

Консолідовані настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу*#

Деякі права застережено. Ця робота доступна на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

За умовами ліцензії, ви можете копіювати, поширювати і адаптувати цю роботу з некомерційною метою, за умови належного цитування, як зазначено нижче. Будь-яке використання цієї роботи можливе за умови відсутності тверджень або натяків, що ВООЗ підтримує будь-яку конкретну організацію, товари або послуги. Використання логотипу ВООЗ не дозволяється. Якщо ви адаптуєте цю роботу, то ліцензія на вашу роботу має бути такою ж або еквівалентною ліцензії Creative Commons. Якщо ви перекладаєте цю роботу, то слід додати наступне застереження разом із посиланням на оригінал: «Цей переклад не створено Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Юридичну силу має лише оригінал англійською мовою».

Будь-яка медіація спорів, що постають стосовно ліцензії, мають проводитися відповідно до правил медіації Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

Пропонований формат цитування. Консолідовані настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2019. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Бібліографічні дані СІР. Бібліографічні дані СІР доступні за адресою <http://apps.who.int/iris>.

Продажі, права й ліцензування. Щодо придбання публікацій ВООЗ, див. <http://apps.who.int/bookorders>. Щодо відправлення запитів на комерційне використання або отримання інформації з прав і ліцензування, див. <http://www.who.int/about/licensing>.

Матеріали третіх сторін. Якщо ви бажаєте повторно використати матеріали з цієї роботи, які належать третій стороні, наприклад, таблиці, графіки або зображення, то ви самі відповідаєте за визначення, чи необхідно отримувати дозвіл на таке використання, і на отримання дозволу тримача прав. Ризик претензій, пов'язаних із порушенням прав на будь-який компонент, що належить третім сторонам, покладається лише на користувача.

Загальні застереження. Застосовувані визначення і подача матеріалу в цій публікації не означають вираз будь-якої думки з боку ВООЗ стосовно правового статусу будь-якої країни, території, міста чи області, або відповідних органів влади, або стосовно делімітації відповідних меж чи кордонів. Пунктирні або штрих-пунктирні лінії на карті означають відповідні межі, по яких може ще не бути повної згоди.

Зазначення окремих компаній або продукції окремих виробників не означає, що вони підтримуються або рекомендуються ВООЗ більше за інші подібні, але не згадані компанії або продукцію. За винятком помилок і пропусків, назви продуктів, які є власністю компанії, пишуться з великих літер.

ВООЗ вживає всіх можливих заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте опублікований матеріал поширюється без жодних гарантій, явно чи неявно висловлених. Відповідальність за тлумачення і використання цього матеріалу покладається на читача. У жодному разі ВООЗ не відповідає за збитки, пов'язані з його використанням.

Технічне редагування і дизайн Inis Communication.

ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНІВ

Тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) означає тестування *in vitro* за допомогою або методів фенотипування для визначення чутливості, або молекулярних технік для виявлення мутацій, що зумовлюють медикаментозну резистентність [7, 8].

Ступінь тяжкості захворювання у пацієнтів старше 14 років зазвичай визначається за наявністю каверн або двостороннього захворювання на рентгенограмі грудної клітки або бактеріовиділення по мазку (див. додаток 9). Ступінь тяжкості захворювання у пацієнтів < 15 років зазвичай визначається за наявністю каверн або дво-

© World Health Organization, 2019

* WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. — <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/>

Переклад виконано ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», повний переклад знаходиться за адресою: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/kerivni-dokumenti-z-tb>

стороннього захворювання на рентгенограмі грудної клітки або позалегенових форм захворювання, окрім лімфаденопатії (пухлина периферійних вузлів або ізольована пухлина середостіння без стиснення) (адаптовано з [9]). У дітей для визначення ступеня тяжкості захворювання можна ще зважати на випадки істотної недостатності харчування (визначається за синдромом або показниками), прогресуючої імуносупресії або позитивного бактеріологічного дослідження туберкульозу (ТБ) (мазок, Хpert МТВ/RIE, посів).

Інтенсивна (або ін'єкційна) фаза, як це поняття застосовується у цих рекомендаціях та у оглядах доказових даних, на яких базуються рекомендації, це початкова фаза коротшого або довшого лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), під час якої застосовується ін'єкційний препарат — амікацин, капреоміцин, канаміцин або стрептоміцин. Під час цієї фази можуть використовуватися ін'єкційні препарати: амікацин, капреоміцин, канаміцин або стрептоміцин. Схеми без ін'єкційного препарату вважаються такими, що не мають інтенсивної фази.

Ізоніазид-резистентний туберкульоз (Нг-ТБ) означає штами *Mycobacterium tuberculosis*, у яких стійкість до ізоніазиду і чутливість до рифампіцину була підтверджена *in vitro*.

Довгострокові схеми МРТБ — це такі, що використовуються для лікування мультирезистентного туберкульозу/рифампіцин-резистентного туберкульозу (МРТБ/Риф-ТБ). Вони тривають 18 міс або більше, і можуть бути стандартизовані або індивідуалізовані. Такі схеми зазвичай розробляються так, щоб вони включали мінімальну кількість протитуберкульозних препаратів другого ряду, які вважаються ефективними, на основі історії хвороби або даних медикаментозної резистентності. Характеристики та показання для таких схем детальніше розкриваються у розділах 2 і 3 цих настанов, у частині Рекомендації та коментарі. Раніше такі схеми називалися терміном «стандартні», проте у 2016 р. його припинили вживати.

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

Полірезистентність означає резистентність до більше ніж одного протитуберкульозного препарату першого ряду, окрім стійкості до ізоніазиду й рифампіцину разом.

Раніше ліковані означає пацієнтів, що отримували в минулому протитуберкульозні препарати 1 міс або більше. Раніше ліковані випадки

могли проходити лікування препаратами першого ряду для чутливого ТБ або другого ряду для резистентних форм (наприклад, короткостроковою схемою МРТБ).

Рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ) — це штами, які вважаються нечутливими до рифампіцину на основі тестування медикаментозної чутливості і які, як результат, підходять для лікування схемами для МРТБ. Рифампіцин-резистентні штами ТБ можуть бути чутливі до ізоніазиду, або стійкі до ізоніазиду (наприклад, МРТБ), або стійкі до інших протитуберкульозних препаратів першого ряду (полірезистентні), або до протитуберкульозних препаратів другого ряду (наприклад, туберкульоз із широкою медикаментозною резистентністю (ТБ-ШМР)). У цих рекомендаціях та у інших джерелах випадки МРТБ та Риф-ТБ часто об'єднуються у МРТБ/Риф-ТБ.

