

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

Частина 3

Розділ 4. Використання стандартизованої короткострокової схеми МРТБ

Рекомендації

4.1. 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 Короткострокові схеми лікування МРТБ у 9–12 міс (умовна рекомендація, низька достовірність оцінки впливу).

Обґрунтування й доказові дані

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання РІСО (див. додаток 1).

- *Запитання РІСО № 1 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* У пацієнтів з рифампіцин-резистентним або мультирезистентним ТБ (МРТБ/Риф-Р ТБ), чи короткострокова схема лікування (9–12 міс) з більшою чи з меншою імовірністю покращить результати, ніж довгострокові схеми з настанов ВООЗ?¹

Зацікавленість у скороченні тривалості лікування МРТБ у останні роки спричинила цілу низку ініціатив лікування пацієнтів короткостроковими схемами як у програмних, так і в дослідницьких умовах [36–41, 61–66]. В умовах застосування на ретельно відібраних пацієнтах з МРТБ, які раніше не отримували препаратів другого ряду і не мають резистентних до них штамів, такі схеми показали безрецидивне виліковування у більше ніж 85% випадків навіть за програмних умов. У 2016 р. на основі даних спостережних досліджень коротко-

строкових схем у різних азійських і африканських країнах ВООЗ рекомендувала для прийнятних пацієнтів стандартизовану короткострокову схему МРТБ на основі досліджених схем [6]. На той час Група розробки настанов оцінила доказові дані й сформулювала рекомендації з застосуванням методу GRADE, запропонувала умовну рекомендацію, оскільки оцінка впливу мала низьку достовірність. Станом на кінець 2017 р. 62 країни ввели Короткострокові схеми МРТБ, і, згідно з даними, приблизно 10000 пацієнтів розпочали лікування за короткостроковими схемами лише в тому році [41].

У жовтні 2017 р. головні дослідники дослідження STREAM представили попередні результати дослідження під час 48-ї всесвітньої конференції Союзу легеневого здоров'я [62]. STREAM Stage 1 було третьофазним, мультицентровим, міжнародним, паралельно-груповим, немаскованим, рандомізованим контрольованим дослідженням стандартизованої схеми лікування МРТБ тривалістю 9–11 міс порівняно з довгостроковими схемами не меншої ефективності за настановами ВООЗ 2011 р. Для випробування були залучені пацієнти з липня 2012 р. до червня 2015 р. у Ефіопії, Монголії, Південній Африці та В'єтнамі (популяція з призначеним лікуванням (ІТТ) = 424 [n = 282 у досліджуваній групі; n = 142 у контрольній]; модифікована популяція ІТТ (mITT) = 369 [n = 245 у досліджуваній групі; n = 124 у контрольній]). Призначення лікування не було засліплене для учасників, надавачів допомоги або менеджерів даних. Усі оцінки в локальних та референтних лабораторіях, зокрема мікробіологічні тести, залучені у визначенні результатів для пацієнта, проводилися засліплено. Аудіометрія була доступна тільки на одному сайті. Коли були представлені попередні дані, по результатах виникла публічна дискусія щодо продовження використання схем у програмних умовах, зокрема серед ЛЖВ, серед яких смертей у досліджуваній групі було більше, ніж у контрольній. На основі попередніх результатів ВООЗ випустила офіційну заяву, рекомендуючи продовження використання скороченої схеми МРТБ, поки пізніше протягом року не будуть випущені оновлені рекомендації з лікування МРТБ [67].

© 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 Характеристики попередніх довших («традиційних») схем описані у настановах ВООЗ із лікування медикаментозно-резистентного туберкульозу за 2011 та 2016 р. [2, 6].

Фінальні результати дослідження STREAM були довгоочікувані, оскільки вони надали додаткову інформацію з ефективності й безпеки короткострокових схем. Очікується, що ці дані покращать достовірність оцінок (наприклад, якість доказових даних). У липні 2018 р. фінальні результати випробування STREAM були надіслані до ВООЗ. У аналізах цих даних було виявлено головне спостереження, що і Короткострокові, і контрольні схеми показали високий рівень успіху, навіть якщо сприятливі результати були трохи вищі в контрольній схемі (78,8 порівняно з 79,8% у популяціях mITT). Верхня межа інтервалу достовірності не досягла 10% після корекції, що показало не меншу ефективність скороченої схеми, згідно визначення у протоколі випробування (див. також таблиці GRADE у онлайн-додатку 7, які були оновлені з фінальними результатами дослідження).

Публічний заклик надсилати дані, опублікований ВООЗ у лютому 2018 р., закликав національні органи влади й технічні установи подавати ІДП для когорт і короткострокових, і для довгострокових схем МРТБ, щоб допомогти в оновленні настанов 2018 р. [46]. У результаті цього заклику були зібрані зведені ІДП МРТБ/Риф-Р ТБ, залучених до стандартизованих короткострокових схем між 2005 і 2017 р. у спостережних дослідженнях або за програмних умов у 15 країнах (Бангладеш, Бенін, Буркіна-Фасо, Бурунді, Камерун, Кот д'Івуар, Центральноафриканська республіка, Демократична республіка Конго, Есватіні, Киргизстан, Нігер, Руанда, Таджикистан, Південна Африка й Узбекистан). Основний аналіз включав максимум у 2625 записів із досліджень короткострокових схем і 2717 записів з 39 досліджень пацієнтів на довгострокових схемах МРТБ з окремих ІДП, що використовувалися для відповіді на запитання RICO 2–7 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018) (опис цих ІДП наведено у відповідних межах «від доказів до рішень» у онлайн-додатку 8). Загальний аналіз показав скориговане співвідношення ризиків aOR2.0 для невдачі лікування або рецидиву у Короткостроковій схемі порівняно з довгостроковою схемою і 1.2 для смерті. Ці результати були переважно відтворені в усіх проведених аналізах підгруп: коли довша схема включала бедаквілін, лінезолід або даламанід (АБО невдача/рецидив 9.1; АБО смерть 1.4); пацієнти ЛЖВ (2.1; 1.0); піразинамід-резистентні/фторхінолон-чутливі пацієнти (10.7; 0.3); етіонамід-резистентні/фторхінолон-чутливі пацієнти (3.9; 1.5); екстенсивне захворювання (1.2; 1.0). Прихильність була краща у Короткостроковій схемі, ніж у Довгостроковій (статистично значна) в усіх підгрупах,

що, імовірно, є прямим наслідком скороченої тривалості. Пряме порівняння скороченої схеми з повністю пероральною довгостроковою схемою все ще обмежене, оскільки дотепер Довгострокові схеми переважно з препаратів груп А та В використовувалися лише для тих пацієнтів, які не прийнятні для скороченої схеми. Даних з варіантів скороченої схеми, в яких ін'єкційний препарат замінено бедаквіліном, на момент підготовки оновлення рекомендацій 2018 р. у ВООЗ не повідомлено.

Зауваження щодо підгруп

Коли ВООЗ вперше випустила свої рекомендації з короткострокової схеми МРТБ у 2016 р., вони супроводжувалися критерієм включення [6]. Попереднє лікування препаратами другого ряду довше одного місяця, резистентність до препаратів у схемі, позалегенева хвороба і вагітність були критеріями виключення. Рекомендація була видана за умови, що пацієнти протестовані *in vitro* на стійкість до принаймні фторхінолонів і ін'єкційного препарату, що використовується у цій схемі перед початком лікування. У деяких умовах пацієнти без лабораторного підтвердження чутливості, але у яких дуже мала ймовірність зараження резистентними штамми — на основі клінічних даних або нещодавнього репрезентативного епіднагляду — також були прийнятні для короткострокових схем МРТБ.

У доказових даних, переглянутих для настанов 2018 р., результати лікування були гірші у пацієнтів з лабораторно підтвердженою резистентністю до піразинаміду й етіонаміду/протіонаміду, порівняно з тими, хто не мав додаткової резистентності. Таким чином, рекомендації 2018 р. підкріплюють важливість виключення резистентності до фторхінолонів і ін'єкційних препаратів другого ряду перед розглядом скороченої схеми МРТБ. Інші тестування, такі як ТМЧ до піразинаміду, і генотипні дослідження резистентності до ізоніазиду також вважаються важливими і за можливості мають бути проведені.

Рішення про початок лікування нововиявлених пацієнтів, що не мають жодної з наступних умов, стандартизованою короткостроковою схемою МРТБ має вноситися залежно від уподобань пацієнта і клінічного судження, (див. також рис. 4.1):

1. Резистентність до препарату або підозра неефективності його у короткостроковій схемі МРТБ (крім стійкості до ізоніазиду).
2. Експозиція до одного чи кількох препаратів другого ряду в схемі довше 1 міс (якщо не підтверджено чутливість до цих препаратів другого ряду).

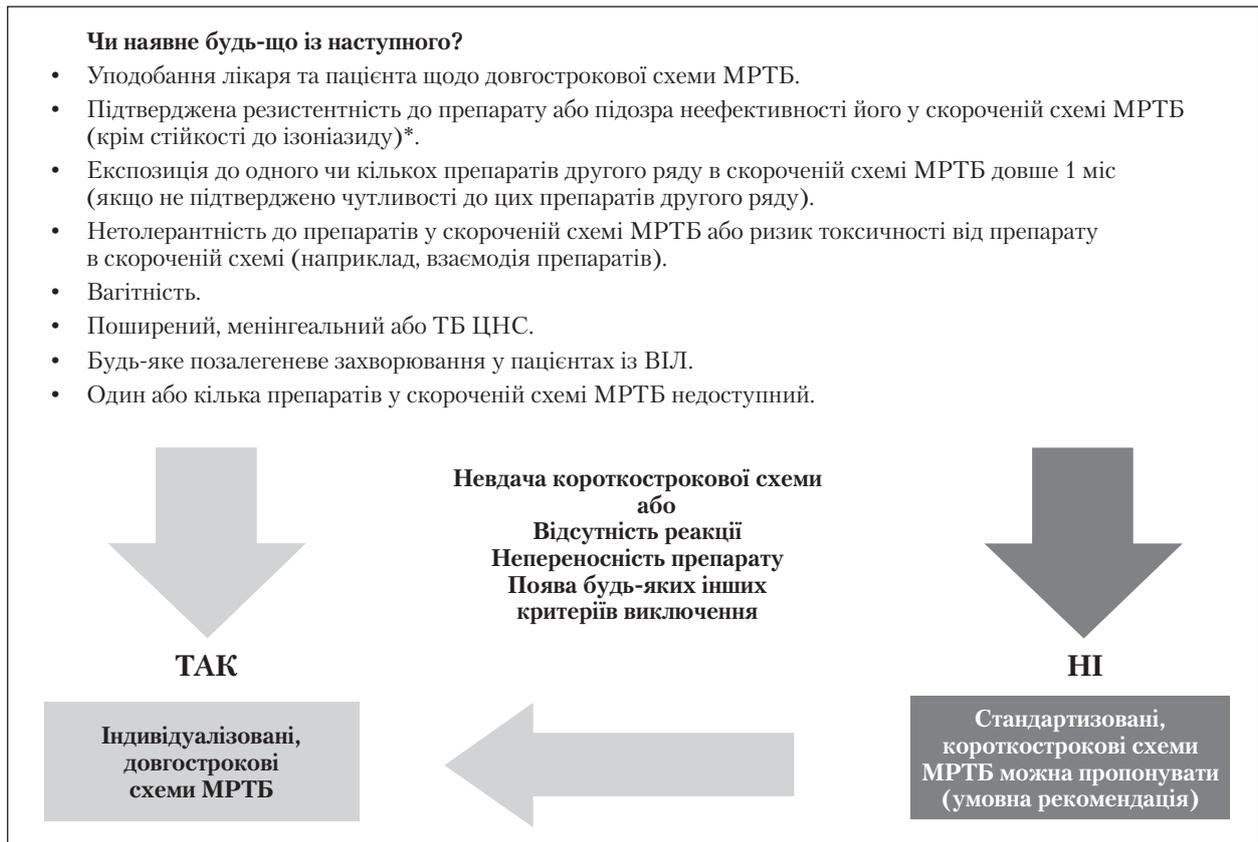


Рис. 4.1. Критерії для прийняття рішення, коли можна пропонувати короткострокову схему МРТБ

3. Непереносність будь-якого препарату в короткостроковій схемі МРТБ або ризик токсичності від препарату в короткостроковій схемі (наприклад, взаємодія препаратів).
4. Вагітність.
5. Дисемінований, менінгеальний ТБ або ТБ ЦНС.
6. Будь-яке позалегенове захворювання у пацієнтів із ВІЛ.

