуючись наступних кроків:
 - підготовка відповідного протоколу, що визначає критерії прийнятності, склад схеми лікування, графіки моніторингу та інші ключові елементи (загальний шаблон див. тут);
 - ухвалення національного комітету з етики, яке передуює будь-якому долученню пацієнтів;
 - надання лікування відповідно до рекомендованих ВООЗ стандартів, включаючи інформовану згоду; принципи належної клінічної практики; aDSM; регулярний моніторинг пацієнтів з метою оцінки ефективності схеми лікування.
 - Перш ніж готувати операційні дослідження щодо модифікованих коротких схем, програми та їхні партнери можуть звернутися за порадою до ВООЗ.

Наступні кроки

- Зведені, оновлені та більш докладні політичні рекомендації ВООЗ щодо лікування МРТБ будуть надані до кінця 2018 р., включаючи детальну оцінку доказів GRADE, яка підтверджує зміни відповідно до вимог Комітету з розгляду настанов ВООЗ.
- Політичні настанови ВООЗ 2018 р. супроводжуватимуться оновленням Довідника-додатка до Настанов ВООЗ із програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу.
- ВООЗ створює оперативну групу за участю багатьох зацікавлених сторін⁵ з метою координації підтримки національних протитуберкульозних програм щодо їх швидкого переходу до ключових змін, що передбачаються. Першочерговим завданням оперативної групи буде надання підтримки країнам щодо швидкої ситуаційної оцінки їхніх найневідкладніших потреб та коригування планів закупівель лікарських та діагностичних засобів. Наступні

5 Уже представлені: ВООЗ; USAID; Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією; Партнерство «Зупинимо туберкульоз»; Глобальний механізм щодо забезпечення лікарськими засобами; ЮНІТЕЙД (участь інших членів має бути узгоджена в серпні 2018 р.).

заходи включатимуть підтримку країн щодо оновлення їх національних настанов, майбутніх програмних кошторисів та систем моніторингу, що дасть змогу перейти на більш ефективні схеми лікування МРТБ.

Подяки

Ми з вдячністю відзначаємо роботу членів Групи з розробки настанов, що надають консультації ВООЗ, експертів з огляду доказів Центру охорони здоров'я Університету МакГілла, і, зокрема, ми вдячні постачальникам даних та пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ, чий дані дали змогу розробити нові настанови ВООЗ.

Цей документ був підготовлений співробітниками Глобальної програми протидії туберкульозу ВООЗ (Dennis Falzon, Ernesto Jaramillo, Licé González-Angulo, Fuad Mirzayev, Karin Weyer) за адміністративної підтримки з боку Ivan Babovic.

Фінансування здійснювалося з основних фондів ВООЗ.

Оперативна група ВООЗ із підтримки переходу країн до нових рекомендацій щодо лікування МРТБ

Попередня інформація

Пізніше цього року ВООЗ оприлюднить нові рекомендації щодо лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу (МРТБ/Риф-ТБ). Ці рекомендації матимуть суттєві наслідки для національних протитуберкульозних програм, їхніх технічних та фінансових партнерів та інших зацікавлених сторін.

Запровадження нових рекомендацій має відбуватися швидко, враховуючи значні зміни в лікуванні МРТБ/Риф-ТБ; однак, важливо звести до мінімуму перебої в роботі національних систем охорони здоров'я і одночасно забезпечити продовження зростання та вдосконалення діагностики і лікування пацієнтів.

Тому ВООЗ створює оперативну групу за участю багатьох партнерів, яка допомагатиме країнам з високим тягарем МРТБ та іншим державам-членам підготуватися до плавного переходу до втілення нових рекомендацій.

Членство в Оперативній групі здійснюється шляхом самовисування з наданням запиту до ВООЗ за адресою LDR@who.int і є відкритим

для будь-якої особи чи установи, що має досвід, потенціал та ресурси для підтримки країн на етапі переходу та до повного впровадження нових настанов ВООЗ. Будь ласка, зазначте інформацію про ваші знання та досвід, коли будете надавати запит.

Необхідні знання та досвід

Зміцнення діагностики та лабораторних досліджень; управління закупівлями та ланцюгом поставок; планування бюджету; активний моніторинг та управління безпекою препаратів; державна технічна підтримка; клінічне ведення пацієнта; навчання; адвокація та соціальна мобілізація.

Цілі

- Оцінка і забезпечення рішення щодо короткострокового та довгострокового оперативного впливу нових рекомендацій ВООЗ на національні настанови з лікування МРТБ, підготовки ключових кадрів, фінансування, цільових показників та коригування короткострокових та довгострокових планів закупівель.
- Співпраця з метою оцінки проблемних питань для конкретних країн та надання рішень, особливо на етапі переходу, а також забезпечення подальшої допомоги країнам шляхом підтримки країн до повного впровадження нових настанов.
- Підтримка активної та чіткої комунікації між усіма основними зацікавленими сторонами щодо заходів, що вживаються задля підтримки переходу.

Результати

- Консультування та підтримка країн щодо процесу та змісту планів переходу до повного впровадження нових настанов.
- Консультування ВООЗ щодо подальших дій та додаткових допоміжних заходів задля забезпечення повного впровадження.

Терміни реалізації

Очікується, що робота Оперативної групи розпочнеться в серпні 2018 р., цілі мають бути досягнуті до червня 2019 р. і звіт має бути наданий Стратегічно-технічній консультативній групі з питань туберкульозу (WHO-STAG).