Протитуберкульозний препарат другого ряду — це препарат, який відведено для лікування медикаментозно-резистентного туберкульозу. Протитуберкульозні препарати першого ряду, що використовувалися для лікування чутливого туберкульозу (етамбутол, ізоніазид і піразинамід) можуть використовуватися також у схемах МРТБ (стрептоміцин тепер вважається протитуберкульозним препаратом другого ряду і використовується лише як заміна амікацину, коли амікацин недоступний або є підтверджена резистентність до нього).

Серйозні небажані явища (СНЯ), з метою оглядів, проведених під час розробки «*Настанов ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу, редакція 2018 р.*», це такі небажані явища (НЯ), що класифікуються за ступенем 3 (тяжкі), ступенем 4 (загрожують життю чи обмежують життєдіяльність) або ступенем 5 (смерть, пов'язана з небажаним явищем), або які призвели до передчасної зупинки використання препарату. Також СНЯ часто визначаються як НЯ, що або призводять до смерті, або створюють загрозу для життя; до початку або продовження госпіталізації; до персистуючого або значного обмеження життєдіяльності; або до вродженої аномалії [11]. Ведення СНЯ може вимагати припинення прийому препарату, який міг спричинити явище.

Короткострокові схеми МРТБ означають курси лікування МРТБ/Риф-ТБ, що тривають 9–12 міс, є переважно стандартизованими, а також склад і тривалість яких максимально наближена до тих, по яких є документовані доказові дані з інших умов. Характеристики та показання для такої схеми детальніше розкриваються у розділі 4 даних настанов, у частині Рекомендації та коментарі.

Результат лікування за категоріями, що використовуються у цих рекомендаціях, і термін **рецидив**, застосовуються згідно з визначеннями узгоджених протитуберкульозними програмами, якщо не зазначено інакше [12, 13].

Стисле викладення

Штами ТБ з лікарською стійкістю (ЛС-ТБ) тяжче лікувати, ніж лікарсько-чутливий туберкульоз, і вони загрожують світовому прогресу в досягненні цілей стратегії подолання туберкульозу Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Таким чином, є критична потреба у нових доказових рекомендаціях із розробки політик для лікування і допомоги пацієнтам з РТБ, на основі найбільш свіжих та всеохопних доказових даних. У цьому аспекті «Консолідовані настанови ВООЗ із лікування медикаментозно-резистентного туберкульозу» виконують мандат ВООЗ інформувати медичних працівників країн-учасниць про заходи покращення лікування МРТБ.

З 2011 по 2018 рік ВООЗ розробила і видала доказові рекомендації політик із лікування та догляду за пацієнтами з ЛС-ТБ. Ці рекомендації політик були представлені у кількох документах ВООЗ та відповідних додатках (наведених у врізці 1), зокрема «*Настановах ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу, оновлення 2018 р.*», виданих ВООЗ у грудні 2018 р. Рекомендації політик у кожній із цих настанов були розроблені скликаними ВООЗ групами розробки настанов (ГРН), із використанням підходу GRADE (Шкала аналізу, розробки й оцінки рекомендацій) для підсумовування доказових даних і формулювання рекомендацій політик і відповідних коментарів. ГРН склалися з міждисциплінарних груп зовнішніх експертів, що мають досвід у різних аспектах програмного та клінічного менеджменту ЛС-ТБ, а також осіб, на яких вплинула хвороба. Методи, що використовувалися для розробки рекомендацій, були укладені відповідно до вимог Комітету ВООЗ із перегляду настанов (КПН), і КПН наглядав за розробкою кожної з настанов.

Врізка 1. Настанови ВООЗ із лікування, що були включені у Консолідовані настанови ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу

- Настанови з програмного менеджменту лікарсько-стійкого туберкульозу: Оновлення від 2011 р. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2011 (WHO/HTML/TB/2011.6).
- Використання бедаквіліну в лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові

рекомендації з політик. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013 (WHO/HTMAV/2013.6).

- Використання деламаніду в лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові рекомендації з політик. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2014 (WHO/HTMAV/2014.23).
- Використання деламаніду в лікуванні мультирезистентного туберкульозу в дітей і підлітків: тимчасові рекомендації з політик. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14)
- Настанови ВООЗ із лікарсько-стійкого туберкульозу: оновлення від 2016 р. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).
- Настанови для лікування лікарсько-чутливого туберкульозу і догляду за пацієнтами: оновлення. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05).
- Настанови ВООЗ із лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу. Додаток до настанов ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7).
- Настанови ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу, оновлення. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15).

Представлені консолідовані настанови містять всеохопний набір рекомендацій ВООЗ щодо лікування та допомоги для ЛС-ТБ і виведені з восьми настановних документів ВООЗ, які вони тепер замінюють. Консолідовані настанови включатимуть рекомендації із розробки політик щодо схем лікування ізоніазид-резистентного ТБ (Іг-ТБ), а також мультирезистентного- та рифампіцин-резистентного (МРТБ/Риф-ТБ), включаючи Довгострокові й Короткострокові схеми для МРТБ/Риф-ТБ, культуральний моніторинг пацієнтів на лікуванні, час початку антиретровірусної терапії (АРТ) у пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), використання хірургічних операцій для пацієнтів, що отримують лікування від МРТБ, а також оптимальні моделі підтримки пацієнтів і догляду.

Нижче представлено повний список у 29 рекомендацій щодо політик, зібраних у 8 розділів. Нові настанови будуть доповнені подальшими порадами щодо їхнього впровадження у переглянуту версію практичного посібника ВООЗ із ведення протитуберкульозної програми.

Поточні рекомендації щодо лікування і догляду для ЛС-ТБ

1. Схеми для ізоніазид-резистентного туберкульозу (Нр-ТБ)

- У пацієнтів із підтвердженим рифампіцин-чутливим та ізоніазид-резистентним туберкульозом, лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином рекомендується тривалістю у 6 міс.
- У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим та ізоніазид-резистентним туберкульозом не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати до схеми лікування.

2. Склад довгострокових схем лікування МРТБ

- Для пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах слід включати всі три препарати групи А і щонайменше один препарат групи В, для того щоб лікування починалося з щонайменше чотирьох протитуберкульозних препаратів, які, ймовірно, будуть ефективні, і щоб принаймні три препарати використовувалися у лікуванні після припинення бедаквіліну. Якщо використовуються лише один або два препарати групи А, то слід включити обидва препарати групи В. Якщо схема не може бути складена лише з препаратів груп А і В, тоді для доповнення слід додати препарати групи С.
- Канаміцин і капреоміцин не будуть включатися у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Левофлоксацин або моксифлоксацин слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Бедаквілін слід включати у довгострокові схеми МРТБ для пацієнтів віком від 18 років. Бедаквілін також можна включати у довгострокові схеми МРТБ для пацієнтів віком від 6 до 17 років.
- Лінезолід слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Клофазимін і цикloserин або теризидон можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Етамбутол можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.
- Деламанід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ віком від 3 років на довгострокових схемах.
- Піразинамід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.

