

Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу

Модуль 4. Лечение

Лечение лекарственно-
устойчивого туберкулеза



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

ISBN 9789289054966 (электронная версия)

© Всемирная организация здравоохранения, 2021

Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

По условиям данной лицензии разрешается копирование, распространение и адаптация работы в некоммерческих целях при условии надлежащего цитирования по указанному ниже образцу. В случае какого-либо использования этой работы не должно подразумеваться, что ВОЗ одобряет какую-либо организацию, товар или услугу. Использование эмблемы ВОЗ не разрешается. Результат адаптации работы должен распространяться на условиях такой же или аналогичной лицензии Creative Commons. При переводе публикации на другие языки приводится библиографическая ссылка согласно нижеприведенному образцу и следующая оговорка: «Настоящий перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ не несет ответственности за содержание или точность данного перевода. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020».

Любое урегулирование споров, возникающих в связи с указанной лицензией, проводится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

Пример оформления библиографической ссылки для цитирования: Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Данные каталогизации перед публикацией (CIP). Данные CIP доступны по ссылке: <http://apps.who.int/iris>.

Приобретение, вопросы авторских прав и лицензирование. Для приобретения публикаций ВОЗ перейдите по ссылке: <http://apps.who.int/bookorders>. Чтобы направить запрос для получения разрешения на коммерческое использование или задать вопрос об авторских правах и лицензировании, перейдите по ссылке: <http://www.who.int/about/licensing>.

Материалы третьих лиц. Если вы хотите использовать содержащиеся в данной работе материалы (например, таблицы, диаграммы или изображения), правообладателем которых является третье лицо, вам надлежит самостоятельно выяснить, требуется ли для этого разрешение правообладателя, и при необходимости получить у него такое разрешение. Риски возникновения претензий вследствие нарушения авторских прав третьих лиц, чьи материалы содержатся в настоящей работе, несет исключительно пользователь.

Общая оговорка об отказе от ответственности. Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения ВОЗ относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции отдельных изготовителей, патентованной или нет, не означает, что ВОЗ поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

ВОЗ приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. ВОЗ ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу

Модуль 4. Лечение

Лечение лекарственно-
устойчивого туберкулеза



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Содержание

Выражение признательности	iv
Аббревиатуры и акронимы	viii
Определения	x
Краткий обзор	xiii
Введение	1
Рекомендации	4
Раздел 1. Режим лечения рифампицин-чувствительного, изониазид-устойчивого туберкулеза	4
Раздел 2. Короткий полностью пероральный режим лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза, включающий бедаквилин	14
Раздел 3. Длительные режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза	25
Раздел 4. Режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам	51
Раздел 5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии	67
Раздел 6. Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на противотуберкулезной химиотерапии препаратами второго ряда	72
Раздел 7. Хирургическое вмешательство у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ	74
Раздел 8. Лечение и поддержка для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ	76

Пробелы в исследованиях	90
Библиография	96
Дополнительная таблица	111

Приложения, доступные в интернете

Приложение 1. Методы и экспертные группы

Приложение 2. Уведомления о конфликте интересов

Приложение 3. Сводные таблицы фактических данных системы GRADE

Приложение 4. Таблицы для принятия решений на основе фактических данных системы GRADE

Приложение 5. Обзоры неопубликованных данных

Приложение 6. Планы статистического анализа

Выражение признательности

Рекомендации и замечания, содержащиеся в настоящем модуле, посвященном лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (ТБ), являются результатом совместных усилий специалистов различных специальностей, обладающих обширными знаниями и опытом в области стратегий общественного здравоохранения, руководства программами борьбы с ТБ, а также лечения и ведения пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ и ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Содержащиеся в настоящем документе рекомендации были разработаны в процессе ряда совещаний группы по разработке рекомендаций (ГРР), а затем объединены в рамках данного модуля. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выражает признательность и благодарность всем участникам этой работы за поддержку и уделенное время.

Руководство по ведению и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, редакция 2020 г.

Координатором процесса подготовки и составления настоящего документа «Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза» выступал Fuad Mirzayev при поддержке Medea Gegia, Lice Y. González-Angulo, Linh Nguyen и Kerri Vine под руководством Karin Weyer и Matteo Zignol и общим управлением Tereza Kasaeva, директора Глобальной программы ВОЗ по борьбе с ТБ. Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ с признательностью отмечает вклад всех экспертов, участвовавших в подготовке настоящего руководства.

Группа по разработке рекомендаций

Председателями ГРР выступали Holger J. Schünemann (председатель, методист системы оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (GRADE); Кокрейновское сотрудничество (Канада) и Университет Макмастера (Канада) и Rafael Laniado-Laborin (сопредседатель, практикующий врач национальной программы борьбы с ТБ (НПТ), конечный клиент НПТ и регионального Комитета зеленого света (pK3C) (Мексика)). В качестве членов ГРР выступали следующие эксперты: Susan Abdel-Rahman (фармакология, фармакодинамика, фармакокинетика; больница Children’s Mercy, Канзас-Сити, Соединенные Штаты Америки [США]); Erlina Burhan (практикующий врач, конечный клиент; отделение респираторных и пульмонологических заболеваний, больница Persahabatan, Индонезия); Daniela Cirillo (врач-лаборант; супранациональная туберкулезная референс-лаборатория, Сан-Раффаэле, Италия); Charles Daley (пульмонолог, специалист по МЛУ-ТБ; больница National Jewish Health, США); Geraint Gerry Rhys Davies (специалист по клиническим испытаниям, фармаколог; Ливерпульский университет, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии [Соединенное Королевство]); Fernanda Dockhorn Costa Johansen (конечный клиент НПТ, практикующий врач; специализированный центр лечения МЛУ-ТБ при Министерстве здравоохранения, Бразилия); Kelly Dooley (клинический фармаколог, исследователь; медицинский факультет Университета

Джонса Хопкинса, США); Bernard Fourie (специалист по клиническим испытаниям; Университет Претории, ЮАР); Agnes Gebhard (конечный клиент технического учреждения, практикующий врач; фонд борьбы с ТБ KNCV, Нидерланды); Elmira Gurbanova (рКЗС, практикующий врач, конечный клиент; клиника легочных заболеваний при Тартуском университете, Эстония, сотрудничающий центр программы ВОЗ «ТБ в местах лишения свободы», Азербайджан); Muhammad Amir Khan (представитель гражданского общества; Ассоциация социального развития, Пакистан); Yuhong Liu (практикующий врач, конечный клиент; клинический центр по лечению ТБ при Китайском центре профилактики и контроля заболеваний [CDC China], Пекинская пульмонологическая больница, сотрудничающий центр ВОЗ по исследованиям и обучению в области ТБ, Китай); Marian Loveday (научный работник – специалист в области охраны материнства; Южноафриканский совет по медицинским исследованиям, ЮАР); Varend (Ben) Marais (педиатр; медицинский факультет Сиднейского университета, Австралия); Iqbal Master (практикующий врач, специалист по лечению МЛУ-ТБ, конечный клиент; больница имени короля Георга V, ЮАР); Alberto Mendoza (практикующий врач, конечный клиент; НПТ, Перу); Beatrice Mutayoba (руководитель программы, конечный клиент; Национальная программа борьбы с ТБ и лепрой, Объединенная Республика Танзания); Payam Nahid (практикующий врач, специалист по клиническим испытаниям; Калифорнийский Университет в Сан-Франциско и Американское общество специалистов в области торакальной медицины, США); Mahshid Nasehi (руководитель программы, конечный клиент; Национальная программа борьбы с ТБ и лепрой, Иран); Alberto Piubello (практикующий врач, специалист по лечению МЛУ-ТБ, конечный клиент; Международный союз по борьбе с ТБ и болезнями легких, Нигер); Maria Rodríguez (практикующий врач НПТ, конечный клиент; специализированный центр лечения МЛУ-ТБ при Министерстве здравоохранения, Доминиканская Республика); Rohit Sarin (конечный клиент технического учреждения; Национальный институт ТБ и респираторных заболеваний, Индия); Ingrid Schoeman (бывший пациент с МЛУ-ТБ; программа TB PROOF, ЮАР); Елена Скрыгина (конечный клиент НПТ, специалист по лечению МЛУ-ТБ; Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Беларусь); Carrie Tudor (специалист по сестринскому уходу, конечный клиент технического учреждения; Международный совет медсестер, ЮАР); Debrah Vambe (конечный клиент НПТ; НПТ, Эсватини); Andrew Vernon (специалист по клиническим испытаниям, конечный клиент технического учреждения; Центры профилактики и контроля заболеваний США [CDC США], США); Nguyen Viet Nhung (конечный клиент НПТ; НПТ, Министерство здравоохранения, Вьетнам).

Группа внешних рецензентов

Мы благодарим Группу внешних рецензентов (ГВР), состоящую из следующих членов: Heather Alexander (технический партнер федерального учреждения: направление международных лабораторий при отделе глобальной борьбы с ВИЧ и туберкулезом, CDC США, США); Giovanni Battista-Migliori (практикующий врач, исследователь; сотрудник по связям Европейского общества специалистов в области респираторных заболеваний (ERS), сотрудничающий центр ERS по ТБ, Институт Мауджери, Италия); Anuj K. Bhatnagar (практикующий врач, исследователь; Институт пульмонологии и фтизиатрии имени Раджана Бабу, Индия); Lisa Chen (исследователь; Международный учебный центр по ТБ Curry, США); Farhana Amanullah (педиатр, педиатр-нефролог; Центр интерактивных исследований и развития, Пакистан); Mildred Fernando-Rancho (представитель гражданского общества, бывший пациент с МЛУ-ТБ, Филиппины); Anna Marie Celine Garfin (конечный клиент, практикующий врач; НПТ, Филиппины); Edwin H. Herrera-Flores (практикующий врач, конечный клиент; специализированный центр лечения МЛУ-ТБ, Национальная больница имени архиепископа Лоайзы, Лима, Перу); Mathilde Jachym (практикующий врач, пульмонолог; санаторий, Франция); Guy Marks (конечный клиент технического учреждения, практикующий врач, исследователь; Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Австралия); Андрей Марьяндышев (практикующий врач; Северный государственный медицинский университет, Российская Федерация); Lawrence Mbuagbaw (эпидемиолог, биостатистик; Университет Макмастера, Канада); Thato

Mosidi (представитель гражданского общества, бывший пациент с МЛУ-ТБ, ЮАР); Bhabana Shrestha (практикующий врач, конечный клиент; Непальское общество борьбы с ТБ, Непал); Welile Sikhondze (практикующий врач, исследователь; НПТ, Эсватини); Sarabjit Singh Chadha (техническое учреждение; рабочая группа инициативы «Глобальное обеспечение лекарственными средствами», Фонд инновационных новых методов диагностики [FIND], Индия); Ivan Solovic (практикующий врач, конечный клиент; Национальный институт ТБ, болезней легких и торакальной хирургии, Словакия); Carlos Torres (конечный клиент технического учреждения, практикующий врач; Латиноамериканское общество специалистов в области торакальной медицины, Колумбия); Zarir Udwadia (практикующий врач, конечный клиент; специализированный центр лечения МЛУ-ТБ при больнице Hinduja, больница Breach Candy и больница общего профиля Parsee, Мумбаи, Индия).

Эксперты-рецензенты

ВОЗ также хотела бы отметить работу, проделанную следующими экспертами-рецензентами: Richard Menzies (ведущий эксперт-рецензент; медицинский факультет Университета Макгилла, Канада); Jonathon R. Campbell (эпидемиолог, экономист здравоохранения; медицинский факультет Университета Макгилла, Канада); Amrita Daftary (специалист по моделям поведения в области здоровья; Институт глобальных исследований здоровья имени Виктора Дадале, Йоркский университет, Канада); Gabriela Gomez (экономист здравоохранения; Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство); Emily Ann Kendall (доцент медицины; медицинский факультет Университета Джонса Хопкинса (США); Stephanie Law (специалист по качественным исследованиям, Университет Макгилла, Канада); Rada Savić (специалист по биоинженерии и фармакокинетике/фармакодинамике; Калифорнийский университет в Сан-Франциско, США); Nicholas Winters (научный сотрудник; медицинский факультет Университета Макгилла, Канада).

Наблюдатели и внешние партнеры

Draurio Barreira Cravo Neto (технический руководитель по ТБ; ЮНИТЭЙД, Швейцария); Dan Everitt (вице-президент и начальник медицинской службы; НПО TB Alliance, США); Christopher Gilpin (координатор по глобальным лабораториям; Международная организация по миграции, Швейцария); Anisa Hajizadeh (инструктор по методам GRADE; Университет Макмастера, Канада); Brian Kaiser (технический специалист; Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами партнерства «Остановить ТБ», Швейцария); Blessi Kumarg (представитель гражданского общества; Глобальная коалиция активистов в области борьбы с ТБ, Индия); Tamara Lotfi (методист GRADE; Американский университет Бейрута, ЮАР); YaDiul Mukadi (технический консультант; Агентство США по международному развитию [ЮСАИД], США); Norbert Ndjeka (директор отдела по борьбе с лекарственно-устойчивым ТБ и ТБ/ВИЧ; Департамент здравоохранения Южно-Африканской Республики, ЮАР); Eugene Sun (руководитель отдела исследований и развития; НПО TB Alliance, США); Kitty Van Weezenbeek (исполнительный директор; фонд борьбы с ТБ KNCV, Нидерланды); Francis Varaine (руководитель проекта по ликвидации ТБ (EndTB); «Врачи без границ», Франция); Mohammed Yassin (ведущий консультант по ТБ; Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, Швейцария).