Рекомендації, винесені ГРН для специфічних підгруп наведено нижче, на основі поточних доказових даних

Люди, що живуть із ВІЛ. Третина учасників дослідження STREAM були ВІЛ-позитивні, участь не обмежувалася показником CD4. Дев'ятнадцять із 24 смертей серед 151 учасника з ВІЛ відбулися на двох сайтах у Південній Африці. Причина збільшеної смертності, що спостерігалася у досліджуваній групі серед ЛЖВ, залишається неясною, але може бути клінічно-релевантним сигналом. Детальна оцінка причин смерті експертною комісією для 33 учасників дослідження (9 із яких були ВІЛ-негативні), що померли під час лікування або спостереження, не виявила жодних сигналів того, що короткостро-

кова схема асоційована з додатковою шкодою у ЛЖВ через кількість пігулок для прийому, погану прихильність або взаємодію препаратів з АРТ. У МА ІДП для короткострокових схем серед ЛЖВ (90 % на АРТ) ймовірність відмови лікування і смерті була подібна до ВІЛ-негативних пацієнтів. Для ЛЖВ можна застосовувати короткострокову схему одночасно зі своєчасним початком АРТ відповідно до настанов ВООЗ, із ретельним моніторингом ефективності АРТ і побічних реакцій на неї. ЛЖВ, що отримують короткострокову схему, можуть потребувати препаратів для профілактики опортуністичних інфекцій, а також підтримки у прихильності до лікування, постійного моніторингу і спостереження під час звичайної допомоги в лікуванні ВІЛ.

Риф-ТБ без МРТБ. Лише 5,8% учасників дослідження STREAM у досліджуваній групі були чутливі до ізоніазиду. Усі пацієнти, як діти, так і дорослі, із рифампіцин-резистентним туберкульозом, у яких не підтверджено резистентності до ізоніазиду, можуть проходити лікування короткостроковою схемою лікування МРТБ, відповідно до інших умов придатності.

Резистентність додатково до ізоніазидної та рифампіцинової. Випробування STREAM

* Штами пацієнтів з МРТБ/Риф-Р ТБ в ідеалі мають тестуватися на стійкість до фторхінолонів та інших компонентів схеми, незважаючи на пропонований тип схеми лікування МРТБ.

продемонстрували ефективність схеми у пацієнтів без стійкості до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду. Дані дослідження STREAM показали високий нескоригований ризик культуральної реверсії, рецидиву або неконверсії у пацієнтів із базовою стійкістю до піразинаміду і етіонаміду (хоча це не є статистично значимим і з широким довірчим інтервалом). МА ІДП також показав високий ризик неуспішності лікування і рецидиву у пацієнтів зі штамами, резистентними до піразинаміду й етіонаміду/протіонаміду, порівняно з чутливими штамами. Для пацієнтів, інфікованих штамами з лабораторно-підтвердженою стійкістю до складових скороченої схеми МРТБ або коли є тверді підстави вважати, що вони є неефективними (наприклад, контакт із пацієнтом із документованою стійкістю), не слід використовувати короткострокові схеми. За відсутності надійних результатів тестів для складових схеми у окремого пацієнта, репрезентативні дані фонові поширеності стійкості можуть допомогти визначити, чи можна використовувати короткострокову схему. Також рекомендується використовувати альтернативні схеми в тих регіонах, де є широка поширеність стійкості до піразинаміду або етіонаміду. Така невизначеність є однією з причин, через які рекомендації щодо короткострокових схем залишаються умовними. Розглянуті дослідження показали більш високий ризик переривання лікування у довгостроковій схемі, ніж у короткостроковій, що наголошує на важливості рекомендації підтримки пацієнтів для завершення довгострокових схем, щоб збільшити імовірність безрецидивного виліковування (див. вище розділ 2 і 3).

Діти. Діти були вилучені з дослідження STREAM. Проте 78 пацієнтів віком 18 років або менше увійшли в МА ІДП 2018 р. для скороченої схеми. Вплив скороченої схеми на результати лікування для дітей і підлітків було важко визначити через малу кількість по кожному результату. Хоча немає вірогідної біологічної причини вважати, що ці схеми є менш ефективними для дітей або переносяться гірше, ніж у дорослих, водночас визначається, що додаткові дані з використання у дітей були б корисними. Уникання ін'єкційномісних схем особливо актуально для дітей, зокрема для наймолодшого віку, зважаючи на можливий негативний вплив втрати слуху на розвиток. Використання ін'єкційних препаратів у дітей має супроводжуватися регулярною аудіометрією. Поза цим рекомендується, щоб для дітей з легеневою МРТБ/Риф-Р ТБ вживалися ті ж самі критерії лікування коротшими схемами МРТБ, що й у дорослих.

Вагітні жінки. Вагітність була критерієм виключення для дослідження STREAM. Два з компонентів коротших схем МРТБ: ін'єкційний препарат і етіонамід (або протіонамід) зазвичай є протипоказаннями у вагітності. Невключення цих препаратів у коротшу схему лікування МРТБ може серйозно поставити під загрозу її ефективність. Таким чином, у випадку вагітних жінок рекомендується використовувати індивідуалізовані довші схеми, що дають змогу вибирати чотири або більше ефективних препаратів з нижчим тератогенним ризиком.

Виключно позалегенове захворювання. Результати випробування STREAM обмежувалися пацієнтами із легеневою локалізацією, і їх не можна екстраполювати на всі різні форми позалегенового захворювання. Рекомендується уникати коротших схем у пацієнтів з поширеним ТБ або ТБ ЦНС, а також у ЛЖВ із позалегеновим захворюванням.

Особи з цукровим діабетом. Даних з використання коротшої схеми серед людей з цукровим діабетом немає. Рекомендується, щоб для пацієнтів з діабетом використовувалися ті ж самі критерії лікування коротшими схемами МРТБ, що й для інших пацієнтів.

Коментарі щодо реалізації

Короткострокова схема МРТБ стала широко відомою у фтизіатричній спільності. Спроби поступово скоротити тривалість схеми у Бангладеш розпочалися два десятиріччя тому і стабілізувалися останнім часом на 9-місячній схемі з 7 препаратами у 4-місячній інтенсивній фазі і 4 препаратами у 5-місячній фазі продовження [63]. Така схема, з деякими варіаціями, була успішно прийнята в інших обставинах з низькою кількістю ресурсів, переважно в Африці, але також і в разі високої кількості МРТБ (наприклад, Киргизстан, Таджикистан, Узбекистан). Та сама схема 4-6Km-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-Hh/5Mfx-Cfz-Z-E² була протестована у дослідженні STREAM Stage 1, до якого пацієнти залучалися з 2012 до 2015 р. У 2016 р. ВОЗ рекомендувала використання скороченої схеми МРТБ на основі конкретних критеріїв включення/виключення; з тих пір кілька країн цю схему впровадили. Зважаючи на переважно стандартизований склад і тривалість, схему було відносно легко реалізувати.

Для того щоб відтворити високі показники вилікованості, досягнуті у STREAM, необхідно докласти всіх зусиль для профілактики додат-

² Km — канаміцин; Mfx — моксифлоксацин; Cfz — клофазимін; Eto — етіонамід; E — етамбутол; Z — піразинамід; Hh — ізоніазид у високих дозах.

кової резистентності шляхом ретельного відбору пацієнтів і ефективної підтримки для забезпечення повної прихильності до лікування. Важливо, щоб пацієнти тестувалися на чутливість або стійкість до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, що використовуються у схемі до початку скороченої схеми МРТБ. Пацієнти зі штамми, стійкими до будь-якої з двох груп препаратів, мають переводитися на лікування за довгостроковою схемою МРТБ. Якщо тестування на чутливість або стійкість до піразинаміду або інших використовуваних у схемі препаратів є доступним, то дуже бажано проводити його спочатку для отримання вихідних даних.

Доступність надійних і швидких тестів виявлення стійкості до ізоніазиду, фторхінолонів та ін'єкційних препаратів допомагає програмам визначити протягом кількох днів, які пацієнти прийнятні для короткострокових схем МРТБ або які модифікації у довгострокові схеми МРТБ будуть необхідні, залежно від виявленої стійкості. У пацієнтів з підтвердженим МРТБ/Риф-ТБ може бути використане дослідження MTBDRsl як початковий тест, радше ніж культуральне або фенотипове ТМЧ, для виявлення резистентності до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду (умовна рекомендація; достовірність доказових даних для прямого тестування мокротиння між низькою та середньою [32]). Це стосується тестування як дітей, так і дорослих. В 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 (так само для гатифлоксацину, у випадку, якщо препарат з гарантованою якістю з'явиться у майбутньому). В умовах, коли лабораторні можливості ТМЧ фторхінолонів і ін'єкційних препаратів іще недоступні, клініцист і менеджер ТБ програми подекуди мають приймати рішення на основі імовірності стійкості до цих ліків, враховуючи клінічну історію пацієнта і нещодавні репрезентативні дані епідагляду. Швидкий аналіз MTBDR може визначити, чи наявні обидві мутації *inhA* та *katG*, у разі чого як ізоніазид, так і етіонамід, ймовірно, будуть неефективні, а тому короткострокові схеми не є показані. Оскільки швидке ТМЧ не є доступне для всіх препаратів, що використовуються в короткострокових схемах (наприклад, для піразинаміду доводиться покладатися на фенотипове тестування), то короткострокову схему можна розпочинати в очікуванні результатів, а за необхідності, пацієнта можна перевести на довго-

строкову схему, якщо буде виявлена додаткова резистентність.

Докази ефективності і безпеки скороченої схеми МРТБ тепер походять як з місць випробувань, так і зі спостережних досліджень, де лікування проводилося за доволі стандартизованих умов із відносно незначними варіаціями щодо змісту та тривалості. Рекомендація щодо використання скороченої схеми МРТБ робиться за передумови, що її впроваджують відповідно до складу і тривалості, використаних у цих дослідженнях. Через це її важко впровадити в країнах, де немає можливості закупити один або кілька компонентів схеми. Заміна препаратів і пролонгація/скорочення тривалості може дозволятися лише в межах застосованих у дослідженні параметрів (наприклад, гатифлоксацин замінено моксифлоксацином; протіонамід замінено етіонамідом, інтенсивна фаза пролонгована до 6 міс у разі відсутності конверсії мокротиння). Даних по варіантах короткострокової схеми, в яких ін'єкційний препарат замінено бедаквіліном, на момент підготовки оновлення рекомендацій 2018 р. у ВООЗ не повідомлено. Схеми, які істотно відрізняються від рекомендованого складу і тривалості (наприклад, стандартизована Короткострокова схема лікування МРТБ протягом 9–12 міс, у якій ін'єкційна форма замінена на бедаквілін), можна випробувати в умовах операційного дослідження.

Станом на сьогодні не існує лікарських форм гатифлоксацину гарантованої якості. У деяких країнах може бути складно закупити два основних препарати схеми: клофазимін та однодозовий ізоніазид. Більше того, наявні лікарські форми клофазиміну незадовільні для дітей молодшого віку, а розділ капсули на менші дози неможливий, що створює неточність дозування для дітей. Нові таблетки з насічкою, по 50 мг та 100 мг клофазиміну, мають спростити дозування як для дорослих, так і для дітей (див. додаток 2). Зважаючи на глобальну нестачу постачання гатифлоксацину гарантованої якості в останні роки, дослідження STREAM, спостережні дослідження і програми мали замінити цей препарат моксифлоксацином високого дозування. Це призвело до збільшення загальної вартості схеми, причому моксифлоксацин зазвичай складає більше половини загальної вартості препаратів, хоча нещодавно ціна опустилася через доступність більшої кількості генериків. Реалізація цих настанов на національному рівні має передбачати наявність достатніх кількостей препаратів для забезпечення попиту та відсутність переривань у постачанні. Дозування всіх препаратів у короткостроковій схемі залишається, згідно з рекомен-

даціями випробування STREAM [61]. ГРН також переглянула розклади дозування для дорослих і дітей разом із оновленням настанов 2018 р. (див. Додаток 2).

