

Консолідовані настанови ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого туберкульозу*#□

Частина 2

Розділ 2. Склад довгострокових схем лікування МРТБ

Рекомендації

- 2.1. У пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах слід включати усі 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 лікування 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 (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.2. Канаміцин і капреоміцин не слід включати у лікування пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.3. Левофлоксацин або моксифлоксацин слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (сильна рекомендація, середня достовірність оцінки впливу).
- 2.4. Бедаквілін слід включати у довгострокові схеми МРТБ для пацієнтів віком від 18 років (сильна рекомендація, середня достовірність оцінки впливу). Бедаквілін також можна включати у довгострокові схеми МРТБ для пацієнтів віком від 6 до 17 років (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.5. Лінезолід слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (сильна рекомендація, середня достовірність оцінки впливу).
- 2.6. Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть включатися у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.7. Етамбутол можна включати у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.8. Деламанід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ віком від 3 років на довгострокових схемах (умовна рекомендація, середня достовірність оцінки впливу).
- 2.9. Піразинамід можна включати у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.10. Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати у лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу). Амікацин можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ віком від 18 років на довгострокових схемах, коли проведено ТМЧ і забезпечено надійні заходи моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, то стрептоміцином може замінити амікацин на тих же умовах (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки впливу)¹.
- 2.11. Етіонамід або протіонамід можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах лише якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються або за відсутності кращих варіантів складання схеми (умовна рекомендація проти використання, дуже низька достовірність оцінки впливу).
- 2.12. Парааміносаліцилову кислоту можна включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ

© 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>

□ Продовження. Початок у № 2, 2019, с. 95—106.

¹ Іміпенем-циластатин і меропенем призначаються з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах у комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не є додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не повинна використовуватися без іміпенем-циластатину або меропенему.

на довгострокових схемах тільки якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються або за відсутності кращих варіантів складання схеми (умовна рекомендація проти використання, дуже низька достовірність оцінки впливу).

2.13. Клавуланову кислоту не слід включати в лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах (сильна рекомендація проти використання, низька достовірність оцінки впливу).

Обґрунтування й доказові дані

Цей розділ охоплює схеми лікування МРТБ тривалістю довше, ніж короткострокові схеми лікування МРТБ у 9–12 міс, описані в розділі 4. Рекомендації цього розділу дають відповідь на два запитання РІСО (див. додаток 1).

- *Запитання РІСО № 2 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* У пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ, які окремі препарати, ймовірніше, покращать результат лікування в умовах довгострокової схеми відповідно до рекомендацій ВООЗ?¹
- *Запитання РІСО № 3 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* У пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи результати лікування безпечно покращуються, коли ефективних препаратів у інтенсивній фазі менше або більше п'яти?

Рекомендації по розробці довгострокових схем лікування МРТБ опубліковані ВООЗ чимало років тому і були впроваджені у багатьох країнах світу [2, 6, 14]. Рекомендації в цьому розділі охоплюють усі форми МРТБ/Риф-ТБ і включають лікування пацієнтів зі штамми, чутливими до ізоніазиду, або з додатковою стійкістю до ізоніазиду (наприклад, МРТБ), або резистентними до інших препаратів першого ряду (полірезистентні) або другого ряду (наприклад, туберкульоз з широкою медикаментозною резистентністю, ТБ-ШМР) ВООЗ рекомендує, щоб усі пацієнти з ТБ — і діти, і дорослі, — діагностовані штамми, які показали свою стійкість до рифампіцину, починали лікування схемою МРТБ. Умовні рекомендації щодо складання довгострокових схем лікування МРТБ, які були в попередніх настановах 2016 р., пропонували включати щонайменше п'ять ефективних препаратів на інтенсивній фазі, що складається з піразинаміду, і чотирьох протитуберкульозних препаратів другого ряду (табл. 2.1) [6]. Для подальшого посилення схеми можна розглядати додавання ізоніазиду

¹ Зважаючи на те, що дуже мало випробувань або інших досліджень провели паралельні порівняння препаратів проти МРТБ у схемах із різним дозуванням, не очікується, що рекомендації з корекції дозування залежатимуть від результатів систематичного огляду.

Таблиця 2.1. Групи препаратів, рекомендованих для використання у довгострокових схемах МРТБ¹

Група й кроки	Препарат
Група А Включити всі три препарати	Левофлоксацин АБО Lfx
	Моксифлоксацин Mfx
	Бедаквілін ^{2,3} Bdq
	Лінезолід ⁴ Lzd
Група В Додати один або обидва препарати	Клофазимін Cfz
	Циклосерин Cs
	або теризидон Trd
Група С Додати для завершення схеми і коли препарати з груп А та Б не можуть використовуватися	Етамбутол E
	Деламанід ^{3,5} Dim
	Піразинамід ⁶ Z
	Іміпенем-циластатин Ipm- або CIn
	меропенем ⁷ Mpm
	Амікацин Am (або стрептоміцин) ⁸ (S)
	Етіонамід АБО Eto
	Протіонамід ⁹ Pto
	Парааміносаліцилова кислота ⁹ PAS

Примітка. ¹Ця таблиця має допомогти у розробці індивідуалізованих довгострокових схем лікування МРТБ (склад рекомендованих короткострокових схем МРТБ переважно стандартизований; див. Розділ 4). Ліки в групі С ранжуються за низхідним порядком звичайної пріоритетності у використанні на основі інших міркувань. МА ІДП 2018 р. для довгострокових схем не включав пацієнтів на тіоацетазоні і мав замало пацієнтів на гатіфлоксацині та високих дозах ізоніазиду для зваженого аналізу. Рекомендації щодо перхлорону, інтерферону-гамма або сутезоліду неможливі через відсутність даних про фінальні результати лікування у відповідних дослідженнях пацієнтів (див. онлайн-додаток 9); ²доказових даних щодо безпеки та ефективності використання бедаквіліну довше 6 міс і у віці до 6 років було недостатньо для огляду. Використання бедаквіліну поза цими обмеженнями має слідувати передовим практикам застосування поза областю показань [48]; ³доказових даних по сукупному застосуванню бедаквіліну та деламаніду було недостатньо для огляду; ⁴використання лінезоліду протягом щонайменше 6 міс продемонструвало збільшення ефективності, хоча застосування може бути обмежено через токсичність. Аналіз пропонує використання лінезоліду протягом усього періоду лікування для оптимізації ефекту (приблизно 70 % пацієнтів на лінезоліді з даними отримували його довше 6 міс, а 30 % — протягом 18 міс або всього періоду). На основі субаналізу ІДП неможливо розрахувати предиктори раннього скасування лінезоліду; ⁵доказових даних щодо безпеки та ефективності деламаніду довше 6 міс і у віці до 3 років було недостатньо для огляду. Використання деламаніду поза цими обмеженнями має слідувати передовим практикам застосування поза областю показань [48]; ⁶піразинамід вважається ефективним препаратом лише якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість; ⁷кожна доза іміпенем-циластатину і меропенему призначаються з клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах у комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не є додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не повинна використовуватися без іміпенем-циластатину або меропенему; ⁸амікацин та стрептоміцин слід розглядати лише якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість, а також забезпечується високоякісний моніторинг приглухуватості з аудіометрією. Стрептоміцин може розглядатися лише якщо амікацин застосовувати не можна (недоступний або задокументовано резистентність) і якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість (стійкість до стрептоміцину не виявляється методами молекулярних лінійних зонд-аналізів другого ряду і потрібне фенотипне ТМЧ). Канаміцин і капреоміцин більше не рекомендовані для використання у схемах МРТБ; ⁹ці препарати показали ефективність лише у схемах без бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну або деламаніду, і таким чином пропонуються лише коли інших варіантів складання схем немає.