Руководящий комитет ВОЗ по разработке рекомендаций

В процессе разработки настоящего руководства функции Руководящего комитета ВОЗ выполняли следующие сотрудники: Fuad Mirzayev (руководитель), Dennis Falzon, Medea Gegia, Lice González-Angulo, Ernesto Jaramillo, Alexei Korobitsyn, Linh Nhat Nguyen, Kerri Viney, Karin Weyer, Matteo Zignol – Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ; Corinne Simone Collette Merle – Специальная программа ВОЗ по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней; Lorenzo Moja – Комитет ВОЗ по отбору лекарственных средств, интеллектуальной собственности и доступности основных лекарственных средств; Andreas Alois Reis – отдел этики и стратегического управления в здравоохранении ВОЗ; Satvinder (Vindi) Singh – Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ВИЧ, гепатитом и ИППП / отдел лечения, ухода и оказания услуг. Текст настоящего модуля по лечению лекарственно-устойчивого ТБ подготовили Lice González-Angulo и Kerri Viney.

Финансирование

Благодарим ЮСАИД, ЮНИТЭЙД и Российскую Федерацию за финансовую поддержку процесса разработки руководства.

Аббревиатуры и акронимы

аМБЛ	Активный мониторинг безопасности противотуберкулезных лекарственных средств
АРТ	Антиретровирусная терапия
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГРР	Группа по разработке рекомендаций
ДИ	Доверительный интервал
ДП	Доверительный предел
ИДВП	Индивидуальные данные взрослого пациента
ИДП	Индивидуальные данные (или набор данных) пациента
ИКР	Интерквартильный размах
КПФД	Комбинированный препарат с фиксированной дозой
КУБ	Кислотоустойчивые бациллы
ЛВН	Лечение под видеонаблюдением
ЛЖВ	Люди, живущие с ВИЧ
ЛНН	Лечение под непосредственным наблюдением
ЛТИ	Латентная туберкулезная инфекция
ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый туберкулез
МА-ИДП	Метаанализ индивидуальных данных пациента
МИК	Минимальная ингибирующая концентрация
МЛУ/РУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый туберкулез
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НПТ	Национальная программа борьбы с ТБ
Ну-ТБ	Рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый туберкулез
РКИ	Рандомизированное контролируемое испытание
РУ-ТБ	Рифампицин-устойчивый ТБ
СКЛ	Самоконтролируемое лечение (или лечение без наблюдения)

СМС	Служба коротких сообщений (текстовое сообщение, передаваемое по мобильной связи)
СОШ	Скорректированное отношение шансов
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
СРЛ	Супранациональная референс-лаборатория по ТБ
ТБ	Туберкулез
ТЛЧ	Тестирование на лекарственную чувствительность
ЦНС	Центральная нервная система
ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЮСАИД	Агентство США по международному развитию
АТS	Американское общество специалистов в области торакальной медицины
ВРАL	Бедаквилин, претоманид и линезолид
СDС	Центры контроля и профилактики заболеваний (США)
DALY	Год жизни с поправкой на инвалидность
DELIBERATE	«Использование деламанида и бедаквилина для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза» (название клинического испытания)
EDRWeb	Электронный регистр пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЮАР)
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
GDF	Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами
GRADE	Система оценки, разработки и экспертизы рекомендаций
HR	Изониазид-рифампицин
HREZ	Изониазид-рифампицин-этамбутол-пиразинамид
(H)REZ	(Изониазид)-рифампицин-этамбутол-пиразинамид
LPA	Анализ методом молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами
MSF	«Врачи без границ»
PICO	Формат вопросов «Группа населения, вмешательство, сравнение и результат»
QTcF	Корректированный интервал QT, рассчитанный по формуле Фредерика
REZ	Рифампицин-этамбутол-пиразинамид
STREAM	«Стандартизированный режим лечения пациентов с МЛУ-ТБ противотуберкулезными препаратами» (название клинического испытания)
1 р/сут	один раз в сутки
2 р/сут	два раза в сутки

Определения

Тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ): тестирование *in vitro* с использованием молекулярных генотипических методов для обнаружения мутаций, вызывающих устойчивость к препарату, или с использованием фенотипических методов для определения чувствительности к препарату¹.

Обширный (или тяжелый) туберкулез (ТБ): наличие двусторонних полостей распада или обширных паренхиматозных повреждений, выявляемых при рентгенографии грудной клетки. У детей в возрасте до 15 лет тяжесть заболевания обычно определяется наличием полостей распада или двустороннего поражения легких на рентгенографии грудной клетки.

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ): ТБ, устойчивый к любому фторхинолону и по меньшей мере к одному из трех инъекционных препаратов второго ряда (капреомицин, канамицин и амикацин) в дополнение к множественной лекарственной устойчивости².

Длительные режимы лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ): режимы лечения ТБ с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ) продолжительностью 18 месяцев и более, разработанные с использованием иерархии рекомендуемых препаратов, включая минимальное количество препаратов, считающихся эффективными на основе моделей лекарственной устойчивости или истории болезни пациента. Характеристики этих режимов и показания к их применению более подробно рассмотрены в разделе «Рекомендации» настоящего руководства.

МЛУ-ТБ: ТБ, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), устойчивыми по крайней мере к рифампицину и изониазиду одновременно.

Новый случай: впервые зарегистрированный эпизод ТБ у пациента, никогда ранее не получавшего противотуберкулезной терапии или принимавшего противотуберкулезные препараты менее одного месяца.

Операционные исследования или исследования внедрения: «использование методик систематических исследований для принятия программных решений в целях достижения конкретного результата»³. В контексте настоящего документа также означает прикладные

1 Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.11; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf, по состоянию на 1 августа 2020 г.).

2 Вероятно, текущее определение ШЛУ-ТБ потребует изменений в связи с постепенным отказом от инъекционных препаратов, появлением моделей устойчивости, лучше отвечающих существующим и будущим режимам лечения, а также благодаря новым достижениям в области методов диагностики и тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Изменения в определении ШЛУ-ТБ будут обсуждаться в ходе консультаций с экспертами и войдут в пересмотренные руководства ВОЗ по эпиднадзору и составлению отчетности. Выбор соответствующих режимов лечения для пациентов со штаммами, демонстрирующими множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), а также дополнительную устойчивость к фторхинолонам (так называемую пред-ШЛУ), становится все более важной и реальной задачей благодаря стремительному развитию молекулярного ТЛЧ.

3 Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC (2008) Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. BMC Public Health 8: 343.

исследования, направленные на формирование основной доказательной базы, которая будет использоваться для эффективного, устойчивого и надежного применения вмешательств в системе здравоохранения в целях улучшения здоровья или результатов лечения пациентов. Подобные исследования направлены на устранение информационных пробелов в отношении эффективности, действенности и существующих практик лечения, что позволяет добиться наибольших успехов в борьбе с болезнями⁴. Кроме того, операционные исследования снабжают лиц, принимающих решения, информацией, позволяющей повысить эффективность программ в области здравоохранения⁵.

Ранее лечившийся пациент: пациент, в прошлом принимавший противотуберкулезные препараты на протяжении одного месяца или дольше. Ранее лечившиеся пациенты могли применять режим первого ряда для лекарственно-чувствительного ТБ или режим второго ряда для лекарственно-устойчивых форм (например, короткий режим лечения МЛУ-ТБ).

Рифампицин-устойчивый ТБ (РУ-ТБ): ТБ, вызванный устойчивыми к рифампицину штаммами *M. tuberculosis*. Эти штаммы могут быть чувствительными или устойчивыми к изониазиду (в последнем случае речь идет о МЛУ-ТБ) либо устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам первого или второго ряда. В настоящем руководстве и других документах случаи МЛУ-ТБ и РУ-ТБ часто объединены под названием МЛУ/РУ-ТБ, для борьбы с которым могут применяться режимы лечения МЛУ-ТБ.

Рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый ТБ (Н_у-ТБ): ТБ, вызванный устойчивыми к изониазиду и чувствительными к рифампицину штаммами *M. tuberculosis*.

Противотуберкулезный препарат (или лекарственное средство) второго ряда: вещество, используемое для лечения лекарственно-устойчивого ТБ. Препараты первого ряда, используемые для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (этамбутол, изониазид и пиперазидин), также могут использоваться в режимах лечения МЛУ-ТБ. Стрептомицин в настоящее время считается противотуберкулезным препаратом второго ряда и используется только в качестве замены амикацина в следующих ситуациях: когда амикацин недоступен; когда присутствует подтвержденная устойчивость к амикацину и подтвержденная чувствительность к стрептомицину; когда составление полностью перорального режима невозможно.

Серьезная нежелательная реакция: нежелательная реакция, которая приводит к смерти или ситуации угрозы для жизни, госпитализации или продлению госпитализации, стойкой или тяжелой инвалидности либо появлению врожденной аномалии. Под это понятие подпадают также серьезные нежелательные реакции, которые не приводят незамедлительно к одному из вышеперечисленных исходов, однако требуют вмешательств для предупреждения их наступления. При возникновении серьезной нежелательной реакции могут потребоваться кардинальные вмешательства, например прекращение приема препарата, который предположительно стал причиной такой реакции.

Тяжелый внелегочный ТБ: наличие милиарного ТБ или туберкулезного менингита. У детей в возрасте до 15 лет внелегочные формы заболевания, отличные от лимфаденопатии (поражения периферических узлов или изолированных тканей средостения без компрессии), рассматриваются как тяжелые.

4 The Global Fund and World Health Organization. Guide to operational research in programmes supported by the Global Fund. Geneva: The Global Fund; 2007.

5 Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting, World Health Organization, Geneva, Switzerland, December 10–12, 2001. Geneva: World Health Organization; 2003.

Короткий режим лечения МЛУ/РУ-ТБ: в основном стандартизованный курс лечения МЛУ/РУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев, состав и длительность которого во многом повторяют курс, по которому имеются подтвержденные данные для разных условий.

Результаты лечения и рецидив: категории результатов лечения, используемые в настоящем руководстве, и термин «рецидив» применяются в соответствии с определениями, согласованными для использования в программах борьбы с ТБ, если не указано иное⁶.

6 Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789244505342_rus.pdf?sequence=10&isAllowed=y, по состоянию на 1 августа 2020 г.). Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(6):640–5.

Краткий обзор

Штаммы туберкулеза (ТБ), обладающие лекарственной устойчивостью, труднее поддаются лечению, чем штаммы, чувствительные к лекарственным средствам, и представляют собой серьезную угрозу для пациентов, медицинских работников и служб здравоохранения. Кроме того, увеличение количества случаев лекарственно-устойчивого ТБ ставит под угрозу общемировые успехи в достижении целей, закрепленных в Стратегии по ликвидации туберкулеза⁷ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В связи с этим существует острая потребность в непрерывной разработке подтвержденных фактами стратегических рекомендаций по лечению и уходу за пациентами с лекарственно-устойчивым ТБ, основанных на самых последних и разносторонних имеющихся фактических данных.

За последнее десятилетие ВОЗ разработала и выпустила основанные на фактических данных стратегические рекомендации по лечению и уходу за пациентами с лекарственно-устойчивым ТБ, опубликованные в ряде документов (см. **вставку 1**). Отвечая на просьбы государств-членов содействовать адаптации стратегий на страновом уровне, ВОЗ недавно приступила к составлению сводных руководств. Первые объединенные рекомендации по ведению и лечению ТБ с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого ТБ (МЛУ/РУ-ТБ) были выпущены в 2019 г. под названием «Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза»⁸. В настоящее время ВОЗ расширяет процесс консолидации рекомендаций по лечению ТБ и лекарственно-устойчивого ТБ с тем, чтобы более четко очертить маршрутизацию пациента с момента первого воздействия устойчивого штамма *Mycobacterium tuberculosis* до перехода от носительства инфекции к заболеванию ТБ, идентификации пациента системой здравоохранения и направления на лечение от лекарственно-устойчивого ТБ.

В руководстве, представленном в этом модуле, изложены конкретные рекомендации ВОЗ по общей организации лечения, ухода и мониторинга пациентов с МЛУ/РУ-ТБ. Рекомендации, приведенные в настоящем руководстве, были разработаны действующими под эгидой ВОЗ группами по разработке рекомендаций (ГРП) с использованием системы GRADE (система оценки, разработки и экспертизы рекомендаций), позволяющей обобщить фактические данные и сформулировать стратегические рекомендации и сопутствующие замечания. При этом в документ также включены новые рекомендации, вынесенные ВОЗ в ноябре 2019 г. на основе новых фактических данных по следующим темам: короткие режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ; применение режима BPaL (бедаквилин, претоманид и линезолид) для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам; применение бедаквилина в течение

7 Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.11; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162712/1/9789241508612_eng.pdf, по состоянию на 1 августа 2020 г.).