У дослідженні STREAM зусиллями фахівців клініки, родичів або інших членів спільноти, залежно від місцевих обставин, проводилося пряме спостереження за лікуванням (DOT). Є дані, що серед учасників дослідження, які померли, прихильність була нижчою, ніж серед інших учасників дослідження. Пропонується впроваджувати DOT із підтримкою пацієнта, щоб допомогти їм завершувати короткострокові схеми МРТБ. В цьому контексті використання пацієнтоорієнтованих підходів [29], зокрема цифрових технологій для підтримки прихильності (наприклад, терапія за підтримки відеозв'язку), може мати роль, оскільки докази ефективності такої підтримки стають усе сильнішими [29]. Крім того, слід запровадити активний моніторинг і управління безпекою протитуберкульозних препаратів і використовувати його в країнах, що реалізують короткострокові схеми, щоб виявляти, реагувати та звітувати по підозрах чи підтвердженнях небажаних явищ чи медикаментозної токсичності [7, 11]. ВООЗ опублікувала рамку реалізації aDSM, яка додатково надає інформацію з реалізації стосовно aDSM. Серед елементів, які моніторяться у aDSM, для пацієнтів на короткострокових схемах МРТБ дуже важливими є послуги аудіометрії, щоб встановити рівень слуху і будь-які аудиторні дефіцити, що вже наявні на вихідному рівні, для проведення моніторингу втрати слуху з часом.

Якщо використовується короткострокова схема, то ГРН рекомендує таке:

1. Є спільне прийняття рішення між клінічним лікарем і пацієнтом щодо вибору між короткостроковою і довгостроковою схемою.
2. Перед початком лікування наголошується на тестуванні медикаментозної чутливості до фторхінолонів і ін'єкційних препаратів другого ряду, а за можливості і до інших компонентів схеми (наприклад, піразинамід, мутації, асоційовані зі стійкістю до ізоніазиду і етіонаміду).
3. Канаміцин слід замінити амікацином (на основі доказових даних з порівняльної ефективності цих двох ін'єкційних препаратів — див. запитання РІСО 2 (МРТБ/Риф-ТБ) у Розділі 2).
4. Є спостереження за іншими критеріями виключення.

Короткострокова схема тривалістю у 9–12 міс є чіткою перевагою для пацієнта і збільшує імовірність того, що лікування буде завершене

і пацієнт раніше повернеться до роботи і соціальної активності. Скорочення витрат для пацієнтів і служб охорони здоров'я від короткострокових схем, як очікується, сприятиме справедливості шляхом вивільнення більшої кількості ресурсів для охоплення допомогою більшої кількості пацієнтів. Ці переваги мають балансуватися недоліками цих ін'єкційновмісних схем порівняно з новішими підходами до лікування.

Моніторинг і оцінка

Пацієнти, що отримують короткострокову схему лікування МРТБ, мають проходити моніторинг під час лікування з використанням розкладів відповідного клінічного і лабораторного тестування, які успішно застосовані у дослідженнях у польових умовах. Коли є реалістична можливість, важливо продовжувати спостереження за пацієнтами після завершення лікування щодо можливих рецидивів. Проміжні результати дослідження STREAM показали, що рецидив відбувся у 3,3% досліджуваної групи, що вище, ніж було прогнозовано за спостережним дослідженням. Проте фінальні результати випробування STREAM не показали статистично значного збільшення кількості реверсії, рецидиву або неконверсії для пацієнтів на короткострокових схемах.

Слід застосовувати рамку ВООЗ щодо aDSM для забезпечення належних дій і прийнятного рівня моніторингу для швидкої реакції на НЯ — паралельно з моніторингом результатів лікування. Використання електрокардіографії все ще рекомендується, особливо для пацієнтів, що отримують дозу моксифлоксацину у 800 мг/день. Також має бути наявна аудіометрія.

Резистентні мутації до фторхінолонів і ін'єкційних препаратів другого ряду, виявлені з використанням MDRTBsl мають вважатися протипоказаннями для скороченої схеми. Наявність обох мутацій *inhA* і *katG* також є протипоказанням для скороченої схеми. Резистентність до піразинаміду (або будь-якого іншого компонента скороченої схеми), що виявлена з використанням надійного ТМЧ, також вважається критерієм виключення. Проте наразі немає затвердженого швидкого тесту чутливості до піразинаміду. Зважаючи на те, що може знадобитися кілька тижнів для отримання результату фенотипового ТМЧ, якщо він є, цей тест не вважається необхідною умовою перед початком лікування. Пацієнти можуть розпочинати короткострокову схему до отримання результатів ТМЧ до піразинаміду. Якщо результати тесту врешті-решт показують резистентність у лікуванні короткостроковими схемами МРТБ, клініцист має при-

їняти рішення, чи переключатися на довгострокову схему МРТБ, на основі відповіді пацієнта на лікування та інших міркувань.

Розділ 5. Моніторинг реакції пацієнта на МРТБ з використанням культурального дослідження

Рекомендації

5.1. У пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ на довгострокових схемах для моніторингу реакції на лікування рекомендується культуральний аналіз мокротиння на додачу до мікроскопії мазка мокротиння (жорстка рекомендація, середня достовірність у оцінці точності тесту). Бажано повторювати культуральне дослідження мокротиння зі щомісячними інтервалами.

Обґрунтування й доказові дані

Рекомендації цього розділу дають відповідь на наступне запитання РІСО (див. додаток 1).

- *Запитання РІСО № 7 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).* У пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ, які лікувалися довгостроковими або короткостроковими схемами, складеними відповідно до настанов ВООЗ, чи моніторинг з використанням щомісячного культурального дослідження, на додачу до мікроскопії мазка, буде з більшою імовірністю виявляти відсутність відповіді на лікування?

Попередні дослідження показали, що щомісячне культуральне дослідження є оптимальною стратегією для якнайранішого виявлення нереагування, що й було умовно рекомендовано ВООЗ у 2011 р. як пріоритетний підхід [2, 68, 69]. Очікується, що результати огляду доказових даних і аналіз, проведений з цього запитання, вплинуть на продовження дійсності рекомендацій ВООЗ 2011 р. у нинішній формі [2]. З тих пір у світі відбулися значні зміни у методах лікування МРТБ, наприклад, ширше використання фторхінолонів останнього покоління, бедаквіліну і лінезоліду; тенденція до інтенсивної фази довшої тривалості; і поширене використання скороченої схеми, що може вплинути на швидкість і надійність культуральної конверсії на фазі продовження, коли це питання РІСО буде найбільш релевантним.

Досягнення сталої бактеріологічної конверсії від позитивної до негативної широко використовується для оцінки реакції на лікування як для медикаментозно-чутливого, так і для лікарсько-стійкого ТБ. Культуральне дослідження є більш чутливим тестом для бактеріологічного підтвердження туберкульозу, ніж пряма мікроскопія мокротиння та інших біологічних зразків. Куль-

туральне дослідження також допомагає у фенотиповому тестуванні ТМЧ, яке є критично важливим у діагностиці туберкульозу. Проте здійснення культуральних досліджень потребує значної логістичної організації і добре оснащених лабораторій, щоб обмежити крос-контамінацію, забезпечити належне бактеріальне зростання і відповідати іншим стандартам якості. Крім вимог по ресурсах, результати культурального дослідження з'являються зі значною затримкою на тижні або місяці, що істотно контрастує з відносною негайністю результату прямої мікроскопії (хоча мікроскопія не може підтвердити мікобактеріальну життєздатність). Хоча молекулярними техніками тепер можна діагностувати швидко і надійно, вони не можуть замінити культуральне дослідження або макроскопію для моніторингу бактеріологічного статусу протягом лікування.

Доказові дані, використані для дослідження доданої цінності культуральних досліджень, порівняно з використанням лише мікроскопії мокротиння і оптимальної частоти моніторингу були отримані з піднабору ІДП, наданих у ВООЗ Південною Африкою для оновлення 2018 р. Південноафриканський набір даних охоплює загалом 26 522 пацієнти. Із них 22 760 записів були вилучені з набору даних із таких причин: 11 236 мали результатом лікування смерть або випадіння з-під нагляду; 698 мали успішний результат лікування, але отримали менше 17,5 міс лікування; 1357 мали в записах менше шести посівів; 1632 не мали записів про вихідні культуральні дослідження; 2502 мали негативні базові культуральні дослідження; 2920 показували негативний вихідний результат мікроскопії мокротиння або не робили мікроскопію на вихідному рівні, а 2415 мали недостатньо даних мікроскопії для порівняння з даними культурального дослідження. Таким чином, залишилися 3762 пацієнти з МРТБ/Риф-ТБ (з яких 1,8% були дітьми < 15 років), яких лікували на довгострокових схемах МРТБ між 2010 і 2015 р., які мали щомісячні дані мікроскопічних та культуральних досліджень протягом лікування для відповіді на запитання РІСО 7 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018). Приблизно 60% з цих пацієнтів були ВІЛ-позитивні. У аналізі даних увага була звернена на те чи для того, щоб не пропустити невдачу лікування МРТБ/Риф-ТБ, необхідні щомісячне культуральне дослідження порівняно зі щомісячною мікроскопією мокротиння або культуральним дослідженням щодва місяці. Також обговорювалися ризики неуспішного лікування у пацієнтів, що не мають конверсії через 6 міс або пізніше (див. у розділі Коментарі до реалізації і у табл. 5,1). Ці дані не можуть визначити результат при набут-

Таблиця 5.1. Приблизне співвідношення ризиків (95 % CLs) невдачі лікування у пацієнтів з МРТБ/Риф-ТБ без конверсії мокротиння на кінець послідовних місяців лікування порівняно з пацієнтами з конверсією за типами тестування, МА ІДП для запитання РІСО 7 (Південна Африка, n = 3762)

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

ті (поширенні) додаткової медикаментозної резистентності, і неможливо напряму оцінити, чи частота культурального дослідження або мікроскопії мала ідентичний вплив на невдачу у пацієнтів на 9–12 міс скороченої схеми МРТБ, як передбачено першою версією запитання РІСО 7 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018).

МА ІДП порівняв (і) ефективність цих двох методів у плані чутливості/специфічності і (ii) культуральне дослідження раз на місяць порівняно зі щодвмісячним дослідженням для оцінки мінімальної частоти тестування, яка необхідна, щоб уникати необґрунтованих затримок у будь-якому перегляді лікування. Метою було порівняння двох видів тестування у плані прогнозу невдачі лікування або рецидиву.

Основними знахідками було те, що щомісячне культуральне дослідження мало вищу чутливість, ніж щомісячна мікроскопія мазка (0,93 порівняно з 0,51), проте трохи нижчу специфічність (0,97 проти 0,99). Подібним же чином чутливість культуральних досліджень, що проводяться щомісяця, набагато вища, ніж щодва місяці (0,93 порівняно з 0,73), проте є трохи нижча специфічність (0,97 порівняно з 0,98). Щомісячні культуральні дослідження збільшують кількість виявлених пацієнтів із істинно позитивним бактеріологічним результатом на 13 на 1000 пацієнтів і скорочують хибнонегативні на 13 на 1000 пацієнтів порівняно з тільки мікроскопією мазка мокротиння. Натомість щомісячне культуральне дослідження, як очікується, призведе до скорочення на 17 на 1000 істинно негативних і збільшення на 17 на 1000 хибнопозитивних результатів «невдача лікування», тобто лікування може бути продовжене у випадку хибнопозитивності або пропущеної істиннонегативності. Додана незручність для пацієнта і програми вважається відносно малою, зважаючи на те, що взяття мокротиння і багатьох інших біологічних зразків зазвичай є неінвазивною і рутинною практикою у багатьох програмах. В умовах, де тестування повторюється з місячним інтервалом, єдиний хибнопозитивний

результат навряд чи принесе шкоду пацієнту, оскільки рішення в лікуванні зазвичай виносяться на підставі двох послідовних позитивних результатів (щоб відмітити пролонгацію позитивності або реверсію) і вплив одного нетипового тесту триватиме лише до повторення тесту через місяць.