- Іміпенем-циластатин¹ або меропенем можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.

Амікацин можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ віком від 18 років на довгострокових схемах, коли проведено демонстрацію чутливості і забезпечені надійні заходи моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, то стрептоміцином можна замінити амікацин на тих же умовах.

- Етіонамід або протіонамід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах тільки якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються або за відсутності кращих варіантів складання схеми.
- Парааміносаліцилову кислоту можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах тільки якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються або за відсутності кращих варіантів складання схеми.
- Клавуланову кислоту не слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах.

3. Тривалість довгострокових схем лікування МРТБ

- Пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах для більшості пропонується загальна тривалість у 18–20 міс; тривалість може модифікуватися відповідно до реакції пацієнта на лікування.
- Пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах для більшості пропонується тривалість у 15–17 міс після культуральної конверсії; тривалість може модифікуватися відповідно до реакції пацієнта на лікування.
- Пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, що містять амікацин або стрептоміцин, для більшості пропонується інтенсивна фаза у 6–7 міс; і тривалість може змінюватися відповідно до реакції пацієнта на лікування.

4. Використання стандартизованої короткострокової схеми МРТБ

- Пацієнтам з МРТБ/Риф-ТБ, які раніше не лікувалися довше одного місяця препаратами другого ряду, що використовуються у короткострокових схемах лікування МРТБ або в яких стійкість до фторхінолонів і ін'єкційних препаратів другого ряду була виключена, замість довгострокових схем можуть призначатися скорочені схеми лікування МРТБ у 9–12 міс.

¹ Іміпенем-циластатин і меропенем призначаються з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах у комбінації з амоксициліном (амоксицилін-клавуланова кислота). Коли клавуланова кислота включається до схем, вона не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенем-циластатину або меропенему.

5. Моніторинг реакції пацієнта на МРТБ з використанням культурального дослідження

- У пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах для моніторингу реакції на лікування рекомендується культуральне дослідження на додачу до мікроскопії мазка мокротиння. Бажано повторювати культуральне дослідження мокротиння зі щомісячними інтервалами.

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

- Антиретровірусна терапія рекомендована всім пацієнтам із ВІЛ та ЛС-ТБ, що вимагає протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якнайраніше (протягом перших 8 тиж) після початку протитуберкульозної терапії.

7. Хірургічні втручання для пацієнтів на лікуванні ЛС-ТБ

- У пацієнтів з Риф-ТБ або МРТБ вибірково часткова резекція легені (лобектомія або клиноподібна резекція) може застосовуватися одночасно з рекомендованою схемою лікування МРТБ.

8. Допомога і підтримка для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ

- Пацієнтам, що отримують протитуберкульозне лікування, мають надаватися навчання з питань здоров'я та консультування щодо захворювання й прихильності до лікування.
- Пакет інтервенцій для вироблення прихильності до лікування¹ можна пропонувати пацієнтам на лікуванні ТБ у поєднанні з набором підходящих варіантів проведення терапії². Один або кілька із наступних заходів для прихильності лікуванню (доповнюючі і не взаємовиключні) можуть пропонуватися пацієнтам на протитуберкульозному лікуванні або медичним закладам:
 - а) нагадування-відстеження³ та/або цифровий моніторинг прийому препаратів⁴;

¹ Заходи для прихильності до лікування включають соціальну підтримку, зокрема матеріальну підтримку (наприклад, харчові продукти, фінансові заохочення, оплата транспорту), психологічну підтримку, нагадування-відстеження у вигляді візитів додому або цифрових комунікацій (наприклад, SMS, телефонні дзвінки), моніторинг прийому препаратів і навчання персоналу. Такі заходи мають вибиратися на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача послуги і умов для реалізації.

² Варіанти прийому лікування включають пряме спостереження за лікуванням (DOT), нещоденне DOT, спостереження за лікуванням по відео (VOT) або лікування без нагляду.

³ Нагадування-відстеження означає комунікацію з пацієнтом, зокрема візити додому або через SMS, або голосові дзвінки по телефону.

⁴ Цифровий моніторинг прийому препаратів забезпечується пристроєм, що може вимірювати час між відкриваннями скриньки з пігулками. Монітор прийому препаратів також може мати аудіонагадування або надсилати SMS для нагадування пацієнтові про прийом препаратів, окрім запису часу відкривання скриньки.

- а) матеріальна підтримка пацієнта⁵;
- б) психологічна підтримка пацієнта⁶;
- в) навчання персоналу⁷.

- Наступні варіанти проведення лікування можна пропонувати пацієнтам на лікуванні ТБ:
 - а) пряме спостереження за лікуванням (DOT) в умовах спільноти або вдома є більш рекомендованим, ніж DOT у медичному закладі або лікування без нагляду;
 - б) DOT, який проводиться підготовленими немедиками або медичними працівниками є більш рекомендованим, ніж DOT, що проводиться членами родини, або лікування без нагляду;
 - в) відеоспостереження за лікуванням (VOT) може замінити DOT із появою відеокомунікаційної технології і коли медичні заклади і пацієнти зможуть його відповідно організувати і застосувати.
- Пацієнти з МРТБ мають лікуватися переважно амбулаторно, а не за моделями, що ґрунтуються переважно на ізоляції в стаціонарі [2].
- Для пацієнтів з МРТБ рекомендується децентралізована модель допомоги замість централізованої.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА КОМЕНТАРІ

Розділ 1. Схеми для ізоніазид-резистентного туберкульозу (Hr-ТБ)

Рекомендації

- 1.1. Для пацієнтів із підтвердженим рифампіцин-чутливим та ізоніазид-резистентним туберкульозом лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином рекомендується тривалістю у 6 міс (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 1.2. Для пацієнтів із підтвердженим рифампіцин-чутливим та ізоніазид-резистентним туберкульозом не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати до схеми лікування (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).

⁵ Матеріальна підтримка може бути у вигляді харчових продуктів або фінансової підтримки: готова їжа, продуктові набори, харчові добавки, ваучери на їжу, проїзні на транспорт, кишенькові гроші, знижки на оплату житла або фінансові бонуси. Така підтримка спрямована на непрямі витрати, які несуть пацієнти або ті, хто за ними доглядає, для отримання доступу до медичних послуг і, можливо, намагається скомпенсувати наслідки падіння доходів, пов'язаних із захворюванням.

⁶ Психологічна підтримка може бути у вигляді сесій консультування або підтримки групою рідних.

⁷ Освіта медпрацівників може бути спрямована на розвиток прихильності наочними таблицями або нагадуваннями, освітніми інструментами і настільними посібниками для прийняття рішень і нагадувань.