8 Вероятно, текущее определение ШЛУ-ТБ потребует изменений в связи с постепенным отказом от инъекционных препаратов, появлением моделей устойчивости, лучше отвечающих существующим и будущим режимам лечения, а также благодаря новым достижениям в области методов диагностики и тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Изменения в определении ШЛУ-ТБ будут обсуждаться в ходе консультаций с экспертами и войдут в пересмотренные руководства ВОЗ по эпиднадзору и составлению отчетности. Выбор соответствующих режимов лечения для пациентов со штаммами, демонстрирующими множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), а также дополнительную устойчивость к фторхинолонам (так называемую пред-ШЛУ), становится все более важной и реальной задачей благодаря стремительному развитию молекулярного ТЛЧ.

более чем 6 месяцев; применение бедаквилина во время беременности; совместное применение бедаквилина и деламанида. В частности, особое внимание в этом модуле уделяется рекомендациям по использованию эффективных режимов лечения лекарственно-устойчивого ТБ (в особенности режимов лечения изониазид-устойчивого ТБ, коротких полностью пероральных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ и длительных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ), а также мониторингу ответа пациентов на лечение МЛУ/РУ-ТБ, началу антиретровирусной терапии (АРТ) у пациентов, находящихся на противотуберкулезной химиотерапии препаратами второго ряда, хирургическому вмешательству у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, и лечению и поддержке для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ. Помимо этого, стремясь информировать глобальное сообщество об основных пробелах и областях исследований, требующих внимания для целей разработки основанных на фактических данных рекомендаций, авторы настоящего документа кратко изложили приоритетные направления исследований, которые помогут нам получить сведения о научно обоснованных и достижимых стандартах здравоохранения.

Цель настоящего обновления состоит в том, чтобы предоставить основанную на фактических данных информацию по важнейшим направлениям, которая поможет при применении новых полностью пероральных режимов и потенциальном расширении сферы применения новых противотуберкулезных препаратов (например, при одновременном применении бедаквилина и деламанида, длительном применении бедаквилина и оценке применения бедаквилина среди особых групп населения) и заменит более ранние рекомендации. Ознакомившись с обновленным документом, заинтересованные стороны смогут провести различия между предыдущими рекомендациями, остающимися в силе, обновленными рекомендациями и рекомендациями, разработанными в последнее время на основе дополнительных исследований с учетом ряда известных выгод и потенциальных угроз, модельных экспериментов и других данных, использовавшихся в процессе принятия решений.

Рекомендации, включенные в настоящий документ, являются составной частью сводного руководства ВОЗ по туберкулезу и прежде всего предназначены для использования национальными программами борьбы с ТБ (НПТ), учреждениями общественного здравоохранения и другими ключевыми организациями, участвующими в планировании, осуществлении и мониторинге мероприятий по программному ведению лекарственно-устойчивого ТБ.

Методы, использованные для разработки и формулирования рекомендаций, соответствовали стандартам ВОЗ по разработке рекомендаций и опирались на анализ актуальных фактических данных, дополненный вспомогательной информацией об оценках и предпочтениях пациентов, экономической обоснованности, приемлемости и стоимости лечения. Для определения высокой, умеренной, низкой или очень низкой степени уверенности в предполагаемом эффекте (т. е. качества фактических данных), а также настоящего или условного характера рекомендации (т. е. степени ее обоснованности) применялась система GRADE.

Вставка 1. Рекомендации ВОЗ по лечению, включенные в настоящий модуль по ведению и лечению пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ

- Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза, редакция 2011 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
- The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [*Применение бедаквилина в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: промежуточное стратегическое руководство*]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6).
- The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance [*Применение деламанида в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: промежуточное стратегическое руководство*]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23).
- The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance [*Применение деламанида в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей и подростков: промежуточное стратегическое руководство*]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14).
- Руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, редакция 2016 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).
- Руководство по лечению лекарственно-чувствительного туберкулеза и уходу за пациентами, редакция 2017 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.05).
- WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis [*Руководство ВОЗ по лечению изониазид-устойчивого туберкулеза. Дополнение к руководству ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза*]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7).
- WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [*Руководство ВОЗ по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и рифампицин-устойчивого туберкулеза. Редакция 2018 г.*]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15).
- Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7).

Текущие рекомендации ВОЗ по лечению пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ и уходу за ними

Настоящие рекомендации по лечению пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ и уходу за ними составлены на основе более ранних руководств ВОЗ (см. **вставку 1**) и результатов недавнего эксперимента ВОЗ по разработке рекомендаций, который был проведен в конце 2019 г. Текущая версия рекомендаций заменяет собой сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, опубликованное в 2019 г.⁹

Настоящий модуль включает в себя стратегические рекомендации в отношении: режимов лечения рифампицин-чувствительных, изониазид-устойчивых форм ТБ (Н_у-ТБ) и МЛУ/РУ-ТБ, в том числе коротких и длительных полностью пероральных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ; мониторинга пациентов, находящихся на лечении; сроков проведения АРТ у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, инфицированных ВИЧ; хирургического вмешательства у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ; а также моделей поддержки пациентов и ухода за ними. Эти рекомендации приведены ниже.

1. Режимы лечения рифампицин-чувствительного и изониазид-устойчивого туберкулеза

1.1 Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом (Н_у-ТБ) рекомендуется лечение рифампицином, этамбутолом, пиперазидом и левофлоксацином в течение 6 месяцев.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

1.2 Не рекомендуется добавлять в режим лечения пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным, изониазид-устойчивым туберкулезом стрептомицин или другие инъекционные препараты.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

2. Короткий полностью пероральный режим лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза, включающий бедаквилин

2.1 Для пациентов с подтвержденным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) и исключенной устойчивостью к фторхинолонам, не получавших лечение используемыми в данном режиме противотуберкулезными препаратами второго ряда в течение более чем 1 месяца, рекомендуется короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, в течение 9–12 месяцев.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.)

9 Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC (2008) Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. BMC Public Health 8: 343.

3. Длительные режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза

3.1 Для пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительном режиме лечения, необходимо включить в него все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами в случае прекращения приема бедаквилина. Если для лечения используются только один или два препарата группы А, то в режим необходимо включить оба препарата группы В. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.2 Канамицин и капреомицин не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.3 Левофлоксацин или моксифлоксацин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.4 Бедаквилин необходимо включать в длительные режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ) у пациентов в возрасте от 18 лет.
(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.5 Линезолид необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.6 Клоfazимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.7 Этамбутол можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.8 Деламамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 3 лет.
(Условная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.9 Пиразинамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.10 Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)¹⁰

3.11 Амикацин можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет в случае подтверждения чувствительности к нему и принятия адекватных мер по отслеживанию нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином в тех же дозировках.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.12 Этионамид или протионамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламамид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов.

(Условная рекомендация против использования, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.13 Парааминосалициловую кислоту можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламамид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов.

(Условная рекомендация против использования, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.14 Клавулановую кислоту не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.

(Настоятельная рекомендация против использования, низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.15 Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая общая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.16 Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая продолжительность лечения после достижения конверсии культуры составляет 15–17 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

3.17 Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ с использованием амикацина или стрептомицина, предлагается интенсивная фаза продолжительностью 6–7 месяцев; ее длительность может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

¹⁰ Имипенем-циластатин и меропенем применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин-клавулановая кислота не считается дополнительным эффективным противотуберкулезным препаратом и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.

4. Режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам
- 4.1 **Режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения продолжительностью 6–9 месяцев может применяться в условиях операционного исследования у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и устойчивостью к фторхинолонам, которые либо не принимали бедаквилин и линезолид ранее, либо принимали эти препараты в течение не более чем 2 недель.**
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)
5. **Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии**
- 5.1 **У пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительных режимах лечения, для мониторинга ответа на лечение рекомендуется посев культуры мокроты в дополнение к микроскопии мазка мокроты (настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в точности анализа). Желательно повторять посевы культуры мокроты ежемесячно.**
6. **Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на противотуберкулезной химиотерапии препаратами второго ряда**
- 6.1 **Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и лекарственно-устойчивым туберкулезом, нуждающимся в противотуберкулезных препаратах второго ряда, независимо от количества клеток CD4. Приступить к ней следует как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения.**
(Настоятельная рекомендация, очень низкое качество фактических данных.)
7. **Хирургическое вмешательство у пациентов, проходящих лечение от ТБ с множественной лекарственной устойчивостью**
- 7.1 **У пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ) или туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) одновременно с рекомендуемым режимом лечения МЛУ-ТБ может применяться выборочная частичная резекция легких (лобэктомия или клиновидная резекция).**
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.)

8. Уход и поддержка для пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом

8.1 Пациентам, проходящим лечение от туберкулеза (ТБ), необходимо медико-санитарное просвещение и консультирование о течении заболевания и необходимости придерживаться лечения.

(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных.)

8.2 Пациентам, проходящим лечение от ТБ, может быть предложен пакет вмешательств, способствующих приверженности лечению¹¹, в сочетании с выбором подходящего варианта лечения¹².

(Условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных.)

8.3 Пациентам, проходящим лечение от ТБ, или поставщикам медицинских услуг может быть предложено одно или несколько из следующих вмешательств, способствующих приверженности лечению (дополняющих и не исключающих друг друга):

- a) отслеживание хода лечения¹³ и/или цифровой монитор приема препаратов¹⁴ *(условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);*
- b) материальная поддержка пациента¹⁵ *(условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных);*
- c) психологическая поддержка пациента¹⁶ *(условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных);*
- d) обучение персонала¹⁷ *(условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных).*

8.4 Пациентам, проходящим лечение от ТБ, могут быть предложены следующие варианты лечения

- a) Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН), проводимое на базе местного сообщества или на дому, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении или лечением без наблюдения *(условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных).*

11 Вмешательства, способствующие приверженности лечению, включают в себя меры социальной поддержки, такие как материальная помощь (например, продукты питания, финансовые стимулы, компенсация транспортных расходов), психологическая поддержка, отслеживание хода лечения (например, посещения на дому или цифровая медицинская коммуникация, такая как СМС или телефонные звонки), монитор приема препаратов и обучение персонала. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления.

12 Варианты лечения включают в себя ЛНН, лечение под эпизодическим (не ежедневным) наблюдением, ЛВН или лечение без наблюдения.

13 К способам отслеживания хода лечения относится коммуникация с пациентом, в том числе на дому или посредством СМС и телефонных (голосовых) звонков.

14 Цифровой монитор приема препаратов – это устройство, измеряющее промежутки времени между открыванием контейнера с лекарствами. Монитор приема препаратов может подавать звуковые сигналы или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат, а также фиксировать время открывания контейнера с лекарствами.

15 Материальная поддержка может носить продовольственный или финансовый характер: в нее могут входить продукты питания, продовольственные корзины, пищевые добавки, продовольственные карточки, транспортные субсидии, стипендии, льготное обеспечение жильем или финансовые бонусы. Подобные меры поддержки направлены на покрытие косвенных расходов, понесенных пациентами или ухаживающими за ними лицами при получении медицинских услуг; также они могут быть направлены на смягчение последствий утраты дохода в связи с заболеванием.

16 Психологическая поддержка может оказываться в форме консультационных бесед или групповой терапии.

17 Обучение персонала может включать в себя обучение контролю за приверженностью лечению, таблицы или визуальные напоминания, учебные и настольные пособия для принятия решений и напоминания.

- б) ЛНН, проводимое обученными непрофессиональными помощниками или медицинскими работниками, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*).
- с) Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии технологий видеосвязи и возможности его надлежащей организации и осуществления силами пациентов и поставщиков медицинских услуг (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*).

8.5 Пациенты с ТБ множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) должны проходить лечение в основном на амбулаторной основе в противоположность моделям лечения, основанным главным образом на госпитализации.

(Условная рекомендация, очень низкое качество фактических данных.)

8.6 Для пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, более предпочтительной является децентрализованная, а не централизованная модель лечения.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.)

Основные изменения, внесенные в текущую редакцию руководства

(См. также [дополнительную таблицу](#))

- Обновлена одна рекомендация, касающаяся коротких режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ. Условно рекомендованный в данной редакции короткий режим состоит из 6 Bdq и 4–6 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/ 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E (в предыдущей редакции руководства короткий режим состоял из 4–6 Am-Mfx-Cfz-Eto-Z-E-Hh/ 5 Mfx-Cfz-Z-E). Новый короткий режим рекомендован в качестве стандартного. В настоящее руководство включена новая информация о применении этого короткого режима, в том числе практические аспекты его внедрения национальными программами борьбы с ТБ (см. «Рекомендации», раздел 2).
- Новый 6–9-месячный режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) был условно рекомендован для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам, но только в условиях операционного исследования. В настоящее руководство был добавлен новый раздел («Рекомендации», раздел 4), в котором описаны фактические данные, прошедшие оценку в связи с этим режимом, показания для различных групп населения и условия применения режима в рамках операционных исследований.
- В раздел о длительных режимах лечения МЛУ/РУ-ТБ («Рекомендации», раздел 3) были добавлены дополнительные рекомендации о безопасности длительного применения бедаквилина (более 6 месяцев), совместном применении бедаквилина и деламанида и применении бедаквилина во время беременности. Распределение лекарственных препаратов по группам А, В и С не изменилось по сравнению с предыдущей версией руководства, выпущенной ВОЗ в 2018 г.
- Содержание руководства было обновлено с учетом современных источников и новейших доступных фактических данных, включая неопубликованные данные об экономической эффективности, безопасности и предпочтениях пациентов в отношении лечения.
- Обновлена информация о пробелах в исследованиях, отражающая последние изученные фактические данные.