Приблизні ризики неуспішного лікування істотно зростають із кожним додатковим місяцем без бактеріологічної конверсії, від 3,6 на кінець першого місяця до 45 на восьмому місяці при використанні культурального дослідження (табл. 5.1). Проте якщо моніторинг проводиться або мікроскопією мазка мокротиння, або культуральним дослідженням, то неможливо визначити дискретну точку відсікання, на якій ризик неуспішності зростає досить істотно і яка може бути надійним маркером неефективної схеми. Порогове значення для заміни лікування, відповідно, має покладатися на бажання клініциста мінімізувати ризик невдачі і, зокрема, мінімізувати ризик пролонгації неуспішної схеми.

У оцінці точності тесту була помірна достовірність, тому ГРН вирішила, що за нормальних обставин культуральний аналіз завжди був би більш чутливим дослідженням бактеріально-позитивного статусу, ніж мікроскопія мазка мокротиння. Проте загальна якість доказових даних визначена як низька. Спостережені ефекти можуть варіюватися серед пацієнтів або популяцій з профілем, що істотно відрізняється від наявного в аналізі, наприклад, в умовах низької поширеності ВІЛ, для дітей, пацієнтів з позалеґеневими формами захворювань або тих, що проходили лікування короткими схемами МРТБ. 3762 пацієнти, що були включені в аналіз, мали дуже подібні клінічні характеристики до 22760 виключених осіб, хоча у них була трішки нижче імовірність коінфекції ВІЛ, попереднього лікування або резистентності до препаратів другого ряду. З іншого боку, показники неуспішності у включених в аналіз склав усього 3% порівняно з 12,7% у виключених з аналізу.

Зауваження щодо підгруп

Рекомендації застосовуються до будь-яких довгострокових схем, незалежно від кількості використаних препаратів груп А, В або С, і незалежно від використання ін'єкційної (інтенсивної) фази. ГРН вважає, що ці результати можуть застосовуватися до інших ключових підгруп пацієнтів.

Пацієнти < 15 років. Молодші діти з МРТБ/Риф-ТБ склали менше 2% МА ІДП, проаналізованих для запитання RICO 7 (МРТБ/Риф-ТБ, 2018). Діти молодшого віку зазвичай не можуть спонтанно виділити достатньо мокротиння для бактеріологічної діагностики (багато з них зазвичай є негативні за мікроскопією мазка). У таких пацієнтів бакпосів може бути більш чутливим засобом виявлення життєздатних МБТ, навіть якщо дуже мало організмів наявні в мокротинні або в інших зразках, менше, ніж поріг виявлення прямої мікроскопії. При цьому у дітей, що не можуть відхаркувати, можна брати шлункові аспірати або індуковане мокротиння, проте повторення таких тестів щомісяця може бути неприйнятно.

Позалежене захворювання зазвичай є олігобацилярним, і біологічні зразки можуть не містити МБТ або містити незначну кількість. У таких ситуаціях культуральне дослідження має кращу ймовірність виявлення персистентного захворювання, незважаючи на поширені проблеми з відбором зразків. Пряму мікроскопію все одно слід намагатися робити, оскільки вона може визначити позитивність набагато швидше, ніж посів.

ВІЛ-негативні особи з ТБ зазвичай мають більш високу кількість бактерій у мокротинні, і вищу вірогідність виявлення мікроскопією мазка. В таких ситуаціях можна очікувати, що різниця у чутливості мікроскопії та посіву буде менш сильною, зважаючи на те, що менше пацієнтів матимуть підпорогові чисельності бактерій. Проте минулі дослідження на наборах даних з кількох місць, у яких ВІЛ-позитивність була низькою, стали підґрунтям рекомендацій ВООЗ ще у 2011 р. щодо спільного використання мікроскопії та культурального дослідження, бажано щомісяця.

Пацієнти на короткостроковій схемі МРТБ мають короткострокову тривалість інтенсивної фази і загального лікування.

Вони отримують 7 препаратів на початковій фазі і, якщо відповідають критеріям включення/виключення, зазвичай мають більш сприятливий прогноз, ніж типове лікування МРТБ. Таким чином програми можуть вважати, що пацієнтам на короткострокових схемах МРТБ може потребуватися менш частий моніторинг

лікування або моніторинг без культуральних досліджень. Хоча поточний аналіз не включав пацієнтів, лікованих короткостроковими схемами, ГРН пропонує, щоб програми, які впроваджують цю схему, прагнули до частішого культурального дослідження, особливо після інтенсивної фази, для бактеріологічного підтвердженнявиліковування тих пацієнтів, хто завершує лікування без ознак неуспішності. Будь-які ознаки рецидиву після припинення лікування також мають бути розслідувані з використанням мікроскопії мазка мокротиння, культурального дослідження та ТМЧ.

Коментарі щодо реалізації

Для забезпечення належної лабораторної діагностики ТБ необхідні зразки мокротиння високої якості. Крім того, в лабораторіях має бути достатньо місця для забезпечення якості, безпеки та ефективності послуг, наданих клієнтам, зразки яких тестуються, і для забезпечення безпеки лабораторного персоналу, пацієнтів і відвідувачів [70]. У деяких країнах відчуваються складності з впровадженням і забезпеченням якості культурального дослідження мокротиння, що впливає на цю рекомендацію, оскільки вона покладається на доступ до лабораторій з контролем якості, які можуть робити посіви. Мікроскопія мазка та культуральне дослідження мокротиння також залежать від якості зразка мокротиння, тож необхідно приділяти увагу отриманню належних зразків і перевезенню їх у лабораторію відповідно до стандартних процедур для підтримки життєздатності МБТ, для отримання валідного результату культурального дослідження.

У програмних умовах лікар, що лікує пацієнтів з МРТБ зазвичай керується не лише бактеріологічними тестами, а також і маркерами реагування на лікування або прогресії захворювання, такі як загальний стан пацієнта, набирання ваги з часом, динаміка виявів захворювання, показники крові та результати візуалізації (наприклад, рентгенографія грудної клітини). Потенційне використання дослідження Xpert MTB/RIF у моніторингу реакції на лікування ще має бути визначено [71, 72].

Впровадження більш частого тестування культури вимагатиме доступності належних ресурсів як для лабораторій, що проводять тести, так і для пацієнтів, яким може знадобитися більше часу на відвідування закладів, і подекуди оплачувати тестування. Цінність для пацієнта та їхні уподобання мають братися до уваги для забезпечення більш прийняттого і пацієнтоцентрованого надання медичних послуг. Збільшення частоти моніторингу не слід робити за рахунок перенавантаження лабораторних послуг або порушення

рівного доступу до охорони здоров'я шляхом стягування ресурсів з інших найважливіших компонентів програми.

Моніторинг і оцінка

Результати бактеріологічного дослідження і мікроскопії для пацієнтів на лікуванні МРТБ мають реєструватися у Реєстрі протитуберкульозної терапії другого ряду, а також і відповідних лабораторних реєстрах [12]. Інколи такі реєстри можуть існувати як частина електронної лабораторної або пацієнтської інформаційної системи, що істотно полегшує доступ до даних у реальному часі кількома користувачами, а також може допомогти обмежити помилки. Для програмного менеджера важливо оцінити записи у Реєстрі протитуберкульозної терапії другого ряду щодо повноти дослідження як бактеріологічним способом, так і мікроскопією мазка мокротиння, будь-які розбіжності між двома способами і чи рішення про заміну схеми або визначення результату є когерентними (наприклад, чи є у випадку достатньо негативних бактеріологічних досліджень, щоб результати класифікувалися як Виліковано?) Якщо в пацієнтських інформаційних системах заносяться такі індикатори ефективності, як показники контамінації, час обробки і відсоток безрезультатних культуральних досліджень, це допоможе покращити якість медичної допомоги. У разі повторного позитивного культурального дослідження важливо повторення тестування медикаментозної чутливості або стійкості.

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

Рекомендації

6.1. Антиретровірусна терапія рекомендована всім пацієнтам із ВІЛ та ЛС-ТБ, що вимагає протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якнайраніше (протягом перших восьми тижнів) після початку протитуберкульозної терапії (сильна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Обґрунтування й доказові дані

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання РІСО (див. додаток 1), а саме:

- *Запитання РІСО № 6 (ЛС-ТБ, 2011)*. У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та лікарсько-стійким ТБ, що отримують антиретровірусну терапію, чи використання препаратів із перетином токсичності та потенційно адитивним ефектом, порівняно з униканням таких препаратів, збільшить чи зменшить імовірність виліковування або інших результатів?³

Були переглянуті доказові дані 10 досліджень [73–82] для оцінки результатів лікування пацієнтів, коли спільно використовувалися ПТП другого ряду та АРТ. Жодні з даних не надходили з РКД. Індивідуальні дані пацієнтів були доступні для 217 пацієнтів із лікарсько-стійким ТБ, із них 127 отримували АРТ. Рівень доказовості у індивідуальних спостережних дослідженнях варіювався від низької до дуже низької якості.

Висновки

Зібрані ІДП з лонгітудинальних когортних досліджень показали нижчий ризик смерті та вищу ймовірність виліковування і зменшення ознак і симптомів ТБ у пацієнтів, що приймають АРТ, порівняно з тими, хто не приймає АРТ (низька якість доказових даних). Існують доказові дані низької якості по інших результатах, які були визначені як критичні або важливі для прийняття рішень (наприклад, СНЯ препаратів другого ряду для ЛС-ТБ, частота конверсії мокротиння в мікроскопії або культуральному дослідженні, взаємодія АРТ і ПТП і відмова від лікування). Доступні дані не дають змоги оцінити низку інших важливих результатів, а саме: уникнення набуття додаткової лікарської стійкості, запобігання передачі ТБ, підтримання безрецидивного виліковування, встановлення оптимальної тривалості лікування МРТБ, уникання зайвого лікування МРТБ, скорочення витрат і покращення доступу популяції до відповідного догляду.

Переваги

Сильна рекомендація щодо використання АРТ базується частково на непрямих доказах її використання в будь-яких пацієнтів з активним ТБ, які показують значні корисні ефекти і дуже високу

³ Результати лікування, які розглядалися для цього запитання, охоплювали таке: 1) виліковування (невдача лікування); 2) своєчасний початок відповідного лікування; 3) уникнення набуття або посилення лікарської стійкості; 4) виживання (смерть від ТБ); 5) перебування без захворювання після лікування, продовження лікування (рецидив); 6) ведення пацієнта для підтримки прихильності до лікування (відмова чи переривання лікування через неприхильність); 7) охоплення популяції або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8) конверсія мазка або культурального дослідження під час лікування; 9) прискорене виявлення лікарської стійкості; 10) уникнення непотрібного лікування МРТБ; 11) охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-ТБ; 12) запобігання або переривання передачі ЛС-ТБ іншим людям, зокрема іншим пацієнтам і медпрацівникам; 13) найкоротша можлива тривалість лікування; 14) уникнення токсичності й небажаних реакцій від ПТП; 15) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати, та інші витрати, зокрема на транспорт і втрату заробітку через непрацездатність; 16) зникнення ознак і симптомів ТБ, здатність продовжувати звичайну життєдіяльність; 17) взаємодія ПТП з не-ТБ препаратами і 18) витрати для програми контролю ТБ (див. також Додаток 1).

смертність, коли АРТ не надається [83], особливо у пацієнтів з високою імунонедостатністю (Кількість клітин CD4 < 50 кл/мм) [84, 85]. За відсутності інших даних, специфічних для пацієнтів з ЛС-ТБ, що отримують ПТП другого ряду, рішення про початок АРТ не має відрізнятися від підходу до ВІЛ-позитивних пацієнтів із чутливим ТБ. Таким чином, АРТ слід починати незалежно від кількості клітин CD4, і як тільки буде переносність протитуберкульозної терапії, в ідеалі уже на 2 тиж, і не пізніше ніж через 8 тиж після початку протитуберкульозної терапії [83, 86].