Обґрунтування й доказові дані

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcomes — Популяція, інтервенція, компаратор і результат) (див. додаток 1):

Запитання PICO 1 (Hr-TB, 2018). У пацієнтів з ізоніазид-резистентним туберкульозом (окрім МРТБ), як склад і тривалість схеми лікування при порівнянні з 6 міс або більше рифампіцину-піразинамідом-етамбутолу призведе до вищої ймовірності успіху з найнижчим імовірним ризиком шкоди?

Лікування рифампіцином, етамбутолом і піразинамідом — із ізоніазидом або без нього — використовувалося для лікування пацієнтів з Hr-TB [14–16]. Доказові дані, переглянуті у розробці цих настанов, порівнювали схеми лікування з ізоніазидом, рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом ((H)REZ) різних тривалостей, наприклад, 6-місячні схеми із довгостроковими. Крім того, огляд доказових даних був сфокусований на визначенні, чи результати лікування пацієнтів з Hr-TB, що отримують схеми лікування (H)REZ різної тривалості, можна покращити додаванням фторхінолонів або стрептоміцину.

Доказові дані, що використовувалися для визначення складу й тривалості схем, переважно поклалися на аналіз індивідуальних даних пацієнта (ІДП), що складаються з 33-х баз даних із аналізованою популяцією в 5418 пацієнтів з Hr-TB (див. також розділ «Методи» у онлайн-новому Додатку 6). Усі дані, що використовувалися для розробки цих рекомендацій, були отримані зі спостережних досліджень, проведених у різних умовах (26% у Азії; 33% у Європі; 31% у Америках; 6% у Африці)¹ (7Z). Схеми лікування пацієнтів, проаналізовані з ІДП, містили рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин, ізоніазид і фторхінолони. Таким чином, рекомендації можна винести лише для схем, що містять ці протитуберкульозні препарати.

Тривалість (H)REZ. Аналіз, що порівнював схеми лікування (H)REZ протягом 6- та > 6 міс, продемонстрував, що 6-місячна схема (H)REZ мала вищу ймовірність успішності лікування, порівняно зі схемою в > 6 міс. Подальший аналіз визначив, що там не було статистично значної відмінності у результатах лікування пацієнтів, які отримували 6REZ, і тих, хто отримували схеми > 6REZ. Оскільки дані не входили у переривчасте дозування 6-місячних і > 6-місячних

схем, не можна зробити жодних висновків про використання почергових схем порівняно зі щоденними. Ефект тривалості використання піразинамідом у схемі (H)REZ був розглянутий на предмет виявлення, чи використання цього препарату можна мінімізувати до найскороченої можливої тривалості. Скорочення у лікуванні піразинамідом до < 3 міс було асоційовано з гіршим результатом лікування, навіть із додаванням стрептоміцину (скориговане співвідношення шансів [aOR], 0,4; 95% довірчий інтервал [CL] 0,2–0,7). Для 118 пацієнтів на фторхінолон-вмісних схемах, що отримували піразинамід < 4 міс, шанси на успіх лікування були вищими, ніж у тих, хто отримував 6(H)REZ, хоча відмінність не була статистично значною.

Тривалість використання левофлоксацину.

У підвибірці з 241 пацієнта на схемі (H)REZ плюс фторхінолони медіанна тривалість використання фторхінолонів була 6,1 міс (інтерквартильний розмах [IQR] 3,5; 8,4), а для REZ склала 9,0 міс (IQR 7; 11). Таким чином, схоже, що тривалість лікування базувалася на завершенні 6 міс лікування фторхінолонами у спостережних дослідженнях, з яких були отримані ІДП.

Набуття лікарської стійкості. Аналіз дає підстави вважати, що посилення резистентності до рифампіцину було нижче у пацієнтів, які отримували схему 6(H)REZ (0,6%), порівняно з тими, хто отримував > 6(H)REZ (4,3%). Таке спостереження могло бути викликане ефектом відбору і розподілу пацієнтів по специфічних схемах. Наприклад, кількість пацієнтів з екстенсивним захворюванням (каверни, двостороннє захворювання або персистентна позитивність мазку) була трохи вищою серед тих, хто отримував тривалі схеми (> 6(H)REZ); проте в цілому кількість спостережень для кожного порівняння була малою, а ефект був не статистично значимий (aOR, 0,2; 95% CL 0,02–1,70).

Небажані явища. Дані про небажані явища (НЯ) не оцінювалися через недостатню стандартизованість (відмінності у звітності). Група розробки настанов (ГРН) також розглянула два звіти, що містили дані пацієнтів зі США, у яких детальна оцінка НЯ показала, що, ймовірно, існує ризик надмірної гепатотоксичності у комбінації 6(H)REZ [18]. Медикаментозно-індукована гепатотоксичність є доволі поширеною з протитуберкульозними препаратами. Також її було виявлено в осіб, що отримували рифампіцин і піразинамід протягом 2 міс для лікування латентної ТБ-інфекції (ЛТБІ). Для таких осіб спостерігалася набагато вища кількість випадків гепатотоксичності порівняно з особами, що отримували профілактичну терапію лише ізоніазидом [19].

¹ Кількість пацієнтів, виділена у цьому розділі, означає розмір вибірки в кожному дослідженні. Проте розмір вибірки для аналізу потім було змінено, залежно від доступності ІДП по кожному результату (успішність; смертність).

Невідомо, чи відрізняється ризик гепатотоксичності між 6REZ і 6HREZ.

Додавання якогось із фторхінолонів. У пацієнтів з Нг-ТВ показники успішності лікування були вищими там, де до схем (H)REZ додавалися фторхінолони, порівняно з пацієнтами, які б або більше місяців проходили лікування (H)REZ без додавання фторхінолонів (aOR, 2,8; 95% CL 1,1–7,3). Із додаванням фторхінолонів у пацієнтів, що отримують (H)REZ, кількість смертей була скорочена (aOR, 0,4; 95% CL 0,2–1,1). Набуття додаткової резистентності з прогресією до МРТБ також було скорочене, коли фторхінолони додавалися до схеми > 6(H)REZ (aOR, 0,10; 95% CL 0,01–1,2), хоча й за невеликих абсолютних чисел, а 0,5% (1/221) пацієнтів на > 6(H)REZ плюс фторхінолони набули резистентність до рифампіцину порівняно з 3,8% (44/1160) пацієнтів, які не отримували фторхінолони. Залишкові викривлення могли збільшити цей ефект. Безпосередність цих доказових даних таким чином була знижена, оскільки було незрозуміло, чи фторхінолони використовувалися на початку лікування, чи лише після того, як з'являлися результати тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) (на другий місяць або пізніше).