Введение

Лекарственно-устойчивый туберкулез (ТБ) и в наши дни остается проблемой общественного здравоохранения, которая тяжелым бременем ложится на пациентов, местные сообщества и системы здравоохранения. Согласно недавним оценкам, в 2018 г. около 500 тыс. человек в мире впервые заболели ТБ с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым ТБ (МЛУ/РУ-ТБ), причем зарегистрировано было менее 40% случаев от общего оценочного количества, а начали химиотерапию препаратами второго ряда лишь 32% пациентов (1). Современные режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ далеки от совершенства. По сравнению с лечением лекарственно-чувствительных форм ТБ эти режимы требуют более длительного курса лечения, большего количества таблеток и использования более токсичных препаратов; кроме того, у пациентов могут возникать серьезные нежелательные реакции и может отмечаться ухудшение результатов лечения. Несмотря на увеличение доли успешных исходов лечения, сегодня во всем мире от МЛУ/РУ-ТБ умирают почти 15% пациентов, причем 26% от этих смертей приходится на пациентов, страдающих ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) (1).

В настоящее время Глобальная программа по борьбе с ТБ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) работает над объединением всех текущих рекомендаций в единое сводное руководство по ТБ. Это руководство будет содержать в себе рекомендации, касающиеся всех областей программного ведения ТБ (например, скрининга, профилактического лечения, диагностики, поддержки пациентов и лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого ТБ). В сводном руководстве будут представлены модули, относящиеся к каждой конкретной программной области. Данный модуль посвящен лечению лекарственно-устойчивого ТБ; в нем представлены недавно разработанные и публикуемые впервые рекомендации ВОЗ, а также существующие рекомендации, которые ранее были опубликованы в других руководствах ВОЗ, разработанных по системе оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (системе GRADE).

Структура документа

Часть «Рекомендации» настоящего документа состоит из восьми основных разделов, охватывающих различные аспекты лечения лекарственно-устойчивого ТБ. Рекомендации касаются следующих аспектов:

- лечение рифампицин-чувствительного и изониазид-устойчивого ТБ (раздел 1);
- короткий полностью пероральный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ, включающий бедаквилин (раздел 2);
- состав и продолжительность длительных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ (раздел 3);
- режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (раздел 4);
- мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ (раздел 5);
- применение антиретровирусной терапии (АРТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией (раздел 6);

- роль хирургического вмешательства у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ (раздел 7);
- жизненно важная роль ухода и поддержки для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ (раздел 8).

Каждый раздел начинается с текущих рекомендаций ВОЗ по соответствующему аспекту. Далее приводится информация о фактических данных, использованных для обоснования рекомендаций, краткое описание анализа фактических данных, особые указания для отдельных подгрупп и инструкции по мониторингу, оценке и осуществлению вмешательств. В конце данного документа описаны выявленные пробелы в исследованиях по каждому из разделов. Приложения, доступные в интернете, содержат более подробную информацию о методах, группах по разработке рекомендаций (ГРР), проведенных анализах, неопубликованных данных и планах статистического анализа. Содержание каждого раздела отражает результаты обсуждений, проводившихся в ходе заседаний ГРР на протяжении последних лет. Дополнительная информация по ведению МЛУ/РУ-ТБ представлена в соответствующей главе публикации WHO operational handbook on tuberculosis [*Практический справочник ВОЗ по туберкулезу*] – отдельного документа, предназначенного для содействия осуществлению вмешательств. В конечном итоге этот практический справочник заменит собой документ *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* [*Дополнительное практическое пособие к руководству ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза*] (2).

Справочная информация

Эффективное лечение ТБ, включая его лекарственно-устойчивые формы, основано на использовании нескольких лекарственных средств, применяемых совместно на протяжении надлежащего периода времени. За последние годы удалось добиться значительных успехов в поиске более эффективных и безопасных препаратов и более коротких режимов лечения. Курс на позитивные изменения заложила разработка новых противотуберкулезных препаратов и использование перепрофилированных препаратов, таких как линезолид и клофазимин. Тем не менее режимы лечения лекарственно-устойчивого ТБ продолжают вызывать опасения с точки зрения безопасности, требуют длительного времени и представляют собой тяжелое бремя для систем здравоохранения. С 1990-х гг. ВОЗ регулярно проводит оценку фактических данных об использовании конкретных составов препаратов и комбинаций различных режимов лечения (3–12). Как правило, ранее пациенты с различными видами лекарственной устойчивости проходили химиотерапию на протяжении 20 месяцев или больше. В 2016 г. пациентам со штаммами МЛУ/РУ-ТБ, не имеющими устойчивости к фторхинолонам или инъекционным препаратам второго ряда, был рекомендован стандартизированный короткий режим лечения (9–12 месяцев), в то время как пациентам, для которых короткий вариант лечения был неприменим, по-прежнему назначались длительные режимы (18–20 месяцев). По итогам последующей модификации этих режимов лечения ВОЗ провела оценку новых фактических данных. В свою очередь результатом этой работы стало появление пересмотренных рекомендаций, в которых, была лучше сбалансирована польза и вред, например:

- длительных полностью пероральных режимов лечения; и
- замены в стандартизованном коротком режиме препаратов, связанных с повышенным риском безрезультатного лечения или рецидива.

Обоснование необходимости обновления

Последние основанные на фактических данных рекомендации ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза были опубликованы в декабре 2018 г. и включены в сводное руководство, опубликованное в марте 2019 г. (11). Позже ВОЗ получила доступ к новым данным о лечении МЛУ/РУ-ТБ и ШЛУ-ТБ от национальных программ, исследователей и технических

партнеров, а также в результате открытого запроса данных, сделанного в августе 2019 г. (13). Новые данные пациентов, находившихся как на длительных (>18 месяцев), так и на коротких (<12 месяцев) режимах лечения МЛУ-ТБ, были проверены и включены в набор индивидуальных данных пациентов (ИДП), сформированный ранее для использования при разработке рекомендаций ВОЗ по лекарственно-устойчивому ТБ (этот набор данных включает в себя данные пациентов, получавших лечение от МЛУ/РУ-ТБ, по состоянию на ноябрь 2019 г., и в общей сложности содержит более 13 тыс. историй болезни, собранных в рамках 55 различных исследований или медицинских учреждений в 38 странах мира). Для оценки относительного вклада режимов лечения или комбинаций препаратов в результаты лечения пациентов применялись международные стандарты метаанализа. С 12 по 14 ноября 2019 г. ВОЗ провела заседание независимой ГРП для оценки результатов этих анализов с использованием системы GRADE. Представленные в настоящем руководстве подробные рекомендации заменяют собой все предыдущие и текущие руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого ТБ.

Сфера охвата обновления 2020 г.

В данном модуле, посвященном ведению и уходу за пациентами с лекарственно-устойчивым ТБ, приведены конкретные рекомендации по ведению лекарственно-устойчивого ТБ и уходу за пациентами с лекарственно-устойчивым ТБ, включая применение режимов лечения изониазид-устойчивого ТБ, короткие полностью пероральные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ, длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ, мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ/РУ-ТБ, начало АРТ у пациентов, находящихся на противотуберкулезной химиотерапии препаратами второго ряда, хирургическое вмешательство у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, а также меры ухода и поддержки для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Эти обновленные рекомендации были выработаны в ходе состоявшегося в 2019 г. заседания ГРП, проведенного ВОЗ в целях рассмотрения и обсуждения итоговых рекомендаций по следующим вопросам:

- применение коротких полностью пероральных режимов (продолжительностью 9–12 месяцев);
- применение режима ВРaL в качестве составной части лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам;
- применение бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев;
- совместное применение бедаквилина и деламанида;
- применение режимов с использованием бедаквилина для лечения беременных женщин.

Доступ к этим данным был обеспечен благодаря тесному сотрудничеству и взаимодействию с национальными программами борьбы с ТБ (НПТ), исследователями и некоммерческим партнерством TB Alliance, которое занимается разработкой новых препаратов и режимов лечения, а также изучает эффективность и безопасность этих вмешательств (см. **приложение 1**).

В тексте четко указано, какие из рекомендаций являются новыми.

Целевая аудитория

Основной аудиторией настоящего руководства являются разработчики политики в составе министерств здравоохранения или руководители НПТ, которые разрабатывают рекомендации по лечению ТБ в отдельных странах или участвуют в планировании программ лечения ТБ. Предполагается, что обновленные рекомендации также будут использоваться медицинскими работниками, включая врачей, медсестер и инструкторов, работающих в правительственных и неправительственных организациях, а также техническими учреждениями, занимающимися лечением пациентов и организацией медицинской помощи.

Рекомендации

Раздел 1. Режим лечения рифампицин-чувствительного, изониазид-устойчивого туберкулеза

1.1 Рекомендации

№	Рекомендация
1.1	Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом (H_y-ТБ) рекомендуется лечение рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом и левофлоксацином в течение 6 месяцев. <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>
1.2	Не рекомендуется добавлять в режим лечения пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом стрептомицин или другие инъекционные препараты. <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>

1.2 Обоснование и фактические данные

Рекомендации, приведенные в данном разделе, относятся к одному вопросу в формате PICO («Группа населения, вмешательство, сравнение и результат»):

Вопрос PICO № 1 (H_y-ТБ, 2018 г.): Какой по составу и длительности режим лечения (по сравнению с терапией рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом на протяжении 6 и более месяцев) приводит к более высокой вероятности успеха при наименьшем возможном риске причинения вреда у пациентов с изониазид-устойчивым туберкулезом (кроме МЛУ-ТБ)?

Для лечения рифампицин-чувствительного, изониазид-устойчивого ТБ (H_y-ТБ) применяется лечение рифампицином, этамбутолом и пиразинамидом с изониазидом или без него (14–16). При анализе фактических данных для настоящего руководства было проведено сравнение между режимами лечения изониазидом, рифампицином, этамбутолом и пиразинамидом (режим (H)REZ)¹⁸ различной продолжительности (т. е. между режимами продолжительностью 6 месяцев и более длительными). Кроме того, в ходе анализа фактических данных осуществлялась проверка возможности улучшить результаты лечения пациентов с H_y-ТБ, находящихся на

18 «(H)» означает, что использование изониазида является опциональным.

режиме лечения (H)REZ переменной продолжительности, за счет добавления фторхинолона или стрептомицина.

Фактические данные, используемые для определения состава и продолжительности режимов, в основном представляют собой анализ ИДП из 33 баз данных, включающих в себя анализируемую группу из 5418 пациентов с H_2 -ТБ. Все данные, использованные для разработки настоящих рекомендаций, были получены на основе обсервационных исследований, проведенных в различных условиях (33% в Европе, 31% в Северной и Южной Америке, 26% в Азии и 6% в Африке) (17)¹⁹. В проанализированных ИДП режимы лечения пациентов были основаны на рифампицине, этамбутоле, пипразинамиде, стрептомицине, изониазиде и фторхинолонах; таким образом настоящие рекомендации относятся только к режимам, включающим вышеперечисленные противотуберкулезные препараты. На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев, степень уверенности в фактических данных была оценена как очень низкая.

Продолжительность режима (H)REZ. Сравнительный анализ режимов лечения (H)REZ продолжительностью 6 месяцев (6(H)REZ) и более 6 месяцев (>6(H)REZ) показал, что режим 6(H)REZ имеет более высокую вероятность успешного лечения по сравнению с режимом >6(H)REZ. Дальнейший анализ продемонстрировал, что статистически значимая разница между результатами лечения пациентов в режимах REZ продолжительностью 6 месяцев (6REZ) и REZ продолжительностью более 6 месяцев (>6REZ) отсутствует. Поскольку в данных отсутствовала информация о прерывистом режиме приема препаратов в режимах 6(H)REZ и >6(H)REZ, никаких выводов об использовании чередующихся режимов в сравнении с ежедневными сделать не удалось. Была проведена оценка эффекта от различной продолжительности применения пипразинамида в режиме (H)REZ, что позволило изучить возможную минимизацию периода приема этого препарата. Снижение продолжительности лечения пипразинамидом до менее чем 3 месяцев было связано с ухудшением результатов лечения даже при добавлении стрептомицина (скорректированное отношение шансов (СОШ) = 0,4; 95%-ный доверительный предел (ДП) = 0,2–0,7). У 118 пациентов на фторхинолонсодержащих режимах лечения, получавших пипразинамид в течение более 4 месяцев, шансы на успех лечения были выше, чем у тех, кто находился на 6-месячном режиме (H)REZ, хотя разница в результатах не была статистически значимой.

Продолжительность применения левофлоксацина. В подгруппе, включавшей 241 пациента, каждый из которых находился на режиме (H)REZ с дополнительным приемом фторхинолона, медианная продолжительность приема фторхинолона составила 6,1 месяца (интерквартильный размах (ИР) = 3,5; 8,4), а продолжительность режима REZ – 9 месяцев (ИР = 7; 11). Таким образом представляется, что в обсервационных исследованиях, результаты которых были закреплены в ИДП, продолжительность лечения была указана на основе завершения 6-месячного режима с фторхинолоном.