Ризики

Успішне впровадження цієї рекомендації буде залежати від наявності більшої кількості надавачів, які пройшли підготовку спеціально щодо догляду для ВІЛ та ЛС-ТБ і взаємодії препаратів. Ймовірно, знадобиться значне збільшення доступності і доступу пацієнтів до лікування і додаткова підтримка для забезпечення прихильності. Потреба у збільшенні інтеграції послуг для ВІЛ та ТБ для ефективного управління пацієнтів, своєчасна оцінка НЯ і ведення випадку протягом лікування потребуватиме більшої кількості ресурсів. Для зручності користувача таблиця НЯ, що, можливо, спричинені як антиретровірусним препаратом, так і протитуберкульозним, і які могли взаємодіяти, додається до публікації цих настанов. Оновлена інформація про взаємодію препаратів між антиретровірусними і протитуберкульозними препаратами доступна онлайн [35].

Цінність та уподобання

Високою цінністю були позначені такі результати як запобігання передчасної смерті і передачі ТБ, а нижча цінність була пов'язана з ресурсами, які необхідні для забезпечення доступності АРТ для всіх пацієнтів з коінфекцією МРТБ і ВІЛ.

Розділ 7. Хірургічні втручання для пацієнтів на лікуванні МРТБ

Рекомендації

7.1. У пацієнтів з Риф-ТБ або МРТБ вибірково часткова резекція легені (лобектомія або клиноподібна резекція) може застосовуватися одночасно з рекомендованою схемою лікування МРТБ (умовна рекомендація, дуже низька упевненість у доказових даних).

Обґрунтування й доказові дані

Рекомендації цього розділу дають відповідь на одне запитання РІСО (див. додаток 1):

- *Запитання РІСО № 4 (ЛС-ТБ, 2016)*. Серед пацієнтів на лікуванні МРТБ чи наступні дві

інтервенції (затримка у початку лікування та вибірково хірургічне втручання), імовірно, призведуть до виліковування та інших результатів?⁴

Хірургічне втручання застосовувалося для лікування пацієнтів з ТБ ще до початку хіміотерапії. У багатьох країнах воно залишається одним із варіантів лікування ТБ. У багатьох обставинах залишаються складнощі з адекватним набором схем лікування МРТБ/Риф-ТБ, є ризик серйозних остаточних явищ, тож роль пульмонарної хірургії проходить переоцінку як засіб скорочення кількості легеневих тканин з невиліковною патологією, скорочення бактеріального навантаження і таким чином покращення прогнозу. Огляд для відповіді на це запитання базувався як на МА ІДП для оцінки ефективності різних форм вибіркового хірургічного втручання як додаткового заходу до комбінованої терапії МРТБ [87], так і систематичний огляд і метааналіз рівня дослідження [88] (онлайн-додаток 7 [ЛС-ТБ, 2016]). Демографічні, клінічні, бактеріологічні, хірургічні дані та результати лікування для пацієнтів з МРТБ на лікуванні були отримані від авторів 26 когортних досліджень з індивідуальних даних дорослих пацієнтів (ІДПд) [42]. Аналізи, підсумовані у таблицях GRADE, складаються з трьох страт, що порівнюють успіх лікування (наприклад, виліковування та завершення) із різними комбінаціями невдачі, рецидиву, смерті і випадіння з-під нагляду. Два набори таких даних були підготовлені для часткової пульмонарної резекції, та пневмонектомії.

У метааналізі рівня дослідження, який досліджував усі форми хірургічного втручання одразу, було статистичне значиме покращення виліковування і успішних результатів лікування серед пацієнтів, які отримували хірургічні втручання. Проте коли у метааналізі ІДПд було розглянуто пацієнтів із частковою резекцією легені і тих, хто отримував більш радикальну пневмонектомію порівняно з пацієнтами, що не оперувалися, то у тих, кому проводилася часткова резекція легені, були статистично значимі вищі показники успішності лікування. Пацієнти, що пройшли пневмонектомію, не мали кращих результатів лікування, ніж ті, хто не оперувався. Схоже, що прогноз кращий, коли часткова резекція легені проводилася після культуральної конверсії. Цей ефект не спостерігався у пацієнтів, які пройшли пневмонектомію. Є кілька важливих обмовок для

⁴ Результати перелічені у Додатку 1. Вони включають: 1) виліковування/завершене лікування; 2) культуральна конверсія через 6 міс; 3) невдача; 4) рецидив; 5) виживання (або смерть); 6) небажані явища (тяжкість, тип, клас органів); 7) прихильність до лікування (або переривання лікування через неприхильність).

цих даних. Імовірно, присутнє істотне викривлення, оскільки тільки пацієнти, які вважалися придатними для операції, проходили хірургічне втручання. Жоден пацієнт із коінфекцією ВІЛ серед усіх ІДПД не проходив резекцію легені. Таким чином, ефект операції на ВІЛ-інфікованих пацієнтів з МРТБ не міг бути оцінений. Смертність істотно не відрізнялася між прооперованими і тими, хто отримував лише терапію. Проте результати можуть бути викривлені, оскільки ризик смерті міг бути набагато вищий серед пацієнтів, яким була показана операція, якби вони не були прооперовані.

Зауваження щодо підгруп

Відносні переваги хірургії, як очікується, істотно залежать від охоплених популяційних підгруп. Аналіз не зміг виявити точну диференціацію за типами пацієнтів, які найкраще підходять до такої інтервенції, або який саме тип інтервенції приніс би найбільше переваг. Ефект очікується помірний поміж середніх пацієнтів, що вважаються придатними для операції. Шанси на успіх для пацієнтів з ТБ-ШМР були статистично значимо нижчі, коли вони оперувалися, порівняно з іншими пацієнтами (aOR0.4, 95% CI: 0.2–0.9). Цей ефект, ймовірно, викривлений, зважаючи на те, що прооперовані пацієнти повинні були мати інші фактори, що сприяють поганим результатам, які неможливо було врахувати.

Коментарі щодо реалізації

Часткова резекція легені для пацієнтів з МРТБ має розглядатися лише за наявності належних умов для проведення процедури, навчених і досвідчених хірургів і за ретельного відбору кандидатів.

Моніторинг і оцінка

Смертність у ІДП для результатів хірургічного лікування істотно не відрізнялася поміж прооперованими і тими, хто отримував лише терапію. Не було достатньо даних по НЯ, хірургічних ускладненнях або довготермінових остаточних явищ — деякі з них можуть бути фатальні — щоб можна було провести зважений аналіз. Незважаючи на невідомий масштаб періоперативних ускладнень, ГРН прийняла за припущення, що у цілому від хірургічного втручання є більше переваг.

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

Рекомендації

8.1. Пацієнтам, що отримують протитуберкульозне лікування, мають надаватися навчання з питань здоров'я та консультування щодо

захворювання й прихильності до лікування (сильна рекомендація, помірна впевненість у доказових даних).

8.2. Пакет інтервенцій для вироблення прихильності до лікування⁵ можна пропонувати пацієнтам на лікуванні ТБ у поєднанні з набором підходящих варіантів проведення терапії⁶ (умовна рекомендація, низька достовірність доказових даних).

8.3. Один або кілька із таких заходів для прихильності лікуванню (доповнюючі і неважко виключні) можуть пропонуватися пацієнтам на протитуберкульозному лікуванні або медичним закладам:

- нагадування-відстеження⁷ та/або цифровий моніторинг прийому препаратів⁸ (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних);
- матеріальна підтримка пацієнта⁹ (умовна рекомендація, помірна достовірність доказових даних);
- психологічна підтримка пацієнта¹⁰ (умовна рекомендація, низька достовірність доказових даних);
- навчання персоналу¹¹ (умовна рекомендація, низька достовірність доказових даних);

8.4. Інші варіанти проведення лікування можна пропонувати пацієнтам на лікуванні ТБ:

- пряме спостереження за лікуванням (DOT) в умовах спільноти або на дому є більш рекомендованим, ніж DOT у медичному закладі або лікування без нагляду (умовна рекомен-

⁵ 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, смс-повідомлення, 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.

⁶ Варіанти прийому лікування включають пряме спостереження за лікуванням (DOT), нещоденне DOT, спостереження за лікуванням по відео (VOT) або лікування без нагляду.

⁷ Нагадування-відстеження означає комунікацію з пацієнтом, зокрема візити додому або через смс-повідомлення, або голосові дзвінки по телефону.

⁸ Цифровий моніторинг прийому препаратів забезпечується пристроєм, що може вимірювати час між відкриттями скриньки з пігулками. Монітор прийому препаратів також може мати аудіонагадування або надсилати смс-повідомлення для нагадування пацієнтові про прийом препаратів, окрім запису часу відкриття скриньки.

⁹ 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 компенсувати наслідки падіння доходів, пов'язаних із захворюванням.

¹⁰ Психологічна підтримка може бути у вигляді сесій консультування або підтримка групою рівних.

¹¹ Навчання персоналу може бути спрямоване на розвиток прихильності, наочними таблицями або нагадуваннями, освітніми інструментами і настільними посібниками для прийняття рішень і нагадувань.

- дація, помірна достовірність доказових даних);
- b) DOT, який проводиться підготовленими немедиками або медичними працівниками, є більш рекомендованим, ніж DOT, що проводиться членами родини, або лікування без нагляду (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних);
- c) відеоспостереження за лікуванням (VOT) може замінити DOT із появою відеокомунікаційної технології і коли медичні заклади і пацієнти зможуть його відповідно організувати і застосувати (умовна рекомендація, дуже низька впевненість у доказових даних).
- 8.5. Пацієнти з МРТБ мають лікуватися переважно амбулаторно, а не за моделями, що ґрунтуються переважно на госпіталізації (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).
- 8.5. Для пацієнтів з МРТБ рекомендується децентралізована модель допомоги замість централізованої (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних).

Обґрунтування й доказові дані

Рекомендації цього розділу дають відповідь на три запитання РІСО (див. додаток 1), а саме:

- *Запитання РІСО 10 (ЛЧ-ТБ, 2017)*. У пацієнтів з ТБ чи якісь інтервенції для посилення прихильності до лікування з більшою чи меншою імовірністю призведуть до зазначених нижче результатів?¹²
- *Запитання РІСО № 7 (ЛС-ТБ, 2011)*. Серед пацієнтів з МРТБ чи амбулаторна терапія порівняно зі стаціонарним лікуванням з більшою чи меншою імовірністю призведе до наведених нижче результатів?¹³
- *Запитання РІСО 11 (ЛЧ-ТБ, 2017)*. Чи децентралізоване лікування і догляд за пацієнтами з МРТБ з більшою чи меншою імовірністю призведе до наведених нижче результатів?¹⁴

¹² Результати перелічені у Додатку 1. Вони містять: 1) прихильність до лікування (або переривання лікування через неприхильність); 2) результати звичайного лікування ТБ: вилікування або завершення лікування, невдача, рецидив, виживання/смерть; 3) небажані явища від ПТП (тяжкість, тип, клас органів); 4. вартість для пацієнта (зокрема прямі медичні витрати та інші витрати, зокрема на транспорт і втрату заробітку через непрацездатність); 5) вартість для системи охорони здоров'я.

¹³ Результати перелічені у Додатку 1. Вони містять: 1) вилікування (невдача лікування); 2) своєчасний початок відповідного лікування; 3) уникнення набуття або посилення лікарської стійкості; 4) виживання (смерть від ТБ); 5) перебування без захворювання після лікування, продовження лікування (рецидив); 6) ведення пацієнта для підтримки прихильності лікуванню (відмова чи переривання лікування через неприхильність); 7) охоплення популяції або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8) конверсія мазка або культурального дослідження під час лікування; 9) прискорене виявлення лікарської стійкості; 10) уникнення непотрібного лікування МРТБ; 11) охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-ТБ; 12) запобігання або переривання передачі ЛС-ТБ іншим людям, зокрема і іншим пацієнтам і медпрацівникам; 13) найкоротша можлива тривалість лікування; 14) уникнення токсичності й небажаних реакцій від ПТП; 15) вартість для пацієнта, зокрема прямі медичні витрати та інші витрати, зокрема на транспорт і втрату заробітку через непрацездатність; 16) зникнення ознак і симптомів ТБ, здатність продовжувати звичайну життєдіяльність; 17) взаємодія ПТП з не-ТБ препаратами; 18) витрати для програми контролю ТБ.