в високих дозах та (або) етамбутолу. Зважаючи на доступність і зростання використання нових препаратів бедаквіліну і деламаніду в останні роки, доступність моксифлоксацину і лінезоліду через істотне скорочення цін, і зміни в рекомендованому складі й тривалості довгострокових схем порівняно з попередніми роками, було вирішено про актуальність перегляду схем у поточному оновленні настанов.

Імовірність успіху лікування пацієнтів з МРТБ на довгострокових схемах залежить від факторів співвідношення пацієнт/штам (у тому числі ступінь захворювання, шаблони резистентності, супутні захворювання), а також доступу до медичної допомоги (наприклад, схеми з достатньою кількістю ефективних препаратів, якість ліків, ведення небажаних явищ і інші заходи підтримки пацієнта). Показано, що довгострокові схеми МРТБ із достатньою кількістю ефективних препаратів збільшують імовірністьвилікування і знижують ризик смерті серед дорослих і дітей [42–45]. Складання довгострокових схем визначається вибіркою окремих препаратів, які вважаються ефективними, а також потребою комбінувати достатню кількість препаратів для максимізації імовірності безрецидивноговилікування без збільшення токсичності. Схеми можуть бути стандартизовані (фіксовані) або індивідуалізовані під потреби пацієнта. Довгострокові схеми зазвичай тривають 20 міс або більше; рекомендації щодо їхньої тривалості обговорюються далі в розділі 3.

Перед проведенням дискусії ГРН, ВООЗ оголосила про збирання даних окремих пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ, включно з результатами лікування [46]. Метааналіз індивідуальних даних пацієнтів (МАІДП), дорослих і дітей, які лікувалися довгостроковими схемами МРТБ, дав змогу вивчити корисні кореляції результатів, зокрема до складу схем [42–44]. Доказова база ефективності багатьох препаратів, використаних у схемах МРТБ, переважно покладається на спостережні дослідження, і дуже мало було досліджено в рандомізованих умовах із контролем. У підсумку загальна достовірність доказових даних часто зазначається як низька або дуже низька. Джерела даних, використаних ГРН для відповіді на два запитання РІСО у цьому розділі наведені нижче (додаткові відомості про використовувані методи і плани аналізу див. у онлайн-додатках 6 і 9).

Запитання РІСО 2 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018) (вибір індивідуальних препаратів). Спершу, щоб проаналізувати успішність або невдачі лікування, рецидив або смерті по індивідуальних препаратах, використовувався окремий МА ІДП 2018 р. з 13 104 випадками з 53 досліджень у 40 країнах. ІДП за 2018 р. містять нові набори

даних за останні роки з кількох країн, зокрема великий набір з Південної Африки, де багатьох пацієнтів лікували бедаквіліновмісними схемами. Далі, щоб проаналізувати НЯ, які призвели до повного припинення окремого препарату у довгострокових схемах, використовувався піднабір ІДП у 5450 випадків з 17 досліджень, до якого було додано інформацію з 10 інших досліджень, які повідомляли лише про НЯ або для бедаквіліну (n = 130), лінезоліду (n = 508), або карбапенемів (n = 139).

Окремо від цих даних ГРН також оцінила неопубліковані результати випробовування третьої фази № 213 для деламаніду [47] і дані по безпеці й фармакологічному впливу з неопублікованих педіатричних досліджень бедаквіліну (другої фази ТМС207-С211 і фаз I/ІІМРАСТ РІ 108) і деламаніду (Фаза I 242-12-245, Фаза I 242-12-232, Фаза II 242-12-233) (див. онлайн-додаток 9). На додачу проведено пошук літератури щодо досліджень, які повідомляють про результати лікування пацієнтів іншими препаратами, ніж наведені у настановах 2016 р.: наприклад, перхлорон, інтерферон-гамма і сутезолід.

Запитання РІСО № 3 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018). (Імовірно ефективна кількість препаратів) щоб проаналізувати успішність лікування, невдачу, рецидив або смерть для оптимальної кількості препаратів, які можна включати в довгострокові схеми, були видобуті дані з піднабору у 8957 пацієнтів з 47 досліджень, що входили у ІДП, використані для наведеного вище запитання РІСО 2 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018). Із них 3570 пацієнтів у 16 дослідженнях мали інформацію про дати початку й завершення окремих препаратів, по яких повідомлялося про тестування медикаментозної чутливості, і 5387 пацієнтів у 31 дослідженні мали інформацію про окремі препарати, використовувані як у інтенсивній фазі, так і у фазі продовження, а також про результати тестування медикаментозної чутливості. Зважаючи на те, що це запитання спрямоване на кількість препаратів як у інтенсивній фазі, так і у фазі продовження, пацієнти, які не отримували ін'єкційний препарат або у яких не була визначена початкова інтенсивна фаза, були виключені (n = 476). Пацієнти, що були визначені як «вилікувані» або «лікування завершено», але отримали менше 18 міс лікування (мінімальна тривалість довгострокових схем лікування, рекомендованих ВООЗ у минулому), також виключалися (n = 346). Для запитання РІСО 3 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018) у випадках, коли були доступні результати ТМЧ, ліки вважалися ефективними, якщо результати показували чутливість і не вважалися ефективними, якщо результати показу-

вали стійкість. Коли результати ТМЧ були відсутні, існували дві ситуації:

1) якщо поширеність резистентності до того препарату була $< 10\%$ у тій же популяції (з тієї самої країни або місця дослідження, якщо воно розташовувалося в тій же країні, або з усіх місць загалом, якщо локальні дані не були доступні), тоді препарат вважався ефективним. Це стосується таких препаратів: теризидон, лінезолід; клофазимін, бедаквілін, кармапенемі і деламанід.

2) якщо поширеність резистентності до того препарату була $\geq 10\%$ у тій же популяції (з тієї самої країни або місця дослідження, якщо воно розташовувалося в тій же країні, або з усіх місць загалом, якщо локальні дані не були доступні), тоді, якщо результат ТМЧ був відсутній, використовувалися розрахункові результати ТМЧ. Якщо розрахунковий результат ТМЧ показував чутливість, то препарат вважався як ефективний; якщо розрахунковий результат ТМЧ показував резистентність, тоді препарат не вважався ефективним. Це стосується таких препаратів: піразинамід, етамбутол, ін'єкційні препарати другого ряду, фторхінолони, парааміносаліцилова кислота, етіонамід або протіонамід. Наступні препарати не входили у підрахунок кількості препаратів із імовірною ефективністю (незалежно від будь-якого наявного результату ТМЧ): ізоніазид (зокрема у високих дозах), рифампіцин, рифабутин, тіоацетазон, амоксицилін-клавуланат або макролідні антибіотики.

Переглядаючи доказові дані і формулюючи рекомендації, ГРН зважала на те, що настанови мають охоплювати також і підгрупи, які не дуже добре представлені у МА ІДП 2018 р, зокрема дітей. Там, де дані по дітях були недоступні, на дітей екстраполювалися доказові дані по дорослих. На основі найкращих наявних доказових даних були сконструйовані рекомендації по схемах із високим рівнем безрецидивного вилікування, що зменшують імовірність смерті та появи додаткової резистентності, водночас зі зменшенням шкоди. ГРН брала до уваги метааналіз педіатричних ІДП МРТБ по 975 клінічно діагностованих або бактеріологічно підтверджених випадках легеневого або позалегеневого ТБ, які використовувалися для рекомендацій по лікуванню 2016 року [17]. Діти з ТБ-ШМР були виключені з того аналізу ($n = 36$), оскільки їхні схеми лікування не вважалися порівнюваними зі схемами інших пацієнтів з МРТБ, та їхня кількість була занизька для незалежного аналізу. На час компіляції цього набору даних в нього не входили жодні рандомізовані контрольовані випробування, і загальна достовірність оцінок впливу на основі цих доказів вважається дуже низькою.