Развитие лекарственной устойчивости. Анализ показал, что у пациентов, находившихся на 6-месячном режиме 6(H)REZ, усиление устойчивости к рифампицину было ниже (0,6%), чем у пациентов, находившихся на режиме >6(H)REZ продолжительностью более 6 месяцев (4,3%). Это наблюдение может быть связано с эффектом отбора и распределения пациентов по конкретным режимам лечения; например, среди пациентов, находившихся на режиме >6(H)REZ, было несколько больше пациентов с распространенным поражением. Однако в целом количество наблюдений для каждого сравнения было небольшим, а эффект не был статистически значимым (СОШ = 0,2; 95%-ный ДП = 0,02–1,70).

Нежелательные реакции. Оценка данных о нежелательных реакциях не проводилась из-за недостаточной стандартизации (различные форматы отчетности). ГРП также приняла

19 Количество пациентов, приведенное в данном разделе, относится к размеру выборки каждого исследования. Однако впоследствии размер анализируемой выборки был скорректирован в зависимости от наличия ИДП для каждого анализируемого результата (излечение или смерть пациента).

во внимание два отчета с данными по пациентам из Соединенных Штатов Америки (США); подробная оценка нежелательных реакций, включенная в эти отчеты, показала вероятный риск чрезмерной гепатотоксичности комбинации препаратов, используемой в режиме 6(H)REZ (18). Медикаментозная гепатотоксичность достаточно часто бывает свойственна противотуберкулезным препаратам. Она также отмечалась у пациентов, принимавших в течение 2 месяцев рифампицин и пиразинамид в рамках лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). У таких пациентов гораздо более часто наблюдались проявления гепатотоксичности по сравнению с пациентами, получавшими только профилактическую терапию изониазидом (19). Различия между рисками возникновения гепатотоксичности для режимов 6REZ и 6HREZ неизвестны.

Добавление фторхинолонов. У пациентов с H_y -ТБ добавление фторхинолонов к режиму (H)REZ способствовало повышению доли успешных результатов лечения по сравнению с пациентами, находившимися на режимах 6(H)REZ или >6(H)REZ без добавления фторхинолонов (СОШ = 2,8; 95%-ный ДП = 1,1–7,3). При добавлении фторхинолонов снизилось количество летальных исходов среди пациентов, находившихся на режиме (H)REZ (СОШ = 0,4; 95%-ный ДП = 0,2–1,1). Добавление фторхинолонов к 6-месячному или более длительному режиму (H)REZ также позволило снизить долю случаев возникновения дополнительной устойчивости с переходом в МЛУ-ТБ (СОШ = 0,10; 95%-ный ДП = 0,01–1,2). Однако в абсолютных числах это снижение было незначительным: так, устойчивость к рифампицину возникла у 0,5% (1 из 221) пациентов, находившихся на 6-месячном или более длительном режиме (H)REZ с фторхинолонами, по сравнению с 3,8% (44 из 1160) у пациентов, которые не получали фторхинолоны. Усилить наблюдаемый эффект могло остаточное искажение. Таким образом, релевантность фактических данных была снижена, поскольку невозможно определить, применялись ли фторхинолоны в начале лечения или только после получения результатов тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), которое проводится во второй месяц лечения или позже.

Добавление стрептомицина. Анализ показал, что добавление стрептомицина (до 3 месяцев) к режиму (H)REZ с менее чем 4 месяцами применения пиразинамида снизило вероятность успешного лечения (СОШ = 0,4; 95%-ный ДП = 0,2–0,7). Возможно, этот эффект частично вызван искажением. Добавление стрептомицина не привело к значительному снижению смертности (см. приложение 3 и **приложение 4**). Данных о применении других инъекционных препаратов (канамицина, амикацина и капреомицина) для лечения H_y -ТБ не имеется.

Результаты лечения. При анализе общих результатов лечения для каждого из режимов, подвергавшихся оценке в рамках настоящего обзора, прочие ограничения, связанные с характеристиками пациентов в этих исследованиях, были заданы изначально и не могли быть проконтролированы. Эти ограничения касались отбора пациентов, их распределения по конкретным режимам лечения и связь этих режимов с тяжестью заболевания. Результаты лечения пациентов с полостями распада, стабильно положительными результатами микроскопии и противотуберкулезной терапией в анамнезе, находившихся на режиме 6(H)REZ или >6(H)REZ с дополнительными 3 месяцами пиразинамида и 1–3 месяцами стрептомицина, были хуже (см. H_y -ТБ, 2018 г., в приложении 3). Однако объем наблюдений оказался недостаточным для того, чтобы сделать окончательные выводы, основываясь на степени тяжести ТБ или влиянии других сопутствующих заболеваний на данный режим лечения.

При составлении рекомендаций ГПП оценивала общее соотношение между положительными и отрицательными эффектами режима (H)REZ с левофлоксацином, а также предпочтения и оценки, уделяя особое внимание вопросам справедливости, приемлемости и осуществимости, а также клиническим результатам и потенциальным рискам повышения токсичности (более подробные сведения см. в приложении 3 и **приложении 4**). ГПП пришла к выводу о том, что режим, состоящий из 6 месяцев REZ с добавлением фторхинолонов, связан с более высокими показателями успешного лечения (с добавлением изониазида или без него). Разница между режимами 6(H)REZ и >6(H)REZ была незначительной с небольшим перевесом (не имеющим статистической значимости) в пользу 6-месячного режима. ГПП признала невозможность

проконтролировать все возможные искажения показателей при сравнении режимов 6(H)REZ и >6(H)REZ. Хотя систематический сбор данных о тяжести заболевания для всех пациентов не проводился, например возможна ситуация, в которой на режиме >6(H)REZ находилось большее количество пациентов с тяжелой степенью заболевания, что привело к плохим результатам для этой группы пациентов (с учетом тяжести заболевания) и тем самым, возможно, исказило соотношение в пользу режима 6(H)REZ.

ГРП признала небезопасные последствия режима (H)REZ с левофлоксацином, в частности в отношении гепатотоксичности, связанной с длительным использованием комбинированных режимов, включающих пиразинамид. При этом сокращение продолжительности лечения пиразинамидом до 3 месяцев и менее было связано с ухудшением результатов лечения, по крайней мере в режимах лечения H_y-ТБ без фторхинолона. Кроме того, применение стрептомицина в этих режимах не было связано с какими-либо существенными дополнительными преимуществами. Применение стрептомицина и других инъекционных препаратов также было связано с увеличением количества серьезных нежелательных реакций (20–22). Опираясь на эти данные, ГРП согласилась с тем, что существующие данные поддерживают применение режима (H)REZ с левофлоксацином, но без стрептомицина или любого другого инъекционного препарата для лечения H_y-ТБ, если отсутствуют веские причины для обратного (например, некоторые формы полирезистентности).

ГРП также отметила вероятное положительное отношение пациентов к 6-месячному режиму лечения, высокую вероятность успешного результата без рецидивов и в особенности внедрение режима без применения инъекционных препаратов. Члены ГРП согласились с тем, что использование режима 6(H)REZ может повысить справедливость в отношении здоровья, учитывая относительно низкую стоимость компонентов (по сравнению с рекомендованными режимами лечения МЛУ/РУ-ТБ), а также увеличение вероятности выздоровления у значительного числа пациентов. Кроме того, исключение стрептомицина и других инъекционных препаратов снижает потенциальные барьеры, препятствующие применению режима.

Несмотря на то что в ходе анализа не учитывались расходы пациентов, ГРП согласилась с тем, что расширение диагностического потенциала для выявления устойчивости к изониазиду могло бы принести пользу. Согласно результатам модельного анализа, проведенного в рамках пересмотра *Руководства ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза* (2011 г.), ТЛЧ всех пациентов до начала лечения с использованием экспресс-теста, определяющего устойчивость к изониазиду и рифампицину, является наилучшей стратегией предотвращения летального исхода и профилактики приобретенного МЛУ-ТБ (23). Данное моделирование также показало, что экспресс-тестирование на устойчивость как к изониазиду, так и к рифампицину на момент постановки диагноза является наиболее экономически эффективной стратегией тестирования для любой группы пациентов или ситуации даже при очень низких уровнях устойчивости среди пациентов с туберкулезом (МЛУ-ТБ в < 1% случаев и устойчивость к изониазиду (кроме МЛУ-ТБ) в < 2% случаев).

В целом ГРП сочла, что применение режима 6(H)REZ с левофлоксацином будет оправданным в большинстве случаев лечения лекарственно-устойчивого-ТБ и что применение режима, состоящего исключительно из пероральных препаратов, может повысить его реализуемость. В целом, опираясь на существующие фактические данные, в ходе обсуждения баланса между пользой и вредом, а также предпочтений и оценок пациентов и других конечных клиентов ГРП пришла к консенсусу в отношении положительного эффекта от режима лечения H_y-ТБ, если он будет применяться в соответствии с настоящими стратегическими рекомендациями. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств того, что добавление изониазида увеличило бы эффект этого режима, использование в режиме (H)REZ комбинированного 4-компонентного препарата с фиксированной дозой (КПФД) может оказаться более удобным для пациентов и служб здравоохранения, поскольку оно устраняет необходимость применения одиночных препаратов.

В соответствии с общей системой ведения пациентов с диагностированным лекарственно-устойчивым ТБ и ухода за ними тщательный отбор пациентов является основополагающим принципом. Перед введением режима (H)REZ с левофлоксацином важно исключить устойчивость к рифампицину с помощью рекомендованных ВОЗ генотипических или фенотипических методов (24, 25). В идеальном варианте до начала лечения следует аналогичным образом исключить устойчивость к фторхинолонам (и, по возможности, к пипразинамиду) для предотвращения возникновения дополнительной лекарственной устойчивости (см. раздел 1.4).

Эмпирическое лечение H_y -ТБ, как правило, не рекомендуется. В ситуациях с вескими основаниями для постановки диагноза H_y -ТБ (например, при тесных контактах с больными открытой формой H_y -ТБ, но без лабораторного подтверждения H_y -ТБ), режим (H)REZ с левофлоксацином может быть назначен до лабораторного подтверждения лекарственной устойчивости, если устойчивость к рифампицину уже надежно исключена. Если впоследствии результаты ТЛЧ укажут на чувствительность к изониазиду, прием левофлоксацина прекращается, а пациент проходит курс лечения в режиме 2HREZ/4HR (т. е. 2 месяца режима HREZ, за которыми следуют 4 месяца режима HR). Пациентам, у которых H_y -ТБ был обнаружен после начала режима 2HREZ/4HR, необходимо продолжить прием препаратов, входящих в режим (H)REZ (или повторно начать прием пипразинамида и этамбутола), а левофлоксацин следует добавить после исключения устойчивости к рифампицину.

Продолжительность режима (H)REZ с левофлоксацином обычно определяется необходимостью завершения режима, содержащего левофлоксацин, что составляет 6 месяцев. Таким образом, в тех случаях, когда диагноз H_y -ТБ ставится уже после начала терапии препаратами первого ряда, к концу лечения пациент может получить более 6 месяцев терапии (H)REZ. В тех случаях, когда устойчивость к изониазиду подтверждается в конце режима 2HREZ/4HR (например, на поддерживающем этапе через 5 месяцев после начала режима), лечащий врач, исходя из оценки состояния пациента, должен принять решение о необходимости перехода на данном этапе к 6-месячному режиму (H)REZ с левофлоксацином.

Добавление левофлоксацина к режиму (H)REZ рекомендовано всем пациентам с H_y -ТБ, за исключением следующих случаев: в случаях, когда невозможно исключить устойчивость к рифампицину; при известной или предполагаемой устойчивости к левофлоксацину; при известной непереносимости фторхинолонов; при известном или предполагаемом риске удлинения интервала QT; в период беременности или грудного вскармливания (не является абсолютным противопоказанием). При невозможности применения фторхинолонов пациент с H_y -ТБ тем не менее может получать лечение в рамках режима 6(H)REZ.

При известной или предполагаемой дополнительной устойчивости (особенно к пипразинамиду) соответствующий режим лечения должен быть составлен индивидуально. Анализ данных для настоящего руководства не позволил составить отдельные основанные на фактических данных рекомендации для подобных случаев.

При наличии возможности тестирование на устойчивость к изониазиду должно также включать в себя информацию о конкретных мутациях, связанных с устойчивостью к изониазиду (*katG* или *inhA*). Кроме того, полезным будет знать общую скорость ацетилирования среди населения²⁰ на страновом или региональном уровне, поскольку этот параметр может влиять на разработку режимов (26).

Ведется разработка высокопроизводительных диагностических платформ (в качестве альтернативы анализу методом молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами – LPA), которые могут одновременно выявлять ТБ и устойчивость к рифампицину и изониазиду. В настоящее время проводятся оценочные исследования данных методов диагностики.

²⁰ Снижение эффективности и токсичности изониазида связано с его повышенным метаболизмом (ацетилированием) у некоторых людей, что определяется мутациями в гене N-ацетилтрансферазы типа 2 (NAT2).

1.3 Особенности применения в подгруппах

Дети. К детям относились лишь 2% пациентов с H_y -ТБ, ИДП которых использовались в анализе, поэтому проведение отдельной оценки эффекта для пациентов детского возраста оказалось невозможным. Однако принимая во внимание, что компоненты режима на протяжении многих лет являлись стандартными детскими противотуберкулезными препаратами, нет никаких причин, по которым данные результаты и рекомендации не могут быть экстраполированы на детей.