Додавання стрептоміцину. Аналіз показав, що додавання стрептоміцину (до 3 міс) до схеми (H)REZ із < 4 міс піразинаміду скоротило ймовірність успішності лікування (aOR, 0,4; 95% CL 0,2–0,7); цей ефект частково може бути спричинений викривленням. Додавання стрептоміцину не скоротило смертності значним чином (див. також онлайн додатки 7 та 8). Не було даних щодо використання інших ін'єкційних препаратів (наприклад, канаміцину, амікацину, капреоміцину) для лікування Нг-ТВ.

Результати лікування. Під час аналізу загальних результатів лікування для кожної зі схем, оцінених для цього огляду, ставали очевидні інші обмеження, пов'язані з характеристиками пацієнтів у цих дослідженнях, які було неможливо компенсувати (а саме: відбір пацієнтів, розподіл по лікуванню конкретними схемами і їхній зв'язок із тяжкістю захворювання). Результати лікування для пацієнтів із кавернозним захворюванням, персистентністю позитивності мікроскопії мазка і попередньою історією лікування ТВ, які отримували схему > 6(H)RE із додатковими 3 місяцями піразинаміду і 1–3 міс стрептоміцину, здалися гіршими (див. онлайн додаток 7; [Нг-ТВ, 2018]). Проте обмежена кількість спостережень спричинила складності у визначенні чітких висновків на підставі тяжкості захворювання на ТВ або впливу інших коморбід-

ностей на цю схему. Формулюючи рекомендації, ГРН оцінила загальний баланс між перевагами і шкодами схеми (H)REZ-левофлоксацин, а також цінності і уподобання, звертаючи особливу увагу на міркування справедливості, прийнятності і здійсненності, окрім клінічних результатів у потенційних ризиків збільшення токсичності (див. онлайн додатки 7 і 8). Висновки ГРН полягали в тому, що схема, яка складається з 6 міс REZ плюс фторхінолони, була пов'язана з вищими показниками успішності лікування (із додаванням ізоніазиду або без нього). Відмінність між схемою 6(H)REZ і довгостроковою схемою > 6(H)REZ була помірна, трішки на користь 6-місячної схеми (статистично незначимо). ГРН визнала, що було неможливо проконтролювати щодо всіх можливих викривлень по призначеннях, порівнюючи 6-місячні (H)REZ із довгостроковими схемами (H)REZ. Як приклад (хоча дані про ступінь захворювання не були систематично зареєстровані для всіх пацієнтів), можливо, що більша кількість випадків екстенсивного захворювання отримала схеми > 6(H)REZ, що призвело до поганих результатів у цій групі пацієнтів (зважаючи на ступінь захворювання), на перевагу 6-місячній схемі.

ГРН визнала вплив (H)REZ-левофлоксацин на безпеку, особливо на гепатотоксичність, пов'язану з пролонгованим використанням піразинамід-вмісних багатопрепаратних схем. Проте скорочення тривалості лікування піразинамідом до 3 місяців або менше було асоційоване з гіршими результатами лікування, принаймні у схемах Нг-ТВ без фторхінолону. Більше того, використання стрептоміцину в цих схемах було асоційовано з відсутністю значної доданої переваги. Використання стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів також було пов'язано зі збільшенням серйозних небажаних явищ (СНЯ) [20–22]. На основі цього ГРН погодилась, що поточні дані підтримують використання схеми (H)REZ-левофлоксацин без стрептоміцину або будь-якого іншого ін'єкційного препарату для випадків Нг-ТВ cases, якщо тільки немає іншої переконливої причини проти неї (наприклад, деяких форм полірезистентності).

ГРН також відмітила, що пацієнти, ймовірно, високо цінують 6-місячну схему, ймовірність безрецидивного успішного результату, і особливо, впровадження схеми без використання ін'єкційних препаратів. Члени ГРН погоджуються, що використання схеми 6(H)REZ, ймовірно, покращить справедливість у питаннях охорони здоров'я, зважаючи на те, що вартість компонентів схеми відносно мала (порівняно з рекомендованими схемами для МРТБ/Риф-ТВ), а також

збільшує ймовірність вилікування у значній кількості пацієнтів. На додачу, потенційні бар'єри до впровадження схеми долаються виключенням стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів.

Хоча під час аналізу не враховувалися пацієнтські витрати, ГРН погодилася, що покращення діагностичної спроможності виявляти стійкість до ізоніазиду буде корисним. Аналіз моделювання, проведений для оновлення «*Настанов ВООЗ із управління програмами лікарсько-резистентного туберкульозу 2011 р.*», показав, що ТМЧ для всіх пацієнтів перед лікуванням із використанням швидких тестів на стійкість до ізоніазиду і рифампіцину була найкращою стратегією для запобігання смертям і запобігання набуттю МРТБ [23]. Моделювання також показало, що швидкі тести на стійкість як до ізоніазиду, так і рифампіцину під час діагностики були найбільш економічною стратегією тестування для будь-якої групи пацієнтів і умов, навіть за найнижчих рівнів резистентності серед ТБ-пацієнтів (МРТБ у > 1% та стійкість до ізоніазиду [окрім МРТБ] у > 2%).

У цілому ГРН зважала, що використання схеми 6(Н)REZ-левофлоксацин може бути практичним у більшості схем лікування ЛС-ТБ. Крім цього, використання схеми на основі препаратів тільки у пероральних лікарських формах може збільшити практичну здійсненність. У цілому на основі наявних доказів під час обговорення співвідношення переваг і шкод, уподобань і цінностей для пацієнтів та інших кінцевих користувачів ГРН досягла загальної згоди щодо корисного впливу, який може мати схема лікування Нг-ТВ, якщо схема буде використовуватися відповідно до таких рекомендацій. Хоча не існує чітких доказів, які показують, що додавання ізоніазиду додасть переваги такій схемі, чотирьохпрепаратна комбінація з фіксованим дозуванням (Н)REZ може бути зручнішою для пацієнта і медичної служби, оскільки вона виключає необхідність використання окремих препаратів.

Відповідно до загальної рамки ведення й догляду за пацієнтами, у яких діагностовано ЛС-ТБ, фундаментальним принципом є ретельний відбір пацієнтів. Перед початком схеми (Н)REZ-левофлоксацин дуже важливо виключити стійкість до рифампіцину за допомогою рекомендованих ВООЗ генотипувальних або фенотипувальних методів [24, 25]. Бажано таким же чином виключити стійкість до фторхінолонів і, за можливості, піразинаміду, до початку лікування, щоб уникнути набуття додаткової медикаментозної резистентності (див. також Коментарі щодо реалізації у цьому розділі.)