Коментарі

ГРН оцінювала індивідуальний внесок у результати лікування для препаратів, що використовувалися у довгострокових схемах МРТБ, використовуючи переважно оцінки впливу з МА ІДП 2018 р. та випробування 213 (деламанід) для запитання *PICO 2 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018;* див. у додатках 7 і 8 відповідні підсумкові доказові дані за GRADE для кожного препарату, а також і по структурі прийняття рішень). Після ретельної оцінки співвідношення переваг і шкод були виведені рекомендації по кожному препарату і класифіковані на три групи (табл. 2.1–2.3).

- *Група А:* фторхінолони (левофлоксацин і моксифлоксацин), бедаквілін і лінезолід вважаються високоефективними. Наполегливо рекомендується включати їх у всі схеми, за винятком наявності протипоказань;
- *Група В:* клофазимін і циклосерин або теризидон умовно рекомендуються як препарати другого вибору;
- *Група С:* усі інші препарати, які можна використовувати, коли схему не можна скласти з препаратів груп А та В. Препарати групи С ранжуються за співвідношенням переваг до шкоди, які зазвичай очікуються від кожного з них.

Інші препарати, що не входять у групи А-С:

- канаміцин і капреоміцин, які у використанні були асоційовані з гіршими результатами і таким чином не можуть бути рекомендовані для використання у схемах МРТБ.
- гатифлоксацин та високі дозування ізоніазиду використовувалися для дуже малої кількості пацієнтів, а тіоацетазон не використовувався взагалі. Зараз немає наявних лікарських форм гатифлоксацину гарантованої якості після їх відкликання з ринку через занепокоєння щодо дисглікемії. Тіоацетазон навряд чи матиме місце у сучасних довгострокових схемах і наразі не доступний у лікарських формах гарантованої якості. Ізоніазид високого дозування може мати місце у лікуванні пацієнтів з підтвердженою чутливістю до ізоніазиду (див. нижче Коментарі щодо підгруп);
- клавуланова кислота має включатися в схеми МРТБ/Риф-ТБ лише як супутній препарат для карбапенемів (іміпенем-циластатин і меропенем). Коли вона застосовується таким чином, її слід давати з кожною дозою карбапенему, і вона не має вважатися додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом.

Рекомендації щодо перхлозону, інтерферону-гамма або сутезоліду неможливі через відсутність даних про фінальні результати лікування у відповідних дослідженнях пацієнтів.

Таблиця 2.2. Відносний ризик невдачі лікування або рецидиву смерті (на противагу успішному лікуванню), МА ІДП 2018 р. для довгострокових схем МРТБ і деламаніду, випробування 213 (аналіз популяції усіх пацієнтів, яким призначено лікування)¹

Препарат	Невдача або рецидив порівняно з успішністю лікування		Смерть порівняно з успішністю лікування	
	Абс.	Скориговане співвідношення шансів (95 % межі довірчого інтервалу)	Абс.	Скориговане співвідношення шансів (95% межі довірчого інтервалу)
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 [0,1–0,3]	1245	0,5 [0,1–0,3]
Деламанід	289	1,1 [0,4–2,8]*	290	1,2 [0,5–3,0]*
Піразинамід	1248	2,7 [0,7–10,9]	1272	1,2 [0,1–0,3]
Іміпенем-циластатин АБО меропенем	206	0,4 [0,2–0,7]	204	0,2 [0,1–0,3]
Амікацин	635	0,3 [0,1–0,5]	727	0,7 [0,4–1,2]
Стрептоміцин	226	0,5 [0,1–0,3]	238	0,1 [0,0–0,4]
Етіонамід АБО протіонамід	2582	1,6 [0,5–5,5]	2750	2,0 [0,8–5,3]
Парааміносаліцилова кислота	1564	3,1 [0,1–0,3]	1609	1,0 [0,6–1,6]
Канаміцин	2946	1,9 [1,0–3,4]	3269	1,1 [0,5–2,1]
Інші Капреоміцин	777	2,0 [0,1–0,5]	826	1,4 [0,7–2,8]
Амоксицилін-клавуланова кислота	492	1,7 [1,0–3,0]	534	2,2 [1,3–3,6]

Примітка. * Значення нескоригованих коефіцієнтів ризику, згідно з визначеннями дослідників випробування 213 на 24-му місяці.

Таблиця 2.3. Серйозні небажані явища (СНЯ) у пацієнтів на довгострокових схемах МРТБ

Препарат	Абсолютний ризик СНЯ	
	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]
Левофлоксацин	4,1	[1,9–8,8]
Стрептоміцин	4,5	[2,3–8,8]
Cycloserine/terizidone	7,8	[5,8, 10,9]
Капреоміцин	8,4	[5,7–12,2]
Піразинамід	8,8	[5,6–13,2]
Етіонамід/протіонамід	9,5	[6,5–14,5]
Амікацин	10,3	[6,6–17,0]
Канаміцин	10,8	[7,2–16,1]
Парааміносаліцилова кислота	14,3	[10,1, 20,7]
Тіоацетазон	14,6	[4,9, 37,6]
Лінезолід	17,2	[10,1, 27,0]

Примітка. * З мережевого метааналізу на основі підгруп («arm-based network») для підвибірki пацієнтів з ІДП 2016 р., для яких були повідомлення про НЯ, що призвели до постійного припинення ПТП (27 досліджень) або до класифікації за 3–5 ступенем (3 дослідження). Було знайдено недостатньо записів по деламаніду, іміпенем-циластатину і меропенему, щоб оцінити ризики. Препарати, що не входять у групи А, В або С, виділені курсивом.

¹ Див також текст, табл. 2.3 і онлайн-додатки 7–9 для додаткових подробиць визначення оцінки і додаткових факторів, розглянутих ГРН під час зміни класифікації препаратів у довгих схемах МРТБ згідно з табл. 2.1.

Стосовно використання бедаквіліну для пацієнтів молодше 18 років і зважаючи на те, що профілі залежності експозиція-реакція (профілі ефективності) можуть бути екстрапольовані з дорослих на дітей, ГРН вирішила, що дози, оцінені у дітей і підлітків у двох дослідженнях (Фаза II ТМС-207-С 211 і Фаза I/II ІМРААСТ РІ 108; див. онлайн-додаток 9) не створюють такої експозиції, яка збільшить для пацієнтів 6–17 років ризик неефективності лікування. Ризик безпечності у дітей від 6 років, залучених у випробування, — які всі були ВІЛ-негативні і з обмеженою експозицією до інших ліків, пролонгуючих інтервал QT, — не перевищує цього показника в дорослих. Варіабельність, пов'язана з обмеженим розміром вибірки, не дає змоги прокоментувати залежність експозиція-реакція (щодо безпечності). ГРН також дійшла висновку, що співвідношення ризику-переваг щодо використання бедаквіліну в пацієнтів від 6 до 17 років подібні показникам для дорослих, але й наголосила, що перш ніж оновлювати ці рекомендації до більш сильних, необхідно зібрати більше даних.

Стосовно використання деламаніду в дітей молодше 6 років ГРН вирішила, що на основі аналізу даних від дорослих, а також даних із фармакології та безпечності, екстрапольовання ефективності й безпечності слід обмежити лише дітьми від 3 до 5 років, але не поширювати на дітей, молодших за 3 роки (див. онлайн додаток 9).