Пациенты с распространенным поражением. Несмотря на то что анализ ИДП не выявил фактов, касающихся сроков продления лечения, продление режима 6(Н)REZ с левофлоксацином до более чем 6 месяцев возможно на индивидуальной основе у пациентов с распространенным поражением (27). В некоторых случаях продление лечения может стать причиной повышенного риска развития нежелательных реакций (см. раздел 1.5).

ВИЧ-положительные пациенты. Эффект длительного режима лечения ТБ у ВИЧ-положительных пациентов с АРТ и без нее изучался на примере группы пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ (28). В этих случаях рецидивы в 2,4 раза чаще происходили у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРТ и находившихся на 6-месячном режиме, по сравнению с пациентами, у которых срок лечения был продлен (вплоть до 9 месяцев). У пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ на фоне АРТ не наблюдалось выраженного положительного эффекта от продления режимов, содержащих рифампицин, на период свыше 6 месяцев (29). В данном анализе АРТ получало лишь ограниченное число пациентов; тем не менее у больных ТБ с сопутствующей ВИЧ-инфекцией первоочередной задачей является обеспечение начала АРТ в течение 8 недель после начала лечения ТБ (независимо от количества клеток CD4) в соответствии с рекомендациями ВОЗ (30). Именно поэтому ВИЧ-положительным пациентам рекомендован режим 6(Н)REZ с левофлоксацином.

Внелегочный туберкулез. Данные по пациентам с исключительно внелегочной формой H_y -ТБ были недоступны. Вероятно, предлагаемый состав режима будет эффективен даже в отношении этих пациентов. Однако режим лечения пациентов с внелегочным ТБ необходимо разрабатывать при постоянном консультировании с соответствующими специалистами (например, инфекционистами и неврологами) для определения индивидуальных отклонений в продолжительности лечения и назначения поддерживающей терапии по мере необходимости.

1.4 Практические аспекты

Примеры ситуаций. Для выполнения данных рекомендаций необходимо назначать режим (Н)REZ с левофлоксацином только тем пациентам, у которых подтверждена устойчивость к изониазиду и исключена устойчивость к рифампицину. Кроме того, перед началом лечения желательно провести тестирование на устойчивость к фторхинолонам (и по возможности к пиперазиду). Предполагается, что режим лечения H_y -ТБ будет применяться в следующих ситуациях.

- H_y -ТБ и чувствительность к рифампицину подтверждены до начала лечения ТБ. Лечение в режиме (Н)REZ с левофлоксацином начинается немедленно. Режим можно начинать применять в ситуациях с вескими основаниями для постановки диагноза (например, при тесных контактах с больными с подтвержденным H_y -ТБ), но еще не полученными результатами ТЛЧ. Если результаты ТЛЧ, проведенного в начале лечения, впоследствии укажут на чувствительность к изониазиду, прием левофлоксацина прекращается, а пациент продолжает курс лечения в режиме 2HREZ/4HR.
- H_y -ТБ подтвержден после начала лечения в режиме 2HREZ/4HR. Подобные ситуации включают в себя пациентов, у которых недиагностированная устойчивость к изониазиду присутствовала в начале лечения или развилась позже, в ходе применения режима лечения препаратами первого ряда. В таких случаях необходимо провести (или

повторить) быстрое молекулярное тестирование на устойчивость к рифампицину. Как только устойчивость к рифампицину будет исключена, необходимо назначить пациенту полный 6-месячный курс (H)REZ с левофлоксацином. Продолжительность режима обусловлена необходимостью приема левофлоксацина на протяжении 6 месяцев. Обычно это подразумевает, что прием сопутствующих препаратов первого ряда осуществляется дольше.

При выявлении устойчивости к рифампицину пациенту следует начать рекомендуемый режим лечения МЛУ-ТБ, описанный в следующих разделах настоящего руководства.

Диагностические возможности. Общей целью лечения ТБ является достижение излечения без рецидива у всех пациентов, прекращение передачи *Mycobacterium tuberculosis* и предотвращение приобретения (или усиления) дополнительной лекарственной устойчивости. Н_у-ТБ более широко распространен во всем мире, чем МЛУ-ТБ. В связи с этим все страны должны принять меры для проведения сплошного тестирования на устойчивость как к изониазиду, так и к рифампицину в начале лечения ТБ и обеспечить тщательный отбор пациентов, подлежащих лечению в режиме (H)REZ с левофлоксацином²¹. Минимальные диагностические возможности для надлежащего выполнения этих рекомендаций предусматривают проведение быстрого молекулярного тестирования на устойчивость к рифампицину до начала лечения Н_у-ТБ, а также рекомендованных ВОЗ тестов на исключение устойчивости к фторхинолону.

Для управления процессом отбора пациентов, которые будут проходить лечение в режиме (H)REZ с левофлоксацином, желательно использовать быстрые молекулярные тесты, такие как Xpert® MTB/RIF и LPA (25, 31).

Эпиднадзор в отношении лекарственно-устойчивого ТБ показывает, что устойчивость к фторхинолону среди пациентов с рифампицин-чувствительным ТБ в целом встречается редко во всем мире (32). Однако национальные данные о распространенности устойчивости к фторхинолону, включая таргетированное или полногеномное секвенирование для выявления специфических мутаций, связанных с устойчивостью к фторхинолонам (33), могут помочь в разработке стратегии тестирования при выполнении рекомендаций по лечению Н_у-ТБ в отдельных странах.

При известной или предполагаемой дополнительной устойчивости (например, к обоим препаратам фторхинолона и к пиперазину) может потребоваться составление индивидуального режима лечения с использованием других противотуберкулезных препаратов второго ряда. В рамках настоящего обзора отсутствовала возможность получения дополнительных фактических данных об эффективных режимах лечения у пациентов с полирезистентным ТБ.

Для обеспечения максимальной приверженности лечению и раннего выявления пациентов, не реагирующих на лечение (например, пациентов со стабильно положительными результатами бактериоскопии посева мокроты или мазка), необходима поддержка и тщательный мониторинг пациентов. В случае отсутствия ответа на лечение показано повторное ТЛЧ на рифампицин и фторхинолоны, желательно методами Xpert MTB/RIF или LPA. Задокументированное приобретение устойчивости к рифампицину или фторхинолону в процессе лечения Н_у-ТБ должно стать для лечащего врача сигналом к пересмотру клинического и микробиологического статуса пациента в целом и к соответствующему изменению режима.

Левофлоксацин предлагается в качестве препарата фторхинолона первого выбора для режима лечения Н_у-ТБ по нескольким причинам. Во-первых, по сравнению с другими фторхинолонами этот препарат имеет наилучшие показатели по безопасности и наиболее часто использовался в исследованиях, проанализированных при составлении настоящего руководства. Во-вторых,

21 Взаимосвязь между предыдущим лечением ТБ и Н_у-ТБ является менее выраженной, чем в случае с МЛУ-ТБ. В связи с этим предыдущее лечение ТБ менее надежно в качестве косвенного указания на присутствие Н_у-ТБ, что делает необходимой лабораторную диагностику.

по сравнению с моксифлоксацином левофлоксацин имеет меньше известных лекарственных взаимодействий с другими препаратами. Например, если у моксифлоксацина в сочетании с рифампицином отмечено значительное снижение экспозиции и пиковой концентрации в плазме крови (34), то для левофлоксацина подобные сообщения отсутствуют, что, возможно, объясняется способностью левофлоксацина ограниченно участвовать в метаболизме человека и выводиться с мочой в неизмененном виде (35). В-третьих, хотя левофлоксацин может препятствовать клиренсу ламивудина, в отличие от моксифлоксацина у него нет противопоказаний к применению совместно с другими антиретровирусными препаратами (36).

Добавление левофлоксацина к режиму (H)REZ рекомендовано пациентам с H_y -ТБ за исключением следующих ситуаций:

- устойчивость к рифампицину не может быть исключена (т. е. неизвестная чувствительность к рифампицину или неопределенные/ошибочные результаты тестирования Xpert MTB/RIF);
- известная или предполагаемая устойчивость к левофлоксацину;
- известная непереносимость фторхинолонов;
- известный или предполагаемый риск удлинения интервала QT²²;
- по возможности во время беременности или грудного вскармливания (не является абсолютным противопоказанием).

Иногда устойчивость к изониазиду подтверждается поздно (например, через 5 месяцев после начала режима 2HREZ/4HR). В таких случаях решение о необходимости начала 6-месячного режима (H)REZ с левофлоксацином принимается исходя из оценки клинического состояния и микробиологического статуса пациента.

Если левофлоксацин не может быть использован из-за токсического эффекта или устойчивости, в качестве альтернативы пациент может быть переведен на режим 6(H)REZ. На основании результатов анализа фактических данных, проведенного при подготовке настоящего руководства, НЕ рекомендуется заменять левофлоксацин инъекционным препаратом. Анализ фактических данных не позволил получить информацию о влиянии других противотуберкулезных препаратов второго ряда на эффективность лечения.

Добавление изониазида. Убедительные доказательства наличия эффекта (положительного или отрицательного) от добавления изониазида отсутствуют. Для удобства пациентов и простоты применения в лечении H_y -ТБ параллельно с левофлоксацином могут использоваться 4-компонентные КПФД HREZ²³.

Ввиду недостаточности данных в настоящем анализе не оценивалось применение высокодозного изониазида (10–15 мг/кг/сут у взрослых). Тем не менее ГРП рассмотрела эффект увеличения дозировки изониазида сверх присутствующей в КПФД для соответствующей массы тела в зависимости от типа выявленных молекулярных мутаций. Полученные *in vitro* данные позволяют предположить, что при обнаружении специфических мутаций *inhA* (и при отсутствии мутаций *katG*) увеличение дозы изониазида может быть эффективным; таким образом, можно рассмотреть вопрос о назначении дополнительных доз изониазида до 15 мг/кг/сут. При наличии мутаций *katG*, которые чаще всего обеспечивают более высокий

22 Интервал QT с корректировкой по исходным параметрам. Сообщалось об удлинении интервала QT и единичных случаях двунаправленной желудочковой тахикардии. Не рекомендуется использовать у пациентов с известным удлинением интервала QT и гипокалиемией, а также совместно с другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

23 Хотя большинство стран в настоящее время закупают четырехкомпонентные КПФД через Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами партнерства «Остановить ТБ» (GDF), в условиях наличия лишь трехкомпонентной комбинации КПФД (т. е. HRZ) этамбутол должен назначаться отдельно.

уровень устойчивости, использование изониазида даже в более высокой дозе с меньшей вероятностью будет эффективным (37)²⁴.

Дозировка. Несмотря на то что анализ ИДП не выявил фактов, касающихся частоты приема, желательно избегать перерывов в режиме 6(H)REZ с левофлоксацином или дробления дозировок (29, 38, 39). В отсутствие полной информации об оптимальных дозах препарата рекомендуется режим дозирования левофлоксацина в соответствии с массой тела пациента²⁵.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами (межлекарственное взаимодействие). Левофлоксацин может препятствовать клиренсу ламивудина (повышая тем самым уровень ламивудина), но не противопоказан при приеме других антиретровирусных препаратов и не требует каких-либо корректировок дозировки препаратов (36). Одновременное применение левофлоксацина с пероральными двухвалентными катион-содержащими соединениями (например, антацидами) может ухудшать его усвоение, поэтому такого сочетания следует избегать (9). Ограничение одновременного потребления молочных продуктов не требуется.

Продление лечения на период свыше 6 месяцев. Может быть рассмотрено для пациентов с распространенным поражением или задержкой конверсии результата мазка/посева. В последнем случае следует исключить приобретение дополнительной устойчивости к рифампицину, а также по возможности к фторхинолонам и пипразинамиду. Такие пациенты требуют тщательного мониторинга и последующего наблюдения.

Стоимость. Анализ экономической эффективности в рамках данного обзора не проводился. В **таблице 1.1** приведена примерная стоимость полного курса препаратов, входящих в различные режимы для взрослых. Она рассчитана на основе стоимости препаратов, доступных для заказа через Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами (GDF) (40). Даже частичное использование КПФД в составе режима позволяет снизить затраты. Стоимость препаратов, необходимых для режима 6HREZ с левофлоксацином, примерно в три раза выше, чем стоимость режима 2HREZ/4HR с использованием КПФД HREZ. Лечение H_y-ТБ в соответствии с настоящим руководством не предполагает значительного роста операционных расходов.

Приверженность лечению. В анализе ИДП содержался ограниченный объем данных об используемых стратегиях обеспечения приверженности лечению, таких как лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН) и самоконтролируемое лечение (СКЛ). Представляется, что повышение доли успешных результатов лечения связано с усилением поддержки пациентов, включая поддержку в приверженности лечению (например, с помощью цифровых технологий или других средств, рекомендованных ВОЗ) (29). В отличие от режимов лечения лекарственно-чувствительного ТБ и МЛУ-ТБ, рекомендуемый режим лечения H_y-ТБ не делится на интенсивный и поддерживающий этапы, что облегчает его применение и мониторинг лечения.