Емпіричне лікування Нг-ТВ зазвичай не рекомендується. У випадках, коли є сильна підозра на діагноз Нг-ТВ (наприклад, близькі контакти з випадками Нг-ТВ і активний ТБ, але без лабораторного підтвердження Нг-ТВ), (Н)REZ-левофлоксацин можна починати до лабораторного підтвердження стійкості до ізоніазиду, за умови якщо стійкість до рифампіцину надійним чином виключена. Якщо результати ТМЧ потім покажуть чутливість до ізоніазиду, левофлоксацин слід припинити, а пацієнт завершує схему 2HRZE/4HR. Для інших пацієнтів, у яких Нг-ТВ виявлено після початку лікування схемою 2HRZE/4HR, препарати компонента (Н)REZ продовжуються (або заново додаються піразинамід чи етамбутол), а левофлоксацин додається після виключення стійкості до рифампіцину.

Тривалість схеми (Н)REZ-левофлоксацин зазвичай визначається потребою завершити 6 міс левофлоксацин-вмісної схеми. Таким чином, у випадках, коли діагностика Нг-ТВ проводиться після того, як уже було розпочато лікування ПТП першого ряду, пацієнт може отримувати більше 6 міс (Н)REZ на момент завершення лікування. Якщо підтвердження стійкості до ізоніазиду виявляється уже пізніше під час лікування схемою 2HRZE/4HR (наприклад, на 5-му місяці після початку, у фазі продовження), то клініцисту необхідно вирішити на основі оцінки стану пацієнта, чи потрібно в цей момент починати 6-місячний курс (Н)REZ-левофлоксацину.

Додавання левофлоксацину до (Н)REZ рекомендується усім пацієнтам із Нг-ТВ, за таким винятком: (i) у випадках, коли стійкість до рифампіцину не можна виключити; (ii) є підозра на або відомо про стійкість до левофлоксацину; (iii) є відома непереносність фторхінолонів; (iv) підозра на або відомий ризик інтервалу QTc; і (v) вагітність або під час грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням). У випадках Нг-ТВ, у яких не можуть використовуватися фторхінолони, пацієнта все одно можна лікувати 6(Н)REZ.

Коли є підозра на/або підтверджена додаткова стійкість (особливо до піразинаміду), відповідні схеми лікування слід призначати індивідуально. Переглянуті дані для цих настанов не можуть надати окремих доказових рекомендацій по таких випадках.

За можливості, тестування стійкості до ізоніазиду має містити також інформацію про конкретні мутації, пов'язані з ізоніазидом *katG* або *i*. На додачу, корисним буде знання про загальний статус ацетилятора носіїв¹ на рівні країни або

¹ Скорочення ефективності й токсичності ізоніазиду було пов'язане зі збільшенням метаболізму (ацетиляції) у певних осіб, що визначається за мутаціями у гені N-ацетилтрансферази 2-го типу (NAT2).

регіону, зважаючи на те, що це може мати вплив на дизайн схем [26].

Зараз розробляються діагностичні платформи з високою пропускною спроможністю (як альтернатива лінійним зонд-аналізам [LPA]), які можуть одночасно виявляти ТБ і стійкість до рифампіцину та ізоніазиду. Оціночні дослідження цих методів діагностики ще тривають.

Зауваження щодо підгруп

Діти: У огляді ІДП лише 2% пацієнтів з Нг-ТБ були дітьми, тому окрема оцінка впливу на педіатричних пацієнтів не була можлива. Проте немає причини, чому результати і рекомендації не можна екстраполювати з дорослих на дітей, зважаючи на те, що компоненти схеми були стандартними педіатричними ПТП протягом багатьох років.

Пацієнти з екстенсивним захворюванням. Хоча аналіз ІДП не навів доказових даних по тривалості продовження лікування, пролонгація схеми 6(Н)REZ-левофлоксацин до більше ніж 6 міс може розглядатися на індивідуальній основі для пацієнтів з екстенсивним захворюванням, що визначається за наявністю каверн і персистенції бактеріологічно позитивного мокротиння на 3 міс або після нього (за культуральним аналізом або мікроскопією) [27]. Пролонгація лікування може збільшувати ризик НЯ у деяких випадках (див. також Моніторинг і оцінка у цьому Розділі).

ВІЛ-позитивні особи. Вплив протитуберкульозного лікування довгострокової тривалості серед ВІЛ-позитивних пацієнтів на антиретровірусній терапії (АРТ) та без неї досліджувався серед пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом [28]. У цих випадках повідомлялося про вищу у 2,4 разу частоту рецидивів серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів не на АРТ, які отримували 6 міс лікування, порівняно з пацієнтами, для яких лікування було пролонговано до 9 міс. У пацієнтів з лікарсько-чутливим ТБ, які почали АРТ, не спостерігалось значного позитивного впливу від продовження рифампіциновмісних схем більше 6 міс [29]. У поточному аналізі лише обмежена кількість пацієнтів отримувала АРТ; тим не менше у пацієнтів з коінфекцією ТБ-ВІЛ першим пріоритетом було розпочинання АРТ протягом 8 тиж від початку протитуберкульозної терапії (незалежно від кількості CD4), відповідно до настанов ВООЗ [30]. Таким чином, 6-місячна схема (Н)REZ-левофлоксацин рекомендується для ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Позалегенева захворювання. Даних для пацієнтів із виключно позалегеновим Нг-ТБ доступно не було. Склад запропонованої схеми ймовірно буде ефективним навіть серед цих пацієнтів.

Проте лікування пацієнтів із позалегеновим ТБ має плануватися у тісній консультації з відповідними спеціалістами, зокрема інфекціоністами й неврологами, для прийняття рішень з індивідуальних варіацій тривалості лікування та допоміжному догляду.

Коментарі щодо реалізації

Сценарії випадків. Впровадження цих рекомендацій вимагає призначення схеми (Н)REZ-левофлоксацин лише пацієнтам, у яких підтверджена стійкість до ізоніазиду і виключена стійкість до рифампіцину. Бажано також тестувати на стійкість до фторхінолонів і, за можливості, до піразинаміду, до початку лікування. Вбачається, що схема лікування Нг-ТБ застосовується у таких ситуаціях:

Підтверджений Нг-ТБ до початку лікування ТБ. Лікування (Н)REZ-левофлоксацином починається негайно. Якщо є стійка підозра такого діагнозу (наприклад, близькі контакти підтвердженого випадку-джерела Нг-ТБ), але результати ТМЧ все ще очікуються, то можна вводити цю схему. Якщо результати ТМЧ, проведеного на початку, потім покажуть чутливість до ізоніазиду, то левофлоксацин слід припинити, а пацієнт продовжує лікування для завершення схеми 2HREZ/4HR.