Профілі експозиції у дітей 3–5 років були порівнюваними з дорослими і не вищі за дітей від 6 років, для яких попередня ГРН, яка скликалася ВООЗ, уже рекомендувала використання деламаніду [4, 5]. На основі наданих лабораторних і кардіологічних даних не було виявлено сигналів небезпеки, відмінних від тих, які спостерігалися у дітей віком 3–5 років. Тим не менш ГРН мала сумніви щодо практичної можливості введення правильної дози дітям 3–5 років, зважаючи на те, що особлива лікарська форма, використовувана у випробуваннях (25 мг), не буде наявна у найближчому майбутньому, а існуючі таблетки для дорослих (50 мг) не є біоеквівалентними. Таким чином, складно проводити маніпуляції з препаратом без загрози ефективності.

Щодо запитання *РІСО № 3 (МРТБ/Риф-ТБ)*, аналіз показав, що на сучасних довгострокових схемах лікування МРТБ ризик невдачі лікування, рецидиву і смерті був порівнюваний у випадках початку лікування чотирма, п'ятьма або шістьма препаратами, що, ймовірно, будуть ефективні. Аналіз також показав, що пацієнти з трьома препаратами на фазі продовження — очікувана ситуація за початку на чотирьох препаратах і припинення ін'єкційного препарату

наприкінці інтенсивної фази — показали результат не гірше, ніж пацієнти з чотирма препаратами на фазі продовження. Зважаючи на зростання ймовірності небажаних явищ, взаємодії препаратів і добової кількості таблеток із кількістю препаратів у схемі, бажано дати пацієнтам мінімально необхідну кількість препаратів для отримання порівнюваного рівня безрецидивного вилікування. Приймаючи рішення про мінімальну рекомендовану кількість препаратів, ГРН зважала також на аналізи, що містили ін'єкційні препарати у схемах, водночас повністю усвідомлюючи, що майбутні довгострокові схеми далі все більше будуть безін'єкційними. Більше того, було важливо подбати про ситуації, у яких більше одного препарату припиняється після перших місяців або через показання (бедаквілін і деламанід зазвичай припиняються через 6 міс після початку), або через переносність (особливо лінезолід; див. табл. 2.3), і, відповідно, більшу свою тривалість схема міститиме на два ключових препарати менше, ніж на початку. Проте ІДП 2018 р. містили досвід 300 пацієнтів, яких лікували лінезолідом щонайменше один місяць, переважно по 600 мг/день, з інформацією про тривалість використання. Близько 30% лише отримували лінезолід 1–3 міс, проте більше 30% отримували його понад 18 міс, і ці пацієнти мали найменшу частоту неуспішності лікування, випадіння з-під нагляду і смерті. Графік тривалості лінезоліду і неуспішності лікування показує, що оптимальна тривалість використання буде близько 20 міс, що відповідає загальній тривалості довгострокової схеми МРТБ (хоча такий аналіз не враховує упередження виживання, коли ті, хто пройшли повний курс лікування з більшою ймовірністю матимуть успішний результат, зважаючи на смерті й випадіння з-під нагляду, які відбулися раніше). Чіткого шаблону такого типу НЯ із тривалістю використання вирізнити неможливо, хоча в деяких випадках реєструвалася оптична невротія, щодо якої є дані про асоціацію з довготерміновим використанням лінезоліду [49], водночас гематологічна токсичність реєструвалася незалежно від тривалості використання.

У висновках ГРН рекомендує за можливості схеми складати з усіх трьох препаратів групи А і щонайменше одного препарату 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. Для пацієнтів, у яких є вірогідність, що два препарати групи А, ймовірно, будуть припинені до завершення лікування (наприклад, попередні супутні захворювання вимагають, щоби бедаквілін і лінезолід достроково зупинили через ризики для здоров'я), тоді рекомендовано починати з п'ятьма ефективними препаратами замість чотирьох. Очікується, що такі положення застосовуються до переважної більшості пацієнтів з МРТБ, зокрема з тими, хто має додаткову резистентність до фторхінолонів або інших препаратів.

Зауваження щодо підгруп

МРТБ/Риф-ТБ окремо або з додатковою резистентністю. Довша схема, ймовірно, буде ефективною, якщо її склад визначено на основі надійної інформації щодо чутливості препарату. Створення довгострокових схем лікування пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ з додатковою резистентністю (зокрема ТБ-ШМР) виконується за подібною ж логікою, що й для інших пацієнтів з МРТБ. В ідеалі всі пацієнти з МРТБ мають тестуватися як мінімум на стійкість до фторхінолонів до початку лікування МРТБ. Якщо розглядається варіант скороченої схеми або схеми з амікацином, тоді слід провести швидке тестування для ін'єкційних препаратів другого ряду. Інші тести на резистентність до таких препаратів, як бедаквілін, даламанід, лінезолід, піразинамід і на патерні мутації найчастіше пов'язані з резистентністю до ізоніазиду і етіонаміду/протіонаміду, теж можуть допомогти під час вибору схеми (наприклад, виключити короткострокову схему) і її складу. Наразі немає затверджених швидких тестів стійкості до піразинаміду, а фенотипове ТМЧ може потребувати кількох тижнів до появи надійного результату, і таким чином рішення щодо включення або заміни піразинаміду може відтермінувати початок лікування на кілька тижнів. У багатьох обставинах ТМЧ до інших препаратів, що часто використовуються для лікування МРТБ, не є зазвичай достатньо надійним, щоб визначати склад схеми. Через це можуть бути необхідні інші елементи для визначення ймовірності ефективності (див. Зауваження щодо реалізації). Якщо протитуберкульозні програми ще не мають можливості проводити ТМЧ, необхідно швидко її нарощувати і докласти всіх зусиль для забезпечення доступу до затверджених швидких молекулярних тестів. Поки не з'явиться спроможність ТМЧ до другого ряду — зокрема бедаквіліну, лінезоліду і клофазиміну, — рішення щодо лікування, можливо, мають поклатися на

ймовірність резистентності до препаратів, визначену на основі клінічної історії пацієнта і даних епідагляду по країні або регіону.

RR-ТБ. Пацієнти (діти або дорослі) без резистентності до ізоніазиду мають проходити лікування за рекомендованою схемою для МРТБ: довгостроковою схемою МРТБ з додаванням ізоніазиду або короткостроковою схемою МРТБ у прийнятних пацієнтів (див. також розділ 4). Хоча ізоніазид у високих дозах не входить в групи А—С, зважаючи на рідкісність його застосування у сучасних довгих схемах для дорослих з МРТБ/Риф-ТБ, його все одно можна застосовувати для пацієнтів із підтвердженою чутливістю або в присутності мутацій, які зазвичай не створюють повної стійкості до ізоніазиду. У огляді доказових даних ВООЗ 2016 р. продемонстровано, що ізоніазид у високих дозах є важливим компонентом педіатричних схем, і на основі цього проекстрапольовано його використання для дорослих [44]. У цьому аналізі ізоніазид у високих дозах був асоційований з успіхом лікування серед дітей із підтвердженим МРТБ (aOR 5,9, 95% CL 1,7–20,5; p = 0,007).