¹⁴ Результати перелічені у Додатку 1. Вони містять: 1) прихильність до лікування (або переривання лікування через неприхильність); 2) результати звичайного лікування ТБ: вилікування або завершення лікування, невдача, рецидив, виживання/смерть; 3) небажані явища від ПТП (тяжкість, тип, клас органів); 4) набуття (посилення) лікарської стійкості; 5) вартість для пацієнта (зокрема прямі медичні витрати та інші витрати, зокрема на транспорт і втрату заробітку через непрацездатність); 6) вартість для системи охорони здоров'я.

Результати лікування. Наразі ВООЗ визначає DOT як спостереження будь-якою особою за прийомом препаратів пацієнтом у реальному часі. Спостерігач за лікуванням не обов'язково має бути медичним працівником, може бути і просто приятель, родич або немедичний працівник, що надає підтримку або нагляд за лікуванням. Спостереження за лікуванням можна також забезпечити через відеозв'язок у реальному часі або відеозапис. Проте у цьому документі DOT означає лікування, отримане під прямим спостереженням іншої особи. Визначення прихильності у різних дослідженнях використовується різне. Проте в цілому прихильність визначається як прийом > 90% препаратів в умовах прямого спостереження іншою особою.

Систематичний огляд, проведений на підтримку цих настанов, базувався на синтезі даних РКД [89–96] і спостережних досліджень [97–110], причому перевага віддавалася результатам РКД. Були порівняні результати DOT і самостійного прийому препаратів за стандартних практик і без додаткової підтримки. DOT міг надаватися медпрацівником, членом родини або спільноти або вдома, у спільноті пацієнта або в клініці. DOT зазвичай надавався щоденно. ГРН сфокусована переважно на дані РКД із систематичного огляду. Коли дані РКД обмежені або недоступні, аналізувалися дані спостережних досліджень і наводилися результати. Але асоціації необхідно інтерпретувати обачливо, через обмеженість спостережних даних, коли асоціації співзумовлені різними факторами. У неконтрольованих спостережних дослідженнях, наприклад, пацієнтам з більш тяжким захворюванням або з вищим ризиком неприхильності ймовірніше призначається DOT, а пацієнтам з менш тяжким захворюванням або меншою ймовірністю порушень режиму, призначається самостійне лікування. Те саме стосується вибору місця проведення DOT, надавача або інших інтервенцій у когортних дослідженнях.

Коли порівнюється тільки DOT із самостійним лікуванням, то ті пацієнти, що були на DOT, мали вищі шанси на успішність лікування, прихильність і 2-місячну конверсію мокротиння; також трішки знизився показник випадіння з-під нагляду і набуття лікарської стійкості. Проте пацієнти на DOT мали трохи вищий показник рецидивів. ГРН вирішила, що у цілому недостатньо доказів, щоб показати чітку перевагу тільки DOT над самостійним прийомом або навпаки. Проте доказові дані виявили, що деякі підгрупи пацієнтів (наприклад, ТБ пацієнти, що живуть із ВІЛ) із факторами, що впливають на прихильність до лікування, імовірно, отримують більше переваг від DOT, ніж інші пацієнти; або конкретні типи надання DOT (наприклад, місця або надавачі DOT), імовірно, працюють краще за інших. Доказові дані також показали, що коли пацієнти отримували інтервенції для прихильності до лікування (наприклад, різні комбінації навчання пацієнтів, навчання працівників, матеріальної підтримки, психологічної підтримки, нагадувань-відстежень і використання монітору лікування) у поєднанні з DOT або самостійним прийомом, то результати лікування істотно покращувалися, порівняно лише з DOT або SAT (див. нижче). Для оцінки DOT і самостійного прийому серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ були доступні лише когортні дослідження [111–127], і багато з цих досліджень проводилися в еру до АРТ або невдовзі після появи ранньої АРТ для ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ [123–126]. Як зазначено вище, DOT міг надаватися різними людьми у різних умовах, як на дому, так і в клініках, а подекуди, під час початкової інтенсивної фази, і в стаціонарі. Кілька досліджень вводили заохочення або засоби забезпечення можливості або надавали DOT лише для осіб, які вважалися у високому ризику випадіння з-під нагляду. ВІЛ-позитивні пацієнти з ТБ на самостійному прийомі мали нижчі показники успішності лікування, завершення та виліковування. Вони мали вищі рівні смертності, невдачі лікування і випадіння з-під нагляду. Доказові дані показали, що ВІЛ-позитивні пацієнти з ТБ як підгрупа отримують більше переваги від DOT, ніж загальна група пацієнтів з ТБ, і що тільки самостійний прийом не рекомендується для ВІЛ-позитивних пацієнтів з ТБ. Можливо, підвищення ступеня взаємодії препаратів або більш тяжке захворювання в цій когорті є причинами, через які DOT має більше переваг, ніж самостійний прийом. DOT і самостійний прийом серед пацієнтів з МРТБ також були розглянуті у систематичному огляді. Проте з когортного дослідження були доступні дуже обмежені дані [114]. Були вищі

показники смертності і неприхильності і нижчі показники завершення лікування серед пацієнтів МРТБ із самостійним прийомом порівняно з тими, хто отримував DOT, хоча відмінності були незначні.

Надавач DOT. РКД [91, 93–95] і спостережні дослідження [98, 99, 102, 104, 109, 112, 117, 119, 120, 122, 123, 127] були доступні для аналізу впливу надавачів DOT порівняно з самостійним прийомом. Надавачі були розподілені на групи медичних працівників, немедичних працівників і членів родини. Група медичних працівників була різноманітною, включала працівників різних рівнів системи охорони здоров'я, які проходили медичну підготовку. До медичних працівників належали медсестри, лікарі або громадські медико-санітарні працівники з відповідною підготовкою. Немедичні працівники також були різноманітні, до них належали учителі, громадські волонтери або традиційні цілителі. DOT надані немедичними працівниками мав вищі показники успішного лікування і виліковування і трохи нижчий ступінь випадіння з-під нагляду порівняно зі самостійним прийомом. Пацієнти, що отримували DOT від членів родини, мали вищі показники успішного лікування і нижче випадіння з-під нагляду порівняно з пацієнтами на самостійному прийомі. Коли DOT надавався медичним працівником, то порівняно з самостійним прийомом були вищі показники виліковування і прихильності і нижчі показники рецидиву і набуття лікарської стійкості, якщо DOT надавався медичним працівником. Було також розглянуто вплив різних типів надавачів DOT на результати. Було порівняно DOT, надаваний медичними і немедичними працівниками. У літературі були доступні лише спостережні дослідження [99, 102, 119, 128–132]. Трішки вищий ступінь успішності і нижчий ступінь смертності, невдачі і випадіння з-під нагляду спостерігалися серед пацієнтів, яким DOT надавав немедичний працівник (порівняно з медичними), хоча відмінність не була статистично значимою.

Коли DOT надавався членом родини, порівняно з DOT, надаваним медичним працівником, спостерігалися вищі показники смертності, випадіння з-під нагляду і невдачі, і нижчі показники успішного лікування, виліковування і прихильності до лікування серед тих пацієнтів, яким DOT надавали члени родини. Таким чином, хоча DOT від медичних, навчених немедичних працівників і членів родини показав переваги порівняно з самостійним прийомом, надання його навченими немедичними і медичними працівниками, є пріоритетними варіантами, а спостереження

членом родини є найменш пріоритетним варіантом надавання DOT.

Місце DOT. РКД і спостережні дослідження дослідили, яким чином місце DOT впливає на результат лікування. Місця були розбиті на групи: у спільноті, на дому або у медичному закладі [91, 93, 95, 97, 104, 109, 117, 119, 122, 123, 133–170]. DOT у спільноті або на дому було визначено як DOT, що надається у спільноті близько до дому або місця роботи пацієнта. У цілому DOT у спільноті або на дому надавався неподалік від пацієнтів. DOT у медзакладі визначався як DOT, що надається у центрі охорони здоров'я, клініці або лікарні. Були окремі випадки, коли DOT у місцях спільноти або на дому надавався медичними працівниками. У порівнянні місць DOT, саме вдома або у місцях спільноти були вищі показники успішності лікування, виліковування, завершення лікування і конверсії мокротиння на 2-му місяці. DOT у місцях спільноти або на дому також мало нижчі показники смертності та несприятливих результатів порівняно з DOT у медзакладах. У порівнянні DOT в спільноті та вдома, або DOT у медзакладі з самостійним прийомом не було значних відмінностей у результатах РКД. Проте когортні дослідження показали вищі ступені успішності лікування і прихильності і нижчі показники випадіння з-під нагляду із DOT у спільноті або вдома порівняно з самостійним прийомом. Спостережні дані з когортних досліджень також показали нижчі ступені успішності лікування і трішки вищі ступені невдачі і випадіння з-під нагляду у DOT в медзакладі порівняно з самостійним прийомом. Таким чином, DOT у спільноті або на дому є пріоритетнішим варіантом, ніж DOT у медзакладі та самостійний прийом. Поєднуючи доказові дані по надавачам і місцю DOT, DOT має переважно надаватися вдома або у спільноті і медичним або навченим немедичним працівником. DOT, що надається у медичному закладі, DOT, що надається членом родини а також лікування без спостереження, не є пріоритетними варіантами.

Лікування зі спостереженням по відео (VOT). Для VOT були тільки два когортних дослідження з країн з високим рівнем доходу і без даних з країн з низьким або середнім рівнем доходу [171, 172]. Ці дослідження порівнювали особистий DOT із VOT, що проводився у реальному часі. Пацієнти, які отримували VOT, не мали статистично значних відмінностей у завершенні лікування і у смертності порівняно з пацієнтами, що отримували особистий DOT. Хоча були певні занепокоєння щодо небезпосередності доказових даних для VOT, оскільки дослідження про-

водилися у країнах з високим рівнем доходів і через недостовірність даних щодо використання VOT, результати двох когортних досліджень показали, що особистий DOT був не кращий за VOT. DOT був стандартом догляду, до якого прагне багато програм, навіть якщо на практиці багатьом пацієнтам доводиться вдаватися до самостійного прийому через нестачу ресурсів. Перевагами використання VOT є потенціал спостереження за прихильністю до лікування з відстані — і навіть коли люди подорожують і не можуть відвідувати надавача DOT або приймати його у себе. VOT також гнучкіший до розкладів людей, бо пропонує віртуальне спостереження в різні моменти дня. VOT може допомогти досягнути кращих рівнів взаємодії з пацієнтами за набагато нижчих витрат і меншої незручності порівняно з особистим DOT. VOT можна використовувати на додачу до або взаємозамінно з особистим DOT або іншими варіантами прийому ліків. Наприклад, не очікується, що пацієнт отримуватиме VOT як єдиний варіант нагляду протягом усього курсу лікування. Більше того, технологія, що вимагається для VOT (наявність швидкісного Інтернету і смартфона) стає все більш доступною в умовах обмежених ресурсів. Більше того, варіанти надання VOT еволюціонують (наприклад, розширені можливості комунікації у реальному часі порівняно з записом відео), і таким чином у наступні роки ймовірніше з'являться доказові дані і найкращі практики, особливо з поточних РКД. Переваги VOT можуть стати більш явними по мірі того, як програми зможуть вибирати ті форми VOT, які найкраще відповідають їхнім потребам. Насправді VOT може бути особливо корисним для спрощення тягаря системи охорони здоров'я у країнах з низькими та середніми доходами.