Нг-ТБ підтверджується після початку лікування схемою 2HREZ/4HR. Сюди входять пацієнти, що мають недиагностовану стійкість до ізоніазиду на початку, або ті, що розвинули стійкість до ізоніазиду пізніше, протягом лікування схемою першого ряду. У таких випадках слід провести швидке молекулярне тестування стійкості до рифампіцину (або повторити). Після виключення стійкості до рифампіцину дається повний 6-місячний курс (Н)REX-левофлоксацин. Тривалість визначається потребою приймати левофлоксацин 6 міс, що зазвичай означає, що прийом супровідних препаратів першого ряду займає більше часу.

Якщо виявляється стійкість до рифампіцину, то пацієнту необхідно розпочинати рекомендовану схему лікування МРТБ (див. наступні розділи цих настанов).

Діагностичні можливості. Загальна мета лікування ТБ полягає у досягненні безрецидивного виліковування в усіх пацієнтів, переривання передачі *M. tuberculosis* і запобігання набуттю (або збільшенню) додаткової медикаментозної резистентності. У світі Нг-ТБ є більш поширений, ніж МРТБ. Усі країни мають докладати зусиль для переходу до загального тестування стійкості як до ізоніазиду, так і рифампіцину, на початку лікування ТБ і також для забезпечення

уважного відбору пацієнтів, прийнятних для схеми (H)REX-левофлоксацин¹.

Мінімальна діагностична спроможність належним чином впроваджувати ці рекомендації вимагає швидкого молекулярного тестування на стійкість до рифампіцину перед початком лікування схемою для Hг-ТВ і, бажано, виключення стійкості до фторхінолонів на основі рекомендованих ВООЗ тестів.

Швидкі молекулярні тести, такі як Xpert MTB/RIF і LPA, є бажаними для використання у відборі пацієнтів на схему (H)REZ-левофлоксацин.

Нагляд за ЛС-ТБ показує, що стійкість до фторхінолонів серед пацієнтів з рифампіцинчутливим ТБ є зазвичай низькою по всьому світу [31]. Проте національні дані щодо поширеності стійкості до фторхінолонів — зокрема таргетоване чи повногеномне секвенування для виявлення конкретних мутацій, пов'язаних зі стійкістю до фторхінолонів [32], — може допомогти спрямувати політики тестування, коли в країнах впроваджуються рекомендації з лікування Hг-ТВ.

Коли є підозра на/або підтверджена додаткова стійкість (наприклад, як до фторхінолонів, так і піразинаміду), відповідні схеми лікування можуть потребувати індивідуального планування з іншими ПТП другого ряду. Поточний огляд не зміг надати додаткових доказів по ефективних схемах у пацієнтів із полірезистентним захворюванням.

Для пацієнтів потрібна підтримка і постійний моніторинг, щоб максимізувати прихильність до лікування і проводити раннє виявлення тих, хто не реагує на лікування (наприклад, тих, хто має персистентну позитивність мокротиння у культуральному аналізі або мазку). У випадку нереагування показано повторне ТМЧ до рифампіцину і фторхінолонів, бажано за допомогою Xpert MTB/RIF або LPA. Задokumentоване набуття стійкості до рифампіцину або фторхінолону на схемі лікування Hг-ТВ має насторожити клініциста і спонукати повністю переглянути клінічний і мікробіологічний статус пацієнта та, відповідно, поміняти схему.

Левовфлоксацин пропонується як фторхінолон першого вибору у схемі лікування Hг-ТВ з низки причин. По-перше, цей препарат має краще описаний профіль безпечності порівняно з іншими фторхінолонами, і він найчастіше використовувався у дослідженнях, що були оглянуті під час розробки цих настанов. По-друге, левофлоксацин має менше відомих взаємодій з іншими пре-

паратами порівняно з моксифлоксацином. Наприклад, пікова концентрація в плазмі та експозиція до моксифлоксацину істотно падає при поєднанні з рифампіцином [33], але для левофлоксацину про такий ефект не повідомляється, імовірно, через здатність левофлоксацину проходити обмежений метаболізм у людині і в незмінному вигляді виводитися з сечею [34]. Крім того, хоча він може взаємодіяти з кліренсом ламівудину, але на відміну від моксифлоксацину немає протипоказань до його використання з іншими антиретровірусними препаратами [35].

Додавання левофлоксацину до (H)REZ рекомендується серед пацієнтів з Hг-ТВ, за таким винятком:

- 1) у випадках, коли стійкість до рифампіцину не можна виключити (наприклад, невідома чутливість до рифампіцину; невизначені/помилкові результати на Xpert MTB/RIF);
- 2) підозра або відома стійкість до левофлоксацину;
- 3) відома непереносність фторхінолонів;
- 4) підозра або відомий ризик пролонгованого інтервалу QT [15];
- 5) за можливості — у разі вагітності або під час грудного вигодовування (не є абсолютним протипоказанням).

Якщо підтвердження стійкості до ізоніазиду надходить пізно (наприклад, 5 міс після початку схеми 2HREZ/4HR), то рішення про початок 6 міс (H)REZ-левофлоксацину в цей момент залежить від клінічного стану пацієнта і мікробіологічного статусу.

Якщо левофлоксацин не можна використовувати через токсичність або резистентність, то пацієнт може отримувати як альтернативу 6(H)REZ. На основі результатів огляду доказових даних, проведеного для підготовки цих настанов, не рекомендується замінити левофлоксацин ін'єкційним препаратом. Доказові дані не допомогли визначити вплив інших протитуберкульозних препаратів другого ряду на ефективність лікування².

Додавання ізоніазиду. Не було чітких доказів, що показували б, як додавання ізоніазиду додасть переваги або шкоди пацієнтам. Для зручності пацієнтів і простоти прийому можна використовувати чотирипрепаратну комбінацію з фіксованим дозуванням HREZ³ для лікування Hг-ТВ разом із левофлоксацином.

² Скоригований за вихідними даними QTc. Повідомлялося про пролонгацію інтервалу QT та ізольовані випадки двонаправленої шлуночкової тахікардії. Слід уникати використання для пацієнтів із відомою пролонгацією або з гіпокаліємією і з іншими препаратами, що пролонгують інтервал QT.

³ Слід відзначити, хоча більшість країн зараз закуповує чотирипрепаратну комбінацію з фіксованим дозуванням через Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами партнерства Stop TB (GDF), в умовах, коли доступна лише трикомпонентна схема з фіксованим дозуванням (HRZ), етамбутол слід додавати окремо.

¹ Асоціація історії попереднього лікування ТБ із Hг-ТВ є менш сильною, ніж із МРТБ. Як результат, попереднє лікування ТБ є менш надійним індикатором Hг-ТВ, отже, важлива лабораторна діагностика.