Діти. Огляд 2018 р. індивідуальних даних пацієнтів на довгострокових схемах переважно охоплював дорослих пацієнтів, лише 181 з 13 104 (1,4%) випадків були молодше 15 років. Тим не менш рекомендації ВООЗ по довгострокових схемах МРТБ застосовуються до дітей так само, як і до дорослих. Більшість препаратів, що використовуються у довгострокових схемах, входили в схеми лікування МРТБ протягом багатьох років у подібних комбінаціях як для дорослих, так і для дітей. ГРН рекомендує використовувати бедаквілін у дітей віком від 6 років, а даламанід — від 3 років (див. Коментарі). Відтворити експозицію даламаніду, досягнуту спеціальними таблетками у 25 мг, протестованими у дослідженні на дітях від 3–5 років, ймовірно, буде складно, зважаючи на те, що така лікарська форма не є біоеквівалентною таблетованому даламаніду по 50 мг для дорослих, а це єдина форма, доступна в передбачуваному майбутньому (див. документи, на основі яких розроблено оновлення настанов 2018 р. у додатку 9). Також існують побоювання, що таблетка для дорослих може кришитися під час спроб її розділити, а вміст її надзвичайно гіркий і неприємний. Також розділення, роздавлювання або розчин таблетки у 50 мг може змінювати її біоеквівалентність. Даламанід піддається окисненню і тепловому впливу, тому зберігання фрагментів таблетки для пізнішого використання, ймовірно, спричинить доставку меншої кількості активної речовини із невизначеними продуктами окиснення. Уникання ін'єк-

ційновмісних схем особливо актуально для дітей, зокрема для наймолодшого віку з легким перебігом захворювання, що визначається за відсутністю недостатності харчування, серйозних форм позалегенового захворювання, кавітації на радіографії грудної клітки або ВІЛ-інфекції. Втрата слуху може невідворотно вплинути на набуття мовлення і здатності навчатися у школі і таким чином, під час використання амікацину або стрептоміцину у дітей дуже важливо проводити регулярну аудіометрію (рекомендації 2018 р. переважно спрямовані на дорослих).

Позалегеновий ТБ і туберкульозний менінгіт.

Рекомендації ВООЗ по довгострокових схемах МРТБ застосовуються також і до пацієнтів з позалегеновим захворюванням. Може виникнути потреба в корекції залежно від специфічного розташування захворювання. Лікування МРТБ/Риф-ТБ менінгіту найкраще визначати за ТМЧ штаму інфекції і за знанням характеристик ПТП, що перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Левофлоксацин і моксифлоксацин добре проникають у ЦНС [50], так само як і етіонамід/протіонамід, циклосерин/теризидон, лінезолід і іміпенем-циластатин [51, 52]. Судомні напади можуть бути більш поширені серед дітей із менінгітом, яких лікують іміпенем-циластатином (для випадків менінгіту і дітей більш пріоритетним є меропенем). Ізоніазид у високих дозах і піразинамід також можуть досягати терапевтичних рівнів у спинномозковій рідині і показують користь за умов чутливості штамів; парааміносаліцилова кислота і етамбутол не проникають добре у ЦНС і не повинні вважатися ефективними препаратами проти МРТБ менінгіту. Амікацин і стрептоміцин проникають у ЦНС лише в присутності запалення мозкових оболонок. Існує мало даних про проникнення клофазиміну, бедаквіліну або деляманіду у ЦНС.

Вагітність. Амікацин, стрептоміцин, протіонамід і етіонамід зазвичай є протипоказаними у вагітних. Після змін, внесених у оновленні настанов 2018 р., очікується, що ці препарати будуть не так часто використовуватися у майбутніх довгих схемах. Знання про безпеку бедаквіліну і деляманіду під час вагітності і грудного годування є епізодичні. Рекомендовано в таких випадках індивідуалізувати довгострокову схему, щоб вона включала компоненти, щодо яких краще визначено профіль безпечності. Результати лікування і вагітності, також післяпологовий нагляд за вродженими аномаліями — мають документуватися, що потім допоможе визначити майбутні рекомендації щодо лікування МРТБ при вагітності.

ВІЛ-інфекція. Склад схеми лікування для МРТБ зазвичай не відрізняється істотно для

людей, що живуть із ВІЛ. Проявивши уважність, можна уникнути небагатьох взаємодій між препаратами (наприклад, бедаквіліну і ефавіренцу; див. також [35]). Тіоацетазон, який більше не входить у список ліків, що зазвичай рекомендовані для використання, не слід призначати пацієнтам із позитивним або невідомим ВІЛ-статусом, через ризик синдрому Стівенса—Джонсона і токсичного епідермального некролізу у людей, що живуть із ВІЛ (ЛЖВ). ВІЛ-інфекція має бути надійним чином виключена у рідкісних випадках, коли тіоацетазон вважається частиною лікування.

Коментарі щодо реалізації

Нові рекомендації тут показують істотний відхід від попередніх підходів до лікування МРТБ/Риф-ТБ. Повністю пероральні схеми тепер мають стати пріоритетним і переважним варіантом для більшості пацієнтів, ін'єкційні препарати більше не є пріоритетними для планування довгострокових схем лікування МРТБ. Широкомасштабна реалізація лікування МРТБ у програмних умовах є практично здійсненою, що продемонстровано глобальним розширенням використання стандартизованих і індивідуалізованих схем МРТБ у країнах із низьким, середнім та високим рівнем доходу по всьому світу, зокрема за останнє десятиріччя [41]. Хоча у поточній редакції настанов впроваджено важливі зміни до груп препаратів і складу довгострокових схем МРТБ, не очікується, що це створить неподоланні складнощі для практичної реалізації. Зміни у вартості схем і необхідність забезпечення ресурсів для нових вимог щодо моніторингу можуть вплинути на швидкість застосування нових рекомендацій у програмах, проте вони не мають заважати покращенню доступу до життєзберігаючого лікування для більшої кількості пацієнтів. Усі рекомендовані тут для використання препарати доступні через GDF, і більшість із них доступні з інших джерел у формах-генериках із контролем якості. Бедаквілін уже доступний через донорську програму останніх кілька років (до березня 2019 р.), і для країн з низькими ресурсами було домовлено з виробником про пониження цін. За винятком карбапенемів і бедаквіліну для дітей, останній Орієнтовний перелік основних лікарських засобів, розроблений ВООЗ (2017), включає всі препарати, необхідні для довгострокових схем. У серпні 2018 р. ВОЗ та інші основні технічні та фінансові партнери створили Робочу групу на підтримку переходу країн до нових рекомендацій з лікування МРТБ, яка розпочала роботу з розробки ресурсу впровадження у формі відповідей на часті запитання [53]. Робоча група

очолоє зусилля по впровадженню реформ, необхідних країнам для прийняття і реалізації нових настанов і рекомендацій, зокрема щодо підтримки перегляду планів закупівлі, підготовки і розбудови можливості лікарів, медсестер, лабораторних працівників, фармацевтів та інших медпрацівників.

Ці настанови наголошують на минулій пораді, що необхідно тестувати пацієнтський штам МРТБ/Риф-ТБ на чутливість до препаратів, запланованих для включення у схему, для максимізації ефективності. Доступ до швидкого діагностичного тестування, яке може надійно визначити стійкість до фторхінолонів і амікацину, допоможе клініцистам приймати рішення, чи придатний пацієнт для короткострокових схем МРТБ і які препарати мають входити у довгострокову схему МРТБ (з цією метою можна використовувати GenoType MTBDRsl LPA). GenoType MTBDRsl можуть використовуватися для дітей і дорослих як прямий і як непрямий тест (для позалегеневих зразків). У той час як резистентоутворюючі мутації до фторхінолонів, виявлені аналізом MTBDRsl, високо корелюють із фенотиповою стійкістю до офлоксацину і левофлоксацину, кореляція з моксифлоксацином (і гатифлоксацином) менш чітка, а включення моксифлоксацину в схему МРТБ краще визначати за результатами фенотипового ТМЧ. Дуже важливо, щоб нові рекомендації з розробки схем супроводжувалися постійними зусиллями зі збільшення доступу до ТМЧ для препаратів, щодо яких є надійні методи, а також для розробки і широкого розповсюдження ТМЧ для новіших препаратів. З іншого боку, потенційно життєзберігаюче лікування не має відтермінуватися до моменту, коли з'являться всі результати ТМЧ. Емпіричне лікування за схемою, що з високою ймовірністю буде ефективною, необхідно розпочинати одразу і вносити в нього корективи з появою результатів ТМЧ.