Пакет комбінованих інтервенцій для прихильності до лікування. У аналізі впливу комбінованих інтервенцій для прихильності до лікування були проаналізовані як РКД, так і спостережні дослідження [137–143, 172–178]. Коли пацієнтів, що отримували комбіновані інтервенції для прихильності до лікування разом із DOT або самостійним прийомом, порівняли з тими, хто отримував тільки DOT або самостійний прийом, то пацієнти, що отримували комбіновані інтервенції для прихильності до лікування, показали вищу успішність лікування, завершення лікування, виліковування і прихильність і нижчі показники смертності і випадіння з-під нагляду. Суміш типів інтервенцій для прихильності була різною (табл. 8.1). До них входили різні комбінації навчання пацієнтів, навчання працівників, матеріальна підтримка (наприклад, їжа, фінансові

Таблиця 8.1. Комбіновані інтервенції для прихильності до лікування

Комбіновані інтервенції для прихильності до лікування	Опис
Навчання пацієнта	Навчання по темах охорони здоров'я і консультування
Навчання працівників	Навчання, діаграми або наочні нагадування, освітні інструменти і настільні посібники для прийняття рішень і нагадувань
Матеріальна підтримка	Їжа або фінансова підтримка: готові харчі, 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
Психологічна підтримка	Сесії консультування або підтримка групою рівних
Нагадування-відстеження	Комунікація з пацієнтом, зокрема візити додому або через смс-повідомлення, або голосові дзвінки по телефону
Цифровий монітор прийому препаратів	Цифровий монітор прийому препаратів — це пристрій, що може вимірювати час між відкриттям скриньки з пігулками. Монітор прийому препаратів також може мати аудіонагадування або надсилати смс-повідомлення для нагадування пацієнтові про прийом препаратів, окрім запису часу відкриття скриньки

заохочення, оплата транспорту, бонуси за досягнення цілей лікування), психологічна підтримка і консультування. Заходи для прихильності до лікування також включали нагадування-відстеження, наприклад, візити додому, використання цифрових комунікацій (наприклад, смс-повідомлення, телефонні дзвінки) або монітор прийому препаратів. Такі заходи мають вибиратися на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача послуги і умов для реалізації.

Нагадування-відстеження та цифрові інтервенції замість VOT. Різні нагадування-відстеження входили у РКД і спостережні дослідження [171, 172, 179–191]. Ці інтервенції могли включати смс, телефонні дзвінки або автоматизовані телефонні нагадування. Пацієнти, що пропустили призначений час або не забрали препарат, отримували листи-нагадування або візит медичного працівника додому. Для допомоги медичним працівникам у відстеженні пацієнтів також використовувалися монітор прийому ліків або комп'ютерна система в клініці. Монітори прийому препаратів можуть вимірювати час між відкриттям скриньки з пігулками, давати аудіонагадування, реєструвати відкриття або надсилати смс-нагадування про прийом ліків. Вищі показники успішності лікування, прихильності до лікування і конверсії мокротиння на 2-му місяці і нижчі смертність, випадіння з-під нагляду і набуття лікарської стійкості були з нагадуваннями-відстеженнями або через візити додому, або через комунікацію мобільним телефоном (по смс-повідомленням або голосом). Коли інтервенції за допомогою телефону (смс-повідомлення або голосовим викликом) були розглянуті окремо, то були вищі шанси на успішність

лікування, виліковування і конверсію мокротиння на 2-му місяці, і нижчі показники невдачі лікування, випадіння з-під нагляду, поганої прихильності і несприятливих результатів були з нагадуваннями мобільним телефоном порівняно з відсутністю інтервенцій. Монітори прийому ліків дали кращі показники прихильності і сприятливих результатів, а комбіновані інтервенції смс-повідомлення і моніторів прийому ліків також показали кращу прихильність порівняно з відсутністю інтервенції. Проте слід зазначити, що лише невелика кількість досліджень була доступна для всіх цифрових медичних інтервенцій. Незважаючи на усі цифрові інтервенції і відстеження, зокрема VOT, необхідно зберігати підтримку пацієнта та можливість спілкуватися з медичними працівниками. Насправді ці інтервенції мають розглядатися як засоби покращення комунікації з медичним працівником, а не як заміщення інших інтервенцій для розвитку прихильності. На практиці очікується, що смс-повідомлення, телефонні дзвінки та VOT можуть замінити особистий DOT на певний період часу, а не на всю тривалість лікування, і що вони сприятимуть пацієнтоорієнтованому підходу в лікуванні. Інтервенції з мобільними телефонами, нагадуваннями-відстеженнями і VOT можуть також покращити рівність у доступі до медичних послуг, якщо у пацієнта обмежена можливість прибути до клініки або у лікаря — додому до пацієнта. Проте можливість пацієнтів брати участь у цих програмах залежить від того, чи живуть пацієнти у районах із доброю телекомунікаційною інфраструктурою.

Матеріальна підтримка пацієнтів. Вплив матеріальної підтримки було досліджено як для

РКД [150–153], так і для спостережних досліджень [159, 192–199]. Інтервенції включали надання харчування разом із DOT, щомісячні ваучери на харчові продукти, харчові добавки і вітаміни. Підтримка пацієнтів і членів родини харчовими продуктами є важливим заохоченням для туберкульозних пацієнтів і також допомагає захищати пацієнтів від катастрофічних витрат, пов'язаних із ТБ. Харчові продукти можуть бути заохоченням, але також можуть покращити результати лікування і біологічним чином, завдяки покращенню харчування і відповідному покращенню імунної функції. Також до матеріальної підтримки може належати фінансова підтримка у формі фінансових заохочень, субсидій на транспорт, кишенькових грошей, оплати проживання або фінансових бонусів за досягнення цілей лікування. Вищі показники успішності лікування, його завершення та конверсії мокротиння були в пацієнтів, які отримували матеріальну підтримку, а нижчі показники невдачі лікування і випадіння з-під нагляду були в тих, хто не отримував матеріальної підтримки. Слід зазначити, що всі ці дослідження проводилися в країнах з низьким і середнім рівнем доходів, тож, ймовірно, ці заохочення були значною цінністю для пацієнтів у таких умовах. Проте матеріальна підтримка може мати значну цінність для пацієнтів і в країнах з високим рівнем доходу, особливо в країнах, що не мають хорошої системи соціального захисту, оскільки туберкульоз є хворобою бідності. Дослідження у цьому огляді показали, що матеріальна підтримка зазвичай надавалася найбільш вразливим групам, і таким чином, ймовірно, ця інтервенція покращує рівність у доступі до послуг охорони здоров'я. Проте якщо ці заохочення не застосовувати рівномірно, то це може посилити несправедливість у доступі до медичних послуг. Розподіл матеріальної підтримки, ймовірно, залежить від контексту країни і може мати різні ефекти в середині країни і поміж іншими країнами.

Навчання пацієнта або навчальне консультування. Аналіз переваг у освіті пацієнта охоплював РКД [145–148] і спостережне дослідження [156]. Пацієнти, що отримували навчання або навчальне консультування, мали вищу успішність лікування, завершення лікування, виліковування і прихильність і нижчі показники випадіння з-під нагляду. Слід зазначити у цьому випадку, що «консультування» означає навчальне консультування, а не психологічне консультування. Навчання пацієнта може включати усне або письмове навчання через медичних працівників або фармацевтів. Навчання може бути одноразовим у момент виписки з інтенсивної фази лікування

або під час кожної появи для повторного огляду. Навчальна сесія може проводитися лише медпрацівником або до неї можуть залучатися соціальне оточення і члени родини пацієнта. Важливо впевнитися, що навчання і консультування проводяться культурно-належним чином. Крім того, специфічні маргіналізовані популяції можуть потребувати спеціальних освітніх зусиль.

Навчання працівників. Навчання працівників може включати тренінги «рівний-рівному», начні посібники, щоб допомогти почати бесіду з пацієнтами, інші інструменти, що допомагають у прийнятті рішень і виступають нагадуваннями, а також навчання лабораторних працівників. Ці інтервенції були розглянуті як у РКД, так і у спостережних дослідженнях [149, 150, 199, 200]. Із навчанням працівників спостерігалися вищі ступені успішності лікування і трохи нижчі показники смертності і випадіння з-під нагляду. Із кращою освітою працівників, лікування пацієнтів, імовірно, буде покращене, а будь-яка стигма, яку медичні працівники можуть мати до пацієнтів, буде скорочуватися, оскільки самі медпрацівники краще розумітимуть захворювання на туберкульоз і підходи до лікування.

Психологічна підтримка. Психологічна підтримка була різною і могла містити групи самопомогти, консультування для припинення вживання алкоголю та клуби ТБ-пацієнтів [137, 155, 201]. Пацієнти, що мали доступ до психологічної підтримки, мали вищі ступені завершення лікування та виліковування, а також нижчі ступені відмови у лікуванні і випадіння з-під нагляду. Проте ГРН має перестороги щодо факторів перешкоди у цих дослідженнях через ступінь тяжкості хвороби у групах, що отримували підтримку. Крім того, розподіл пацієнтів по групах підтримки не завжди був рандомізований. Зважаючи на ці дані, необхідно також зазначити, що типи психологічної підтримки бувають дуже різні і можуть не відтворюватися адекватним чином у цьому огляді. Щоб максимізувати справедливість у питаннях охорони здоров'я, психологічну підтримку слід спрямовувати на найбільш маргіналізовані групи населення.

Амбулаторний догляд. Результати з моделей догляду за МРТБ переважно базуються на амбулаторному лікуванні в умовах клініки порівняно зі стаціонарним лікуванням у лікарні. Використовувані дані отримані з дослідження витратоефективності з чотирьох країн (Естонія і Російська Федерація [Томська область] [202], Перу [203] і Філіппіни [204]). Дизайн цих спостережних досліджень не дав змоги прямо порівняти результати поміж моделями надання допомоги. Зважаючи на те, що жодне з цих досліджень не було

РКД, то доказові дані розглядалися як дані дуже низької якості. Витратоефективність була змодельована для всіх можливих країн-членів ВООЗ у аналізі ймовірності даних із чотирьох країн [205].

Висока цінність була приділена збереженню ресурсів, а також досягненню результатів для пацієнтів, таких як запобігання смерті і передачі МРТБ у результаті затримок із діагностикою та стаціонарним лікуванням. Завжди мають бути резервні заклади для ведення тих пацієнтів, які потребують стаціонарного лікування. Це може бути необхідно у певних групах пацієнтів з особливим ризиком, зокрема для дітей під час інтенсивної фази, яким необхідний постійний нагляд протягом певного періоду часу.

Децентралізований догляд. По мірі розширення використання Xpert MTB/RIF усе більше пацієнтів отримують діагностику та постановку на лікування МРТБ. Надання лікування і догляду у децентралізованих медичних закладах є практичним підходом до масштабування лікування і догляду для пацієнтів, яким показане лікування МРТБ. Для цього було проведено систематичний огляд лікування і догляду для бактеріологічно підтверджених або клінічно діагностованих пацієнтів з МРТБ у децентралізованих системах порівняно з централізованими, щоб зібрати доказові дані про те, чи якість лікування і догляду, ймовірніше, постраждає у децентралізованому підході. Були проаналізовані дані з обох РКД і спостережних досліджень, більшість із них із країн із низьким і середнім рівнем доходів [201, 206–213]. Цей огляд надає додаткової цінності рекомендаціям у попередніх настановах [2] щодо переваг амбулаторного лікування над стаціонарним для пацієнтів з МРТБ, де доказові дані досліджувалися лише щодо лікування пацієнтів у лікарнях чи поза їх межами. У огляді децентралізований догляд було визначено як такий, що надається у локальній спільноті, де проживає пацієнт, у неспеціалізованих або периферійних медичних центрах, громадськими медико-санітарними працівниками або медсестрами, неспеціалізованими лікарями, волонтерами зі спільноти або тими, хто підтримує у лікуванні.

Догляд може відбуватися у локальних закладах або у пацієнта вдома чи на роботі. Лікування і догляд включають DOT і підтримку пацієнтів, на додачу до ін'єкцій під час інтенсивної фази. У цій групі коротка фаза госпіталізації менш ніж на 1 міс була прийнятна для пацієнтів, які потребували початкової фази лікування, або коли у них були ускладнення лікування. Централізований догляд визначався як лікування в ста-

ціонарі, коли догляд надавався лише спеціалізованими центрами чи командами з ЛС-ТБ протягом усієї тривалості інтенсивної фази лікування або до конверсії посіву або мазка мокротиння. Після цього пацієнти могли отримувати децентралізований догляд. Централізований догляд зазвичай надавався спеціалізованими лікарями або медсестрами і міг також охоплювати централізовані амбулаторні клініки (амбулаторії, розташовані у централізованій лікарні або поряд із нею). Аналіз даних показав, що успішність лікування і випадіння з-під нагляду покращилися у децентралізованих умовах порівняно з централізованими. Ризики смерті й невдачі лікування показали мінімальні відмінності між пацієнтами, що отримують децентралізований догляд і централізований.