24 Изолированная мутация katG или inhA может соответствовать переменной величине минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Это означает, что мутации inhA не всегда свидетельствуют о низком уровне устойчивости к изониазиду или что мутации katG не обязательно коррелируют с высоким уровнем устойчивости к изониазиду. Присутствие обеих мутаций обычно является показателем высокого уровня устойчивости (37).

25 Исследования, включенные в настоящий анализ ИДП, включали в себя режимы, содержащие левофлоксацин (обычно в дозе 750–1000 мг/сут), моксифлоксацин (400 мг/сут) или гатифлоксацин (400 мг/сут), а также фторхинолоны первого поколения (ципрофлоксацин и офлоксацин), которые в настоящее время уже не рекомендуются для лечения лекарственно-устойчивого ТБ. Гатифлоксацин в настоящее время недоступен в виде препаратов с подтвержденным качеством, а ципрофлоксацин и офлоксацин более не рекомендуются для использования в терапии лекарственно-устойчивого ТБ.

Таблица 1.1. Примерная стоимость режимов, используемых для лечения Н_у-ТБ, по сравнению с 6-месячным режимом лечения ТБ препаратами первого ряда

Режим	Средневзвешенная стоимость, долл. США ^a
2HREZ/4HR	36
6HREZ	55
6REZ-Lfx	99
6HREZ-Lfx	76
9HREZ-Lfx	113

HR – изониазид, рифампицин; HREZ – изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид; Lfx – левофлоксацин; REZ – рифампицин, этамбутол, пиразинамид.

^a Цены приведены по состоянию на 15 марта 2020 г. в расчете на взрослого человека массой 60 кг и по возможности отражают применение КПФД. Средневзвешенные цены основаны на прогнозируемом распределении долей рынка и являются лишь ориентировочными. Для расчета бюджета рекомендуется использовать бюджетные цены партнерства «Остановить ТБ» (40).

Источник: партнерство «Остановить ТБ» (2020) (40).

1.5 Мониторинг и оценка

В отношении пациентов, находящихся на режиме (H)REZ с левофлоксацином, необходимо проводить мониторинг лечения с использованием графиков клинико-лабораторных исследований. Определения, используемые при классификации результатов, совпадают с определениями для лекарственно-чувствительного ТБ (41). Признаки отсутствия ответа на лечение или ухудшения состояния должны сопровождаться ТЛЧ для выявления устойчивости к рифампицину, а также, по возможности, к фторхинолонам и пиразинамиду. Чтобы ограничить риск возникновения дополнительной устойчивости, следует избегать добавления отдельных противотуберкулезных препаратов в режимы лечения пациентов, у которых сохраняется положительный результат микроскопии мазка или посева после 2-го месяца лечения, которые не демонстрируют положительного клинического ответа или не имеют недавних результатов ТЛЧ.

Как и в случае с любым другим препаратом и режимом лечения ТБ, необходимы меры предосторожности, которые позволят быстро выявить и оперативно отреагировать на любую серьезную нежелательную реакцию. В отношении всех пациентов, находящихся на этом режиме, необходим тщательный клинический мониторинг, в особенности анализ функций печени, учитывая гепатотоксический потенциал продолжительного приема пиразинамида. При наличии возможности все пациенты каждый месяц должны сдавать анализы на уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ, известной также как сывороточная глутаматоксалоацетаттрансаминаза или СГОТ). При отсутствии ресурсов для мониторинга всех пациентов, находящихся на режиме лечения Н_у-ТБ, настоятельно рекомендуется ежемесячный мониторинг пациентов из группы высокого риска (например, пациентов с сопутствующим вирусным гепатитом или тяжелой степенью алкоголизма в анамнезе). Кроме того, в целях предотвращения и снижения потенциального токсического воздействия этамбутола на детей (например, возникновения ретробульбарного неврита) необходимо придерживаться правильных доз, рекомендованных для детей. Первые признаки токсического воздействия этамбутола на детей старшего возраста могут быть проверены с помощью теста на различение красного и зеленого цвета. При необходимости возможен ранний мониторинг на предмет ретробульбарного неврита (42).

Раздел 2. Короткий полностью пероральный режим лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза, включающий бедаквилин

2.1 Рекомендация

новая рекомендация

№	Рекомендация
2.1	Для пациентов с подтвержденным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) и исключенной устойчивостью к фторхинолонам, не получавшим лечение используемыми в данном режиме противотуберкулезными препаратами второго ряда в течение более чем 1 месяца, рекомендуется короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, в течение 9–12 месяцев. <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.)</i>

2.2 Замечания

- В центре внимания анализа фактических данных находился короткий режим, в рамках которого вместо инъекционного препарата применялся бедаквилин²⁶ (в течение 6 месяцев) в комбинации с левофлоксацином/моксифлоксацином, этионамидом, этамбутолом, изониазидом (высокодозным), пиразинамидом и клофазимином на протяжении 4 месяцев (с возможностью продления до 6 месяцев в том случае, если по истечении 4 месяцев у пациента сохранялся положительный результат мазка мокроты); после завершения этого этапа на протяжении 5 месяцев проводилась терапия левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазимином, этамбутолом и пиразинамидом.
- После учета предпочтений пациента и проведения клинической оценки этот режим может быть выбран в качестве предпочтительного варианта для пациентов, отвечающих всем нижеследующим критериям: подтвержденный МЛУ/РУ-ТБ (с подтвержденной устойчивостью как минимум к рифампицину); исключенная устойчивость к фторхинолонам; предшествующее лечение препаратами второго ряда в течение не более чем 1 месяца; отсутствие распространенного поражения и тяжелой формы внелегочного ТБ (см. «Определения»).
- Анализ фактических данных указывает на возможность использования этого режима для отдельных подгрупп пациентов, например людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) (см. раздел 2.4).
- Для применения этого режима необходима доступность быстрого ТЛЧ к фторхинолонам.

2.3 Обоснование и фактические данные

Интерес к сокращению продолжительности лечения МЛУ/РУ-ТБ в последние годы привел к появлению ряда инициатив по лечению пациентов с применением коротких режимов в программных условиях и условиях клинических испытаний (43–48). Сообщается, что при применении у тщательно отобранных пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, которые ранее не подвергались лечению препаратами второго ряда или не имеют к ним дополнительной устойчивости, эти

²⁶ Как правило, бедаквилин принимают перорально по 400 мг один раз в сутки в течение первых 2 недель, а затем по 200 мг три раза в неделю в течение 22 недель (общая продолжительность лечения – 24 недели).

режимы позволяют добиться безрецидивного излечения приблизительно в 80% случаев и более даже в программных условиях (43, 47). В 2016 г., опираясь на данные обсервационных исследований стандартизованных коротких режимов в различных странах Азии и Африки, ВОЗ впервые выпустила рекомендацию применять у отвечающих необходимым критериям групп пациентов стандартизованный короткий режим лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев (10). Впоследствии по результатам фазы I испытания «Стандартизированный режим лечения пациентов с МЛУ-ТБ противотуберкулезными препаратами» (STREAM) после оценки фактических данных и ранжирования преимуществ и недостатков конкретных лекарственных средств в 2018 г. была выпущена пересмотренная рекомендация по применению короткого режима лечения МЛУ-ТБ; этот пересмотр включал в себя рекомендацию по замене инъекционного препарата канамицина (или капреомицина) на амикацин (11). На фоне более масштабной дискуссии о чрезмерных нежелательных реакциях на инъекционные препараты (в особенности это касалось потери слуха), развернутой в результате деятельности групп поддержки пациентов, а также в связи с появлением новых и перепрофилированных пероральных противотуберкулезных препаратов, особую важность приобрела оценка новых фактических данных о применявшихся в программных условиях коротких режимах без инъекционных препаратов, которые позволили бы повысить эффективность и безопасность стандартов лечения пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ.

Благодаря появлению данных о программном применении короткого режима лечения без инъекционных препаратов и с бедаквилином, используемого в ЮАР с 2017 г., ВОЗ получила возможность оценить ответ на следующий вопрос PICO:

Вопрос PICO № 2 (МЛУ/РУ-ТБ, 2019 г.): *Позволяет ли полностью пероральный режим лечения продолжительностью 9–12 месяцев, включающий бедаквилин, безопасно улучшить результаты лечения у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ по сравнению с другими режимами, соответствующими рекомендациям ВОЗ?*

Фактологическая база и анализ фактических данных. По итогам тесного взаимодействия с ключевыми заинтересованными сторонами и НПТ Министерство здравоохранения ЮАР предоставило ВОЗ доступ к программным данным о режимах без инъекционных препаратов, поэтапно вводимых с 2017 г., когда большинство пациентов, отвечавших необходимым критериям, были переведены на короткий режим с заменой инъекционного препарата на бедаквилин (личное сообщение, д-р Norbert Ndjeka, Министерство здравоохранения ЮАР, ноябрь 2019 г.). В августе 2019 г. ВОЗ обратилась с публичным призывом предоставить индивидуальные данные пациентов в отношении использования коротких полностью пероральных режимов продолжительностью 9–12 месяцев (13), но этот призыв не позволил получить никаких дополнительных фактических данных об использовании таких режимов. В итоге обзор фактических данных главным образом был основан на программных данных из ЮАР, зафиксированных в электронном регистре пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (EDRWeb). Для обеспечения сбалансированности предположений и адекватности данных, а также облегчения обобщенного использования выводов (в частности, их применимости к населению в целом) был проведен вторичный сравнительный анализ с использованием ИДП. Как уже упоминалось выше, ИДП представляют собой глобальный массив историй болезни отдельных пациентов, проходивших лечение от МЛУ/РУ-ТБ; по состоянию на ноябрь 2019 г. в этом массиве в общей сложности содержалось 13 273 записи, полученных в рамках 55 исследований или центров в 38 странах мира. Обзор фактических данных был посвящен эффективности стандартизированного короткого режима, в котором инъекционный препарат был заменен на бедаквилин в комбинации с левофлоксацином (или моксифлоксацином), клофазимином и высокодозным изониазидом, этамбутолом, пипразинамидом и этионамидом (или протионамидом). Пациентам, находившимся на этом режиме, не вводились никакие инъекционные препараты, они также не принимали циклосерин, теризидон, парааминосалициловую кислоту, деламанид или линезолид. Согласно клиническому руководству, опубликованному Министерством здравоохранения ЮАР, на момент начала использования данного режима (2016–2017 г.) короткий полностью пероральный режим не

назначался пациентам в следующих случаях: с распространенным поражением и тяжелой формой внелегочного ТБ, с устойчивостью к фторхинолонам и терапией препаратами второго ряда на протяжении более чем 1 месяца в анамнезе либо с результатами ТЛЧ на основе LPA-анализа, показавшими присутствие мутаций в генах *inhAи katG*.

В рамках первичного анализа было проведено сравнение вышеописанного короткого полностью перорального режима со следующими режимами лечения: стандартизированный короткий режим с применением инъекционного препарата; длительный режим с применением по крайней мере одного нового противотуберкулезного препарата, например бедаквилина. Кроме того, было проведено дополнительное сравнение с длительным режимом без использования новых препаратов (на основе рекомендаций ВОЗ, опубликованных в 2016 г.). Данные по длительным полностью пероральным режимам, рекомендованным ВОЗ в 2018 г., были недоступны для анализа и сравнения. На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной с помощью программного обеспечения GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена как очень низкая.

В общей сложности было проанализировано 10 152 истории болезни пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, начавших лечение от ТБ в любой момент с января по июнь 2017 г.²⁷, из которых в первичный анализ²⁸ вошли следующие данные: 891 пациент, находившийся на коротком полностью пероральном режиме, включающем бедаквилин (экспериментальная группа); 987 пациентов, находившихся на коротком режиме с применением инъекционного препарата; 1437 пациентов, находившихся на длительных режимах (2016 г.); 474 пациента, находившихся на длительных режимах с применением как минимум бедаквилина.

Первичный сравнительный анализ программных данных по ЮАР показал, что использование короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ было связано с более высокими показателями успешного лечения (73% у полностью перорального режима против 60% у стандартизированного короткого режима, СОШ между успехом и неудачей/рецидивом = 2,1, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) = 1,1–4,0; СОШ между успехом и смертью пациента = 1,6, 95%-ный ДИ = 1,2–2,1; СОШ между успехом и неудачей/рецидивом/смертью пациента = 1,7, 95%-ный ДИ = 1,3–2,2; СОШ между успехом и всеми неблагоприятными исходами = 1,9, 95%-ный ДИ = 1,6–2,4); кроме того, использование этого режима было связано с более низким показателем потери для последующего наблюдения по сравнению со стандартизированным коротким режимом с применением инъекционного препарата (СОШ между потерей для последующего наблюдения и всеми другими исходами = 0,5, 95%-ный ДИ = 0,4–0,7). Аналогичный эффект от использования короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, наблюдался в подгруппах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов с положительными результатами мазка мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ).

Анализ также показал, что при сравнении короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, и длительного режима без инъекционных препаратов, содержащего бедаквилин²⁹, очевидно не наблюдалось заметных различий между наблюдаемыми результатами. Тем не менее было отмечено, что эксперимент сопровождался относительно скромным положительным эффектом. В частности, СОШ между успехом и неудачей/рецидивом

27 Извлечение данных из системы EDRWeb было ограничено первым полугодием 2017 г., что позволило обеспечить по крайней мере 2 г.да последующего наблюдения за пациентами после завершения лечения.