Одним із важливих спостережень у МА ІДП 2018 р. для довгострокових схем є те, що коли результат ТМЧ показує стійкість до препарату, тоді краще цей препарат замінити. Це стосується також і ліків, для яких будь-яке ТМЧ або застосований метод ТМЧ демонстрували ненадійність для прийняття клінічних рішень. Хоча ТМЧ важливе для визначення більш ефективного лікування, для ряду компонентів схем результати ТМЧ будуть неоднозначні (наприклад, циклосерин, стрептоміцин, етамбутол). «Ймовірність ефективності» зазвичай оцінюється в програмних умовах на основі одного або кількох таких факторів: 1) підтверджена чутливість у окремого пацієнта; 2) підтверджена чутливість у можли-

вого джерела зараження; 3) відсутність резистентності до іншого препарату, що утворює крос-резистентність із даними ліками; 4) рідкість застосування препарату в цьому регіоні (ймовірно, підтримувана низькими рівнями медикаментозної резистентності згідно з даними епідагляду); 5) препарат раніше не використовувався у схемі лікування, яке було невдалим для даного пацієнта. Коли існує неоднозначність щодо ефективності певного препарату, його все одно можна включати в схему, проте варто ставити додатковим до цільової кількості потрібних препаратів на основі даних клінічної оцінки щодо переваг додавання препарату над додатковою токсичністю, кількості таблеток або іншими недоліками. Планування схеми має враховувати відносні переваги до шкоди для окремого пацієнта, зокрема міжпрепаратні взаємодії (наприклад, пріоритетність левофлоксацину над моксифлоксацином для обмеження імовірності сукупного подовження інтервалу QT).

Очікується, що більшість пацієнтів можуть проходити лікування на початку чотирма ефективними препаратами, з яких один — зазвичай бедаквілін — буде припинено на 6-му місяці. Оскільки в схемі має бути принаймні 3 ефективних препарати після зупинки бедаквіліну через 6 міс, якщо необхідно припинити ще один препарат через токсичність, тоді його слід замінити іншим препаратом. Препарат на заміну вибирається або з групи В (за винятком випадків, коли і клофазимін, і циклосерин/теризидон уже включені), або з групи С. Вибір з групи С визначається порядком ранжування препаратів та індивідуальними обставинами пацієнта і місцевими умовами. В окремих ситуаціях може бути варто починати з 5 препаратів замість 4-х, щоб уникати потреби замінити препарат після початку лікування, а саме: 1) два з чотирьох препаратів, імовірно, будуть припинені до кінця лікування, наприклад, бедаквілін буде припинено достроково через 6 міс, а лінезолід припинено достроково через токсичність; 2) немає надійного ТМЧ для одного або кількох препаратів схеми, проте відомо, що фонова резистентність до препарату висока; 3) препарати, що входять у схему, мало ймовірно, призведуть довиліковування (наприклад, лише тільки 2 з препаратів групи А і групи В входять у схему).

Зважаючи на умовність рекомендацій з використання скороченої схеми МРТБ, можливо, буде потрібно, щоб через індивідуальні обставини пацієнт і медпрацівник прийняли рішення щодо довгострокової схеми лікування, навіть якщо пацієнт прийнятний для скороченої схеми МРТБ. Наприклад, коли є неоднозначність

Підтримка пацієнтів

ГРН наголошує на важливості підтримки пацієнтів для завершення призначеного лікування. Високий ступінь успіху, досягнутий в обох підгрупах випробувань деляманіду фази III (див. підсумок доказових таблиць для оновлення 2018 р. у онлайн-додатку) вказує на критичну важливість забезпечення прихильності до прийому препарату і утримання на ньому, щоб зменшити кількість неуспішних лікувань і смертей до мінімуму. Перед постановкою на лікування МРТБ усі пацієнти мають належним чином бути проконсультовані і наділені можливістю брати участь у прийнятті рішень щодо свого лікування. Інформаційні матеріали для пацієнтів мають відбивати нові зміни, щоб пацієнти були відповідно поінформовані про варіанти лікування, їхні потенційні ризики та переваги. Соціальна підтримка для створення прихильності до лікування дуже важлива для забезпечення пацієнтоорієнтованого підходу до надання допомоги. Впровадження активного моніторингу і управління безпекою протитуберкульозних препаратів (aDSM) із будь-яким лікуванням МРТБ є стандартом догляду, який рекомендується для покращення раннього ведення медикаментозних ускладнень і який допомагає глобальному знанню про безпеку препаратів. Слід також забезпечити, щоб застосування схем, які покладатимуть додаткові витрати на пацієнта і на служби (наприклад, дорожчі ліки чи спеціалізовані послуги), не порушувало рівності у питаннях охорони здоров'я на користь тих осіб і служб, які мають кращі ресурси, за рахунок більш маргіналізованих груп населення. Системи охорони здоров'я мають прагнути гарантувати доступ до лікування відповідно до потреби і незалежно від рівнів доходу.

результатів ТМЧ або нестача доступу до LPA другого ряду; недоступність клофазиміну або іншого компонента; пріоритетність безін'єкційної схеми або необхідність через стан пацієнта розпочинати лікування до завершення початкового тестування. Якщо короткострокова схема МРТБ не може бути використана, пацієнта необхідно заново оцінити на предмет призначення довгострокової схеми лікування МРТБ. Зазвичай пацієнт, який почав короткострокову схему лікування МРТБ, може потім бути переведений на довгострокову схему, якщо виникне потреба. Проте пацієнти, які перебувають на довгостроковій схемі 4 тиж, зазвичай не можуть переводитися на короткострокову схему.

У оновленні даних рекомендацій також змінилися дозування на основі ваги для препаратів, що використовуються у лікуванні МРТБ у дітей і дорослих (див. додаток 2). Дозування були оновлені на основі досвіду як членів ГРН, так і широких консультацій з іншими спеціалістами з інших галузей. Вони ґрунтуються на найновіших знаннях щодо оптимального використання цих препаратів [54]. Рекомендується максимальна прихильність до даних дозувань. Маніпуляції з таблетками (розділення, роздавлювання, розчинення у воді) за рамками показань має бути зведена до мінімуму через вплив таких дій на біодоступність¹.

Моніторинг і оцінка

Пацієнти на довгострокових схемах МРТБ мають проходити моніторинг реакції на лікування і безпеки з використанням обґрунтованих розкладів надійного клінічного і лабораторного тестування [7, 11]. До пацієнтів на будь-яких типах схем МРТБ слід застосовувати рамку

ВООЗ щодо aDSM для забезпечення належних дій і прийняттого рівня моніторингу для швидкої реакції на НЯ – паралельно з моніторингом результатів лікування. Може бути показана електрокардіографія, зважаючи на те, що у майбутньому очікується більше схем, в яких два або три препарати, які, ймовірно, подовжують інтервал QT, якщо даються одночасно. Коли в схемі включаються певні препарати, необхідно також забезпечити доступність аудіометрії та спеціальних біохімічних тестів. Лікування під час вагітності із післяродовим наглядом за вродженими аномаліями допоможе визначити майбутні рекомендації щодо МРТБ при вагітності.