Дані про небажані явища, прихильність, набуту лікарську стійкість і витрати були обмежені. Як ВІЛ-негативні, так і ВІЛ-позитивні особи були включені в розглянуті дослідження; проте дослідження не стратифікували пацієнтів відповідно до ВІЛ-статусу. Була певна дискусія щодо якості цих даних. ГРН висловила занепокоєння, що медичні працівники могли для централізованого догляду вибирати таких пацієнтів, які, на їхню думку, могли мати гірший прогноз. Жодне з досліджень не контролювало ризику такого викривлення.

Зауваження щодо підгруп

Проведення лікування. Хоча оглянуті доказові дані не дають змоги робити висновки про переваги DOT над самостійним прийомом або, навпаки, для пацієнтів з ТБ, у аналізі субгрупи пацієнтів з ТБ, що живуть із ВІЛ, DOT показав чітку перевагу і значне покращення результатів лікування. Імовірно, що DOT може не приносити користі всім пацієнтам, але, ймовірно, матиме більше користі для деяких підгруп пацієнтів з ТБ. Окрім ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ, інші фактори або групи пацієнтів, що більшменш, імовірно, призвели до створення прихильності до лікування і таким чином потребують DOT, не входили в обсяг цього систематичного огляду.

Децентралізований догляд. Децентралізований догляд може не підходити пацієнтам із тяжким ступенем ТБ, з надзвичайно інфекційними формами хвороби або тим, кому важко мати прихильність. Заходи захисту безпеки пацієнтів на схемах МРТБ, особливо таких, що містять нові або експериментальні препарати, мають підтримуватися і в амбулаторних умовах. Ці рекомендації для децентралізованого догляду не мають бути перешкодою для госпіталізації за потреби.

Цей огляд не включав пацієнтів, що потребують хірургічного лікування.

Коментарі щодо реалізації

Комбіновані інтервенції для прихильності до лікування. Лише нагляд за лікуванням, ймовірно, не буде достатньо для забезпечення гарних результатів лікування ТБ, необхідно забезпечувати додаткові заходи покращення прихильності. Усім пацієнтам необхідно надавати навчання щодо лікування ТБ. Пакет інших інтервенцій для вироблення прихильності до лікування також можна пропонувати пацієнтам на лікуванні ТБ. Такі інтервенції мають вибиратися на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів надавача послуги і умов для реалізації. Стосовно телефонних або відеоінтервенцій: може бути незацікавленість у використанні нових технологій, що зробить впровадження складнішим. Можуть також бути занепокоєння щодо приватності у аспекті спілкування телефоном, тому необхідно розглядати шифрування та інші заходи забезпечення приватності. Здійсненість таких інтервенцій залежить від телекомунікаційної інфраструктури, наявності телефонів та вартості з'єднання. Багато організацій розпочали подібні програми, тож ТБ-програми можуть скористатися співпрацею та поспілкуватися з іншими програмами медичних послуг, які уже мають готову інфраструктуру. Може бути й небажання з боку впроваджувачів (наприклад, національних або локальних органів виконавчої влади, партнерів у сфері охорони здоров'я) оплачувати подібні ініціативи. Впроваджувачі можуть бути більш охочі оплачувати матеріальну підтримку для менших підгруп із особливо високим ризиком (наприклад, пацієнти з МРТБ). Проте один із компонентів стратегії End TB [206] є надання «соціального захисту і зменшення бідності» для пацієнтів з ТБ. Ця публікація особливо закликає до заходів «зменшення тягаря втрати доходу та немедичних витрат на пошук і отримання медичної допомоги». Пропонуються, зокрема, такі заходи захисту як соціальні виплати з непрацездатності, ваучери та харчові набори. Переваги матеріальної підтримки, виявлені у цьому огляді, підтримують такі компоненти стратегії End TB [206]. Для розподілу матеріальної підтримки необхідно мати інфраструктуру урядових та (або) неурядових організацій, зокрема механізми боротьби з шахрайством (наприклад, надійні унікальні ідентифікатори осіб) і відповідний облік для забезпечення того, що заохочення розповсюджуються рівномірно і для тих, хто їх потребує найбільше. Країни мають обирати такі заохочення, які найбільше відповідають їхній ситуації.

Проведення лікування. DOT у місцевій спільноті або вдома має більше переваг, ніж в умовах медичного закладу, хоча надання DOT членами родини не має бути першим або єдиним варіантом. DOT краще надавати вдома або у спільноті, але навченим немедичним працівником або медиком. Можуть бути складнощі у наданні DOT в умовах спільноти чи на дому медичними працівниками через збільшення потреби у штаті медиків і збільшенні витрат часу медпрацівників, а також через потребу щоденно доїжджати до будинків пацієнтів або центрів спільноти. Надання DOT у спільноті або вдома навченими немедичними працівниками є більш практичним варіантом. Також варіантом є комбінування DOT немедичним та медичним працівниками в центрі спільноти або вдома. DOT у спільноті або вдома з більшою ймовірністю буде прийнятним і доступним для пацієнтів, ніж інші форми DOT. Проте стигма може і надалі бути складністю, якщо DOT надається у спільноті або вдома. Коли медичний працівник регулярно приїжджає у будинок пацієнта, це може спричинити стигму, а відчуття «нагляду» може знеохочувати пацієнтів. Інші форми DOT (наприклад, надання його емоційно підтримуючим родичем або другом) можуть бути більше прийнятними, проте все ще спричинити стигму. Зважаючи на складні родинні соціальні динаміки, члени родини не завжди є найкращими спостерігачами за лікуванням, і прийнятність такого варіанта забезпечення прихильності має ретельно аналізуватися у кожному національному чи локальному контексті. Якщо DOT надають члени родини, то потрібно ретельно визначати та навчати таких людей. Все одно потрібний додатковий нагляд місцевими соціальними або медичними працівниками, оскільки на членів родини не можна покладатися як на єдиний варіант догляду. Пацієнти і далі потребуватимуть соціальної підтримки, навіть якщо DOT надається членом родини. Медичні працівники, починаючи лікування, мають враховувати оцінку потенційних факторів ризику низької прихильності, щоб прийняти рішення про варіант проведення лікування для пацієнта. Деякі групи пацієнтів, що менш, ймовірно, будуть прихильні до лікування, можуть отримати більше користі від DOT, ніж інші. Інший фактор, на який необхідно зважати, вибираючи варіант проведення лікування, — це те, що деякі пацієнти з негнучким робочим часом або родинними обов'язками можуть не мати можливості для DOT. Будь-який варіант проведення лікування, який пропонується пацієнтові, необхідно надавати у поєднанні з належною медичною допомогою, зокрема регулярним отриманням ПТП,

консультаціями з лікарем або іншими медичними працівниками за необхідності, безкоштовністю протитуберкульозного лікування і наданням пацієнту основної інформації про протитуберкульозну терапію.

Амбулаторний догляд. В модельованих умовах спостерігалася велика варіабельність витрат. Витрати на рік життя, скоригований за непрацездатністю (DALY), відвернені амбулаторною моделлю в одних умовах, інколи були вищими, ніж витрати на DALY, відвернені стаціонарною моделлю в інших умовах. Проте витрати на відвернений рік DALY були нижчими в амбулаторних умовах, ніж у стаціонарних у переважній більшості (принаймні 90%) умов, для яких було проведено аналіз витратоефективності. Варіабельність витратоефективності поміж умовами корелює найбільше з варіабельністю у вартості загальних медичних послуг та іншими немедикаментозними витратами. Незважаючи на доступні обмеження даних, немає доказів, що конфліктували би з цією рекомендацією і які б зазначали, що лікування у стаціонарній моделі догляду призведе до більш сприятливого результату.

Загальна витратоефективність догляду для пацієнта, що отримує лікування від МРТБ, може бути покращена в амбулаторній моделі. До переваг належать обмежене використання ресурсів і принаймні стільки ж відвернених смертей серед первинних і вторинних випадків, скільки у стаціонарних моделях. Результат базується на амбулаторному лікуванні в умовах клініки (пацієнти відвідують медзаклад); у деяких обставинах, амбулаторне лікування на дому (що надається працівником у спільноті) може допомогти іще покращити витратоефективність. Переваги скорочення передачі можна очікувати лише за наявності належних заходів інфекційного контролю як удома, так і в клініці. Потенційна експозиція до інфікованих людей може бути мінімізована шляхом скорочення або уникання стаціонарних умов за можливості скорочення кількості візитів в амбулаторію, уникання переповнених кабінетів і очікування в коридорах і також пріоритизація підходів лікування у спільноті для ведення туберкульозу [214]. Схема, що використовувалась у одному з досліджень з амбулаторного догляду, йде з часів, коли комбінації препаратів іще не були оптимізовані, тому і досягнуті результати були, ймовірно, гіршими за ті, які можна отримати зі схемами, що використовуються сьогодні. Прийом у стаціонар пацієнтів у примусовому порядку також може мати важливі соціальні і психологічні наслідки, які необхідно враховувати.

Можуть бути важливі бар'єри для доступу до амбулаторного догляду в умовах клініки, зокре-

ма відстань для проїзду та інші витрати для індивідуальних пацієнтів. Слід уникати перекладання витрат з постачальника послуг на пацієнта, і реалізація цього може потребувати відповідних механізмів забезпечення. Хоча очікується, що постановка пацієнтів на адекватну терапію скоротить бактеріальне навантаження і передачу ЛС-ТБ, заходи інфекційного контролю для домашніх і клінічних умов мають стати частиною амбулаторної моделі догляду для скорочення ризику передачі у домогосподарствах, спільноті та клініках. Програми контролю туберкульозу можуть розглянути наявність спроможності перерозподілу ресурсів з підтримки стаціонарного на амбулаторний догляд, щоб провести необхідні зміни у веденні пацієнтів. Вибір між цими варіантами вплине на практичність впровадження рекомендації у конкретній програмі.

Децентралізований догляд. Національна ТБ програма повинна мати стандартизовані настанови стосовно того, які пацієнти прийнятні для децентралізованого догляду. У виборі централізованого чи децентралізованого догляду високе значення має приділятися уподобанням пацієнта.

Децентралізований догляд для пацієнтів з МРТБ вимагає відповідного нагляду за лікуванням, навчання пацієнтів і соціальної підтримки, навчання працівників, заходів інфекційного контролю та забезпечення якості. Оптимальні варіанти нагляду за лікуванням і інтервенції для забезпечення прихильності, рекомендовані у цьому розділі, мають розглядатися для пацієнтів з МРТБ на децентралізованому догляді.

Деякі з досліджень у цьому огляді були спрямовані на оцінку витрат на лікування. Проте оцінки витрат, як виявилось, істотно варіювалися, тому щодо витрат неможливо винести конкретну рекомендацію. Вимоги до ресурсів, імовірно, будуть варіюватися, оскільки протитуберкульозні програми самі різні за своїм складом, тож і вартість таких програм у різних країнах різна. ГРН порушила кілька питань, над якими слід подумати протитуберкульозним програмам. Хоча госпіталізація зазвичай вважається дорожчою, ніж амбулаторний догляд, вартість хороших амбулаторних програм теж може бути значною. Крім того, витрати на амбулаторних пацієнтів можуть бути дуже різними, залежно від надаваних послуг. Захід економії, не який варто звернути увагу в децентралізованому догляді, є можливість у пацієнтів швидше отримати лікування. Фінансові переваги децентралізованого догляду включатимуть виявлення пацієнтів до погіршення ступеня тяжкості захворювання, коли вони потребуватимуть більше медичної допомоги, а лікування до можливості передачі

туберкульозу контактам може мати переваги і для громадського здоров'я.

Якщо пацієнт живе з особою з групи високого ризику, наприклад, ЛЖВ або з малою дитиною, то може бути складно відсилати пацієнта на лікування додому. Проте ризик, який з'являється для людей із цих груп ризику, істотно варіюється залежно від того, чи надає протитуберкульозна

програма профілактичні препарати людям із груп ризику. Дослідження щодо профілактичних препаратів для МРТБ іще тривають.

Додаткове питання реалізації, про яке слід подумати, це незаконність у деяких умовах лікування пацієнтів з МРТБ у децентралізованих умовах, особливо коли потрібно ін'єкційне лікування. Необхідно розв'язати такі правові складнощі.

Продовження у наступному номері.