Таблиця 1.1. Ілюстративна вартість схем, що використовуються для лікування Нг-ТВ порівняно з 6-місячною схемою ПТП першого рівня (лише ціна препаратів)*

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

HREZ: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол, піразинамід;
Lfx: левофлоксацин

Примітка. * Джерело даних: Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами [39]. Ціна станом на 16 березня 2018 р. для дорослого у 60 кг. Ціни в дужках відбивають ціну, за якою схема частково або в цілому пропонується у комбінації фіксованого дозування.

Хоча використання ізоніазиду у високих дозах (10–15 мг/кг/день у дорослих) не було оцінено у цьому огляді через недостатність даних, ГРН обговорила ефект збільшення дозування ізоніазиду у збалансованих за вагою комбінаціях фіксованого дозування, залежно від типу молекулярних мутацій. Доказові дані *in vitro*, здається, пропонують, що коли виявлені специфічні мутації *inhA* (і за відсутності будь-яких мутацій *katG*¹), збільшення дози ізоніазиду, ймовірно, буде ефективним; таким чином, можна розглядати додатковий ізоніазид до максимальної дози у 15 мг/кг на день. У випадку мутацій *katG*, які найчастіше зумовлюють стійкість високого рівня, використання ізоніазиду навіть у високих дозах буде ефективним з меншою імовірністю [36].

Дозування. Хоча аналіз ІДП не надав доказових даних для визначення частоти дозування, інтермітуючих або розділених доз схеми 6(H) REZ-левофлоксацин слід уникати [29, 37, 38]. За відсутності повної інформації про оптимальні дозування препарату рекомендується дозування левофлоксацину по вазі².

Взаємодія препаратів. Левофлоксацин може потенційно впливати на кліренс ламівудину (збільшення рівнів ламівудину), проте не є протипоказанням і з іншими антиретровірусними препаратами і не вимагає коригування дози [35]. Слід уникати прийому левофлоксацину з пероральними бівалентними катіон-вмісними сполуками (наприклад, антацидами), бо це може вплинути на його

абсорбцію [7]. Обмеження по одночасному використанню молочних продуктів не є необхідним.

Пролонгація лікування довше 6 міс

Такий варіант може розглядатися для пацієнтів з екстенсивним кавернозним захворюванням або у пацієнтів із повільною конверсією до негативної мікроскопії або культурального дослідження. В останньому випадку слід виключити набуття додаткової стійкості до рифампіцину, а також, за можливості, стійкості до фторхінолонів та піразинамиду. Такі пацієнти вимагають ретельного моніторингу і спостереження.

Вартість. У рамках цього огляду не проводився аналіз клініко-економічної ефективності. У табл. 1.1 подано приблизну вартість повного курсу препаратів у різних схемах для дорослих на основі вартості продукції, закупленої через Глобальний механізм забезпечення лікарськими засобами (GDF) [39].

Використання комбінацій фіксованого дозування навіть для частини схеми скорочує витрати. Препарати, потрібні для схеми лікування 6HREZ-левофлоксацин, коштують у три рази більше, ніж схема 2HREZ/4HR у разі використання фіксованої комбінації HREZ. Очікується, що лікування Нг-ТВ по цих настановах не підвищить істотним чином операційні витрати.

Прихильність. Хоча аналіз ІДП містить обмежені дані про використані стратегії прихильності до лікування (наприклад, пряме спостереження за лікуванням [DOT]; самостійний прийом препаратів [SAT]), покращення показників успішності лікування, схоже, асоціюється зі збільшенням підтримки пацієнтів, зокрема з підтримкою прихильності до лікування (наприклад, за допомогою цифрових технологій) або іншими рекомендованими ВООЗ засобами [29]. На відміну від схем для чутливого ТВ і МРТБ рекомендована схема лікування Нг-ТВ не має інтенсивної фази та фази продовження, що спрощує проведення та моніторинг лікування.

¹ Ізольована мутація *katG* або *inhA* може відповідати на варіабельні рівні мінімальної інгібіторної концентрації (МІК). Це означає, що мутації *inhA* не завжди показують стійкість до низьких рівнів ізоніазиду або що мутації *katG* обов'язково корелюють зі стійкістю до високих рівнів ізоніазиду. Наявність обох мутацій зазвичай указує на резистентність високого рівня [36].

² Дослідження, включені у цей аналіз ІДП, використовували схеми, що містять левофлоксацин (зазвичай у дозі 750–1000 мг/день), моксифлоксацин (400 мг/день) або гатифлоксацин (400 мг/день), а також фторхінолони ранніх поколінь (ципрофлоксацин і офлоксацин), які більше не рекомендуються для лікування ЛС-ТВ. Канаміцин (Km) і капреоміцин (Cm) більше не рекомендовані для використання у лікуванні ЛС-ТВ.

Моніторинг і оцінка

Пацієнти, що отримують схему (H)REZ-левофлоксацин, мають проходити моніторинг під час лікування з використанням розкладів відповідного клінічного і лабораторного тестування. Критерії, що використовуються для визначення результату лікування, є тими самими, що й для чутливого ТБ [12]. Знаки нереагування або невдачі лікування мають простежуватися за допомогою ТМЧ щодо стійкості до рифампіцину і, за можливості, до фторхінолонів і піразинаміду. Для того щоб обмежити ризик набуття додаткової резистентності, слід уникати додавання одиничних ПТП у пацієнтів, які залишаються позитивними за мікроскопією або культуральним дослідженням після 2 міс лікування, які не показують сприятливої клінічної реакції і у тих, хто не має свіжих результатів ТМЧ.

Як і з будь-якими іншими ПТП і схемами, необхідно вживати заходів безпеки для забезпечення швидкого виявлення і належного ведення СНЯ. Постійний клінічний моніторинг є над-

звичайно важливий для всіх пацієнтів, що отримують таку схему, особливо тести функції печінки, зважаючи на гепатотоксичний потенціал пролонгованого використання піразинаміду. За можливості, усі пацієнти мають щомісяця тестуватися на належні рівні аспартатамінотрансферази (AST або SGOT). Якщо немає наявних ресурсів для моніторингу всіх пацієнтів на схемах лікування Hг-ТВ, то наполегливо рекомендується щомісячний моніторинг пацієнтів з високим ризиком, наприклад, пацієнтів із коінфекцією вірусним гепатитом або з історією надмірного вживання алкоголю. Додатково, щоб запобігти і вести потенційні токсичні ефекти етамбутолу у дітей (наприклад, ретробульбарний неврит), необхідно забезпечити прихильність до правильних доз, рекомендованих для педіатричних популяцій. Ранні ознаки токсичності етамбутолу можна перевіряти у старших дітей шляхом розрізання червоного і зеленого кольорів. Моніторинг щодо ретробульбарного невриту можна проводити на ранніх етапах, коли необхідно [40].

Продовження у наступному номері.