У оновленні настанов 2018 р. зазначена окрема рекомендація по використанню культурального дослідження і мікроскопії для моніторингу бактеріологічної реакції під час лікування (див. розділ 5 стосовно запитання РІСО № 7 МРТБ/Риф-ТБ, 2018). За останнє десятиріччя пройшла стандартизація рамок епіднагляду за бактеріологічним статусом, медикаментозною резистентністю і результатами лікування [12, 13]. Систематичний моніторинг НЯ під час та після завершення лікування запроваджений у туберкульозні програми відносно недавно, і досвід його реалізації у багатьох країнах ще розвивається. Обґрунтування переважно визначається частим використанням нових або перепрофільованих препаратів у схемах лікування МРТБ по світу, подекуди в комбінаціях, щодо яких є обмежений досвід застосування. Дуже мало програм збирають дані про небажані явища постійно та стандартизовано, так щоб ці дані можна було надійно використовувати для порівняння ефекту між схемами і між країнами. На противагу цьому стандартні підходи до нагляду за медикаментозною резистентністю шляхом постійного моніторингу діагностичних ТМЧ (зокрема з використанням секвенування [55]) і до обрахування

¹ Це створює особливі проблеми з таблетками деляманіду, вміст яких особливо неприємний на смак (див. підсумок неопублікованих даних для оновлень настанов 2018 року в онлайн-додатку 9).

результатів лікування по щорічних когортах пацієнтів були опубліковані у нормативних документах ВООЗ уже багато років тому [56]. Постійна адвокація ширшого доступу до ТМЧ і препаратів, по яких існують надійні методи, а також розвиток інших методів для новіших ліків, зокрема використання секвенування, стануть важливим супутником рекомендацій з лікування у цих настановах.

Розділ 3. Тривалість довгострокових схем лікування МРТБ

Рекомендації

- 3.1. Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість у 18–20 міс; тривалість може модифікуватися відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька достовірність у оцінки ефекту).
- 3.2. Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість у 15–17 міс після культуральної конверсії; тривалість може модифікуватися відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька достовірність у оцінки ефекту).
- 3.3. Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза у 6–7 міс; тривалість може бути змінена відповідно до реакції пацієнта на лікування (умовна рекомендація, дуже низька достовірність оцінки ефекту).

Обґрунтування й доказові дані

Цей розділ охоплює схеми лікування МРТБ довшої тривалості, ніж короткострокові схеми лікування МРТБ у 9–12 міс, описані в розділі 4. Рекомендації цього розділу дають відповідь на три запитання РІСО (див. додаток 1):

- *Запитання РІСО № 5 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи результати безпечно покращуються із загальною тривалістю коротше чи довше двадцяти місяців?
- *Запитання РІСО № 6 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, яка мінімальна тривалість лікування після культуральної конверсії, яка найбільш імовірно покращить результат?
- *Запитання РІСО № 4 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* Для пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгостро-

кових схемах, складених відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи результати безпечно покращуються на інтенсивній фазі коротше або довше 8 міс?

Ці рекомендації оновлюють ті, що містилися у настановах ВООЗ 2011 р. (Ключові визначення для пояснення інтенсивної фази). У 2011 р. для більшості пацієнтів з МРТБ була рекомендована інтенсивна фаза у вісім місяців, а загальна тривалість лікування у 20 міс для пацієнтів, які раніше не проходили лікування, є умовною і змінюваною залежно від реакції пацієнта на лікування.

Підмножини МА ІДП 2018 р. з 13 104 пацієнтами з 53 досліджень у 40 країнах були проаналізовані щодо ризику неуспішного лікування і рецидиву порівняно з успіхом, асоційованим із різною тривалістю в цих трьох рекомендаціях (див. онлайн-додатки 7 і 8 для таблиць GRADE і додаток 9 для плану аналізу). Пацієнти відстежувалися на предмет рецидиву, і кількість випадків рецидиву була відносно мала. Три підмножини ІДП є такими:

Доказові дані, використані для *Запитання РІСО № 5 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018)*, були враховані з підмножини у 6356 пацієнтів з 51 спостережувального дослідження для первинного аналізу. Із записів 6356 пацієнтів, 5352 проходили лікування індивідуалізованою схемою МРТБ, а 1004 лікувалися стандартизованими схемами МРТБ. Із 13 104 записів у основних ІДП, 6748 були виключені з наступних причин: випадіння з-під нагляду (n = 2261), померло (n = 2043), немає інформації по тривалості ін'єкційної форми (n = 230), кількість ймовірно ефективних препаратів менше п'яти або менше чотирьох плюс піразинамід (n = 2072), тривалість лікування менше шести місяців (n = 52), тривалість лікування > 36 міс (n = 90).

Доказові дані, використані для *Запитання РІСО № 6 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018)*, були враховані з підмножини у 4175 пацієнтів з 39 спостережувальних досліджень. Усі, крім 3 з 4175 пацієнтів, були на індивідуалізованих схемах. Причини виключення 8929 записів із основного набору даних такі: випадіння з-під нагляду (n = 2261), померло (n = 2043), немає інформації по тривалості ін'єкційної форми (n = 230), не повідомлено інформації про культуральний аналіз (n = 1945), негативний вихідний посів (n = 754), пацієнт не мав конверсії культури (426), кількість ефективних препаратів менше п'яти або менше чотирьох плюс піразинамід (n = 1215), тривалість лікування менше шести місяців (n = 4), тривалість лікування > 36 міс (n = 49), конверсія культури після лікування (n = 2).

Для відповіді на *Запитання РІСО № 4 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018)* необхідно проаналізувати різні тривалості інтенсивної фази. Для первинного аналізу використано підмножину з записів 3750 пацієнтів із 42 спостережних досліджень, із них 2720 проходили лікування індивідуалізованою схемою МРТБ, а 1030 лікувалися стандартизованими схемами МРТБ. Із 13 104 записів у основних ІДП, 9354 були виключені з наступних причин: випадіння з-під нагляду ($n = 2261$), померло ($n = 2043$), не отримували ін'єкційну форму ($n = 1094$), немає інформації по тривалості ін'єкційної форми ($n = 2341$), кількість ймовірно ефективних препаратів менше п'яти або менше чотирьох плюс піразинамід ($n = 1450$), тривалість ін'єкційної фази більше 20 міс ($n = 165$).

Зауваження щодо підгруп

МРТБ/Риф-ТБ окремо або з додатковою резистентністю. Аналіз для трьох запитань РІСО у цьому розділі не показав загальних відмінностей у неуспішних лікуваннях або рецидивах під час порівняння пацієнтів з МРТБ із або без додаткової резистентності до препаратів другого ряду, зокрема ТБ-ШМР. Для пацієнтів зі стійкістю до амікацину і стрептоміцину рекомендація 3.3 не застосовується. Тривалість лікування можливо має бути довгостроковою за 20 міс у випадках МРТБ/Риф-ТБ із додатковою резистентністю, залежно від клінічної реакції на лікування.

Пацієнти на схемах без амікацину/стрептоміцину. У пацієнтів на схемах, що не містять ін'єкційних препаратів у інтенсивній фазі, рекомендація 3.3 не застосовується, і тривалість лікування визначається за рекомендаціями щодо загальної тривалості і часу після культуральної конверсії (наприклад, рекомендації 3.1 і 3.2). Це, як очікується, у майбутньому буде застосовуватися до все більшої кількості пацієнтів, які проходять лікування лише пероральними схемами. Якщо бедаквілін або інші препарати (наприклад, лінезолід, деламанід) приймаються лише на початковому етапі схеми, цей період не є тотожним «інтенсивній фазі», якщо не використовується супутній ін'єкційний препарат, відповідно до визначень для метааналізу, на основі якого винесено рекомендацію 3.3

Особі з екстенсивним туберкульозом. Тривалість лікування після культуральної конверсії може бути модифікована відповідно до реакції пацієнта на терапію (наприклад, культуральна конверсія до 2 міс лікування) і інших факторів ризику невдачі або рецидиву. Це варто враховувати для пацієнтів із екстенсивним туберкульозом.

Діти. Ці рекомендації також застосовуються і до дітей. Застосування амікацину або стрепто-

міцину для дітей має використовуватися лише як крайня міра, коли інші варіанти вже недоступні, коли тестування підтверджує чутливість і є можливість моніторингу ототоксичності і нефротоксичності. Зважаючи на те, що у педіатричній віковій групі багато пацієнтів можуть бути діагностовані лише клінічно або мати позалегенову форму захворювання, очікується, що тривалість лікування переважно визначатиметься рекомендацією 3.1, залежно від реакції на лікування. Для дітей з нетяжким захворюванням можна розглянути скорочення загальної тривалості лікування до менше 18 міс (див. Основні визначення на ст. 6).

Вагітні жінки. Через потенціал тератогенного ефекту ін'єкційні препарати зазвичай протипоказані вагітним, і таким чином рекомендація 3.3 буде малоактуальною у цій підгрупі.

Позалегеновий ТБ і культурально-негативний ТБ. Позалегеновий МРТБ/Риф-ТБ зазвичай є виліковуваним такою ж комбінацією препаратів і тривалістю, що й легенево захворювання (див. також розділ 2 стосовно специфічних препаратів для церебрального захворювання). Інші тривалості лікування можуть теж підходити особам із культурально-негативним туберкульозом, і рекомендація 3.2 не застосовується. У таких випадках рекомендується загальна тривалість у 18–20 міс, і реакцію слід моніторити за іншими клінічними параметрами, ніж бактеріологічні дослідження. Негативне культуральне дослідження може бути наслідком поганих лабораторних методів, а не істинної негативності мокротиння, що підкреслює важливість забезпечення якості у лабораторії.

Коментарі щодо реалізації

До пацієнтів, що приймають амікацин або стрептоміцин і які є культурально-позитивні на початку лікування, застосовуються всі три рекомендації. Для пацієнтів на суто пероральних схемах МРТБ тривалість лікування визначається за рекомендаціями по загальній тривалості і часу після культуральної конверсії (рекомендації, відповідно, 3.1 і 3.2). Для пацієнтів із негативним бактеріологічним результатом або більшістю форм позалегенового захворювання застосовується лише рекомендація 3.1 із загальної тривалості.

Національні протитуберкульозні програми можуть вирішити, що практичніше застосовувати фіксовану тривалість інтенсивної фази (наприклад, 6 міс), загальної тривалості (наприклад, 20 міс) або часу після конверсії (наприклад, 16 міс), щоб вести моніторинг реалізації по всіх клініках програми. Клініцисту може бути необ-

хідно продовжити інтенсивну фазу, якщо є на це підстави (наприклад, тривала позитивність мокротиння), в межах умовних рекомендацій. У випадку появи токсичності, асоційованої з ін'єкційним препаратом, стає необхідна зміна схеми, і фаза продовження має починатися з переглянутого лікування. Схеми, які істотно відрізняються від рекомендованого складу і тривалості (наприклад, 9-місячна схема з препаратів груп А та В, див. також розділ 4), можна розглядати в умовах операційного дослідження.

Шестимісячна тривалість використання бедаквіліну і даламаніду, що зазвичай рекомендована в цих настановах, показує, яким чином ці препарати використовувалися у більшості переглянутих даних пацієнтів, що відповідає рекомендаціям із призначення, які виробники препаратів подали регуляторам (наприклад, [57–59]). Використання поза межами такої тривалості вирішується програмою в кожному окремому випадку і вважається застосуванням поза сферою показань [48]. Важливо пам'ятати, що на відміну від бедаквіліну і даламаніду деякі з інших препаратів, що входять до схем МРТБ (наприклад, фторхінолони, клофазимін), використовуються за межами свого основного призначення, і рекомендована тривалість використання у схемах МРТБ часто є набагато довгостроковою, ніж пропонується в основному призначенні. Інші препарати можуть потребувати використання скороченої тривалості, оскільки з довготерміновим призначенням асоційована токсичність (особливо у лінезоліду).

У деяких країнах відчуваються складності з впровадженням і забезпеченням якості культурального аналізу мокротиння, що впливає на дану рекомендацію, оскільки вона покладається на доступність такого аналізу. Ефективність мікроскопії та посіву також залежить від якості зразка мокротиння, тож необхідно приділяти увагу отриманню належних зразків і перевозити їх у лабораторію відповідно до стандартних процедур для підтримки життєздатності МБТ, для отримання валідного результату культурального дослідження.

Для підвищення імовірності успіху лікування важлива профілактика переривань лікування. Для покращення утримання на лікуванні можуть знадобитися заходи для посилення прихильності пацієнта або шляхом допомоги у відвіданні медзакладів, або шляхом візитів медпрацівників на дому, або за допомогою цифрових технологій для щоденного спілкування [29]. Пацієнти, що отримують ін'єкційні форми, потребують щоден-

ної кваліфікованої допомоги медпрацівника або навіть і госпіталізації на перші місяці — для внутрішньом'язових ін'єкцій.

Моніторинг і оцінка

Пацієнти на довгострокових схемах МРТБ мають проходити моніторинг щодо безпечності, успішності або неуспішності лікування з використанням обґрунтованих розкладів надійного клінічного і лабораторного тестування [7, 11]. Моніторинг реакції на лікування і токсичності проводиться шляхом регулярного опитування, фізичного огляду, радіографії грудної клітки, спеціальних тестів, зокрема аудіометрії, тестів гостроти зору, електрокардіографії та лабораторного моніторингу. Використання мікроскопії мокротиння або культурального аналізу для оцінки конверсії бактеріологічного статусу є важливим способом оцінки реакції, і зазвичай очікується, що у більшості пацієнтів конверсія до негативного мокротиння відбувається у перші кілька місяців від початку лікування. Персистентність культурально-позитивності після цього періоду або близько до очікуваного завершення інтенсивної фази лікування ін'єкційними препаратами є фактором початку перегляду схеми і ефективності ТМЧ.

За останні роки відбулася певна стандартизація рамок епіднагляду за бактеріологічним статусом, лікарською стійкістю і результатами лікування [12]. Натомість необхідно посилювати систематичний моніторинг небажаних явищ протягом лікування та після його завершення у більшості протитуберкульозних програм, зважаючи на відносну новизну активного фармаконагляду у національних протитуберкульозних програмах. У випадку цієї рекомендації важливо проводити моніторинг втрати слуху і функції нирок, особливо зважаючи на використання аміноглікозидів. Обґрунтування aDSM переважно підтримується по всьому світу збільшенням використання комбінацій нових препаратів або препаратів зі зміненим призначенням у схемах лікування МРТБ. Токсичність певних препаратів може зростати з тривалістю використання (наприклад, ушкодження нервів при лінезоліді) і може обмежувати їхнє тривале використання у пацієнтів, а інколи призводити до повного припинення лікування. Збирання точних даних по ключових змінних на рівні окремих випадків з використанням електронного реєстру наполегливо рекомендується в найкращих інтересах окремого пацієнта, а також як фундамент для перегляду локальних і глобальних політик [60].

Продовження у наступному номері.