28 Первичный анализ проводился с использованием данных из системы EDRWeb о пациентах из ЮАР, которые начали лечение в 2017 г. и по которым имелась информация о результатах лечения, а также с использованием данных из базы органов регистрации актов гражданского состояния и статистики для оценки или перекрестной проверки статистики смертности.

29 В рекомендациях, опубликованных ВОЗ в декабре 2018 г., было подчеркнуто, что приоритетными и предпочтительными для большинства пациентов вариантами должны стать режимы с полностью пероральным приемом препаратов, а инъекционные препараты больше не входят в число лекарств, которые следует рассматривать в первую очередь при разработке длительных режимов лечения МЛУ-ТБ (11).

составил 3,9, 95%-ный ДИ = 1,7–9,1; СОШ между успехом и всеми неблагоприятными исходами = 1,6, 95%-ный ДИ = 1,2–2,2; СОШ между успехом и потерей для последующего наблюдения = 0,5, 95%-ный ДИ = 0,4–0,8 (все соотношения в пользу короткого полностью перорального режима). Дальнейший анализ подгрупп, очевидно, показал присутствие последовательных различий в результатах лечения, наблюдаемых при первичном анализе подгрупп, в частности пациентов с положительным результатом мазка на КУБ и ВИЧ-положительных пациентов, получающих АРТ; тем не менее при анализе результатов лечения ВИЧ-отрицательных пациентов различия между короткими и длительными режимами с применением только пероральных препаратов перестали быть существенными (за исключением потери для последующего наблюдения), что свидетельствовало в пользу вмешательства. Дополнительное сравнение также показало эффективность короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, по сравнению с длительными режимами без каких-либо новых препаратов. В данном сравнении короткий полностью пероральный режим продемонстрировал существенно более высокую эффективность для всех результатов лечения и всех подгрупп пациентов.

Указания ГРР. ГРР отметила, что в ходе анализа были подобраны максимально сопоставимые экспериментальные и сравнительные группы. Тем не менее ГРР приняла во внимание возможное не поддающееся измерению искажение, вызванное отсутствием систематического сбора информации о сопутствующих заболеваниях и результатах рентгенографии в системе EDRWeb, а также недостатками методологии, включая потенциальную ошибку отбора. Тем не менее без учета перечисленных выше критериев отбора риск серьезной ошибки отбора был сочтен низким, поскольку данное вмешательство представляло собой полный и исчерпывающий переход к программному подходу в масштабах всей страны.

Затем ГРР обсудила изменения, внесенные в 2018 г. в короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, из которого был исключен этионамид³⁰ и включен линезолид для применения на всей территории страны (50)³¹. Тем не менее среди историй болезни пациентов за 2017 г., предоставленных для целей разработки настоящего руководства, линезолид принимали всего 0,5% пациентов, для которых отсутствовали данные о результатах лечения. Учитывая неполноту данных и невозможность проведения их отдельного анализа в связи с небольшим количеством пациентов, ГРР приняла решение исключить из анализа всех пациентов, принимавших линезолид. В подгруппах, сформированных по признаку применения конкретных комбинаций лекарственных средств, была предпринята попытка дальнейшего анализа чувствительности с тем, чтобы дать ответ на вопрос, улучшит ли результаты лечения добавление к режимам с применением бедаквилина таких препаратов, как линезолид. В источнике данных, использованном для первичного анализа, отсутствовали данные о такой комбинации, поэтому сравнение проводилось между длительными режимами, содержащими и бедаквилин, и линезолид, и длительными режимами, в которых использовались только другие сопутствующие препараты плюс бедаквилин. Результаты этого анализа показали, что режимы, содержащие и бедаквилин, и линезолид, были связаны со значительно более низкими показателями смертности (СОШ = 1,6; 95%-ный ДИ = 1,1–2,3), а также со значительно лучшим соотношением между всеми успешными результатами и всеми неблагоприятными исходами (СОШ = 1,5; 95%-ный ДИ = 1,1–2,0). В связи с неполным и косвенным характером фактических данных ГРР не смогла использовать их и рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшей модификации короткого полностью перорального режима на данном этапе.

В ходе процесса оценки фактических данных члены ГРР дополнительно оценили общую степень уверенности в качестве фактических данных, баланс пользы и вреда короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, а также результаты лечения,

30 Решение об изменении этого режима было принято по результатам национального исследования лекарственной устойчивости к ТБ, проведенного в ЮАР в 2012–2014 г. и опубликованного в 2018 г. Это исследование показало, что 44,7% изолятов *M. tuberculosis* имели устойчивость к этионамиду (95%-ный ДИ = 25,9–63,6%) (49).

31 Линезолид следовало планово включать в режим с самого начала, чтобы поддержать действие бедаквилина на ранних этапах лечения, особенно в случаях с МЛУ/РУ-ТБ, где устойчивость к фторхинолонам была обнаружена позже.

предпочтения и оценки, вопросы справедливости, приемлемости и осуществимости (51, 52). Одна из тем, требующих дальнейшего обсуждения, была связана с потенциальными искажениями и возможностью обобщенного использования выводов. Даже несмотря на то, что искажения удалось уменьшить за счет двойной корректировки отбора подобного по вероятности³², члены ГРР выразили беспокойство в связи с рисками возникновения не поддающихся измерению или остаточных искажений, а также потенциальной ошибки отбора по показаниям. Кроме того, ГРР отметила, что, хотя надлежащим образом собранные и объективные программные данные являются перспективными и могут лучше отражать реальную практику, они, как правило, характеризуются низким качеством фактических данных и обладают серьезными недостатками по сравнению с более надежными данными рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Кроме того, необходимо принимать во внимание, в какой степени эти выводы могут быть применены в иных ситуациях; факторы, которые могут ограничить обобщенное использование выводов исследования в других условиях, включают в себя высокую распространенность ВИЧ, применение АРТ, конкретные штаммы *M. tuberculosis* и модели лекарственной устойчивости, а также качество медицинских услуг в ЮАР, включая стратегии обеспечения приверженности лечению.

В целом ГРР пришла к выводу о том, что степень уверенности в качестве фактических данных об эффективности коротких полностью пероральных режимов является «очень низкой» на фоне рисков возникновения не поддающихся измерению или остаточных искажений, а также потенциальной ошибки отбора. ГРР рассмотрела все интересующие ее результаты без какой-либо градации по приоритетности; в качестве основного показателя эффективности режима рассматривалось соотношение между *успехом* лечения и *неуспехом/ рецидивом/смертью*, в то время как доля *потерянных для последующего наблюдения* пациентов рассматривалась как более показательный результат в контексте осуществимости лечения и приверженности лечению. В качестве основных преимуществ короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, были отмечены снижение токсичности воздействия (по сравнению с инъекционными препаратами), предпочтения пациентов и простота осуществления программы. В отношении обобщенного использования выводов исследования ГРР обсудила вопрос о том, отражает ли генетическое разнообразие штаммов *M. tuberculosis* в ЮАР общемировую картину, и пришла к заключению, что в стране равномерно распределены наиболее распространенные штаммы. Группа также рассмотрела потенциальные взаимодействия в контексте ВИЧ-статуса и воздействия АРТ, но с учетом одинаковых результатов лечения у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов этот фактор был сочтен незначительным. ГРР пришла к выводу о том, что результаты 2-го этапа исследования STREAM – фазы III крупномасштабного межстранового испытания короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, – предоставят дополнительную важную информацию об эффективности и безопасности этого режима, а также повысят степень уверенности в фактических данных.

ГРР подчеркнула, что четко выраженным ограничивающим фактором является отсутствие в системе EDRWeb данных о нежелательных реакциях, так как в ней регистрируется только смерть пациента. Несмотря на то что опросы пациентов и организаций по их защите показали уверенное предпочтение режимов без инъекционных препаратов, ГРР не смогла в полной мере установить все соответствующие нежелательные последствия, хотя количество смертей для коротких и длительных режимов с использованием бедаквилина, очевидно, оказалось эквивалентным, в то время как использование короткого режима способствовало значительному снижению доли пациентов, потерянных для последующего наблюдения. Одной из серьезных проблем является риск развития устойчивости к бедаквилину, который

32 В алгоритме отбора подобного экспериментальные и контрольные группы отбирались по статусу мазка на КУБ, устойчивости к изониазиду, предшествующему лечению, ВИЧ-статусу (применению антиретровирусной терапии), полу и возрасту. В целях дальнейшего сокращения дисбаланса применялся отбор подобного без замещения с использованием радиуса 0,5; для этого было необходимо полное соответствие по ВИЧ-статусу, статусу мазка на КУБ и посева культуры, а также отбор подобного по вероятности по параметрам возраста, пола, устойчивости к изониазиду и предшествующему лечению.

усиливается при применении некорректных режимов лечения или их несоблюдении (именно поэтому необходим тщательный контроль корректности назначения режима лечения и его соблюдения). На первом этапе испытания STREAM была проведена тщательная оценка безопасности стандартизированного короткого режима с использованием инъекционных препаратов, который состоял из тех же препаратов, что и экспериментальный режим (за исключением замены инъекционных препаратов на бедаквилин), и считался аналогичным длительному режиму с точки зрения безопасности (47). Замена инъекционных препаратов на бедаквилин позволяет устранить серьезные угрозы безопасности, связанные с инъекционными препаратами.

ГРР также обсудила данные о потенциальной стоимости и экономической эффективности режима. Моделирование экономической эффективности короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, показало достоверное снижение стоимости по сравнению как с длительным полностью пероральным режимом, так и с коротким режимом с применением инъекционных препаратов. Использование стандартизированных коротких режимов с инъекционными препаратами влекло за собой дополнительные затраты на борьбу с дозозависимыми нежелательными реакциями (например, нефротоксичностью и ототоксичностью), вызванными инъекционными препаратами второго ряда. При использовании короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, возникла необходимость учитывать дополнительные затраты на снятие электрокардиограмм (ЭКГ); однако одновременно с этим снизились затраты, связанные с качественной аудиометрией и регулярной проверкой биомаркеров нефротоксичности. Кроме того, в этом случае удалось добиться улучшения результатов лечения и, что более важно, избежать стойкой инвалидности и снизить экономические потери на фоне восстановления трудоспособности пациентов. Вынесенная на рассмотрение ГРР модель экономической эффективности продемонстрировала, что полностью пероральный режим продолжительностью 9–12 месяцев является одновременно более экономичным и экономически эффективным по сравнению с длительным полностью пероральным режимом или коротким режимом с применением инъекционных препаратов (см. **приложение 2, приложение 4 и приложение 5**). Тем не менее ГРР признала, что внедрение короткого полностью перорального режима не приводит к автоматической и немедленной ликвидации или сокращению затрат. Если рассматривать общую пользу и потенциальный вред, предполагается, что в абсолютном выражении польза от применения короткого полностью перорального режима перевешивает вред для большинства пациентов (то есть такой режим связан с более низким риском смерти).

Еще один рассмотренный вопрос касался различий в восприятии ценности результатов, связанных с использованием короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, для конечных клиентов (в частности, пациентов). Руководствуясь результатами качественного исследования оценок и предпочтений (см. **приложение 2, приложение 3 и приложение 5**), ГРР пришла к выводу о важности предотвращения летального исхода и снижения частоты и тяжести нежелательных реакций, в частности связанных с инъекционными препаратами второго ряда; в особой степени это касается потери слуха, нефротоксичности и негативного воздействия на вестибулярную систему. Качественное исследование оценок, предпочтений и взглядов пациентов, основанное на интервьюировании 16 бывших пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ из разных стран мира с высоким уровнем заболеваемости ТБ, показало, что наиболее приемлемым является режим, не имеющий или имеющий мало физических и психических побочных эффектов, небольшой продолжительности и с применением только пероральных препаратов (именно в таком порядке по предпочтительности); дополнительным преимуществом является небольшое суточное количество принимаемых таблеток.

ГРР не смогла получить данные об осуществимости режимов и использовать их при разработке настоящих рекомендаций; в связи с этим для оценки суждений ГРР о наличии конкретных сомнений в осуществимости использовался коллегиальный механизм принятия решений. Подобные сомнения в основном касались необходимости проведения ТЛЧ для безопасного

назначения короткого полностью перорального режима, включающего бемаквиллин, одновременно с мониторингом устойчивости к бемаквиллину. ГРП подчеркнула особую необходимость укрепить потенциал лабораторий в целях раннего выявления лекарственно-устойчивого ТБ, расширения тестирования лекарственной устойчивости и непрерывного мониторинга возникновения или усиления лекарственной устойчивости.

2.4 Особенности применения в подгруппах

После того как ГРП провела оценку существующих фактических данных и суждений, состоялось обсуждение особенностей применения режима в конкретных подгруппах, результаты которого описаны ниже.

Люди, живущие с ВИЧ. Данные, использованные в оценке, соответствовали условиям высокой распространенности ВИЧ (немногим более 70% в массиве данных). Более 95% ЛЖВ, начавших лечение в полностью пероральном режиме, включающем бемаквиллин, находились на АРТ. Принимая во внимание описанные в анализе результаты лечения, отсутствовали основания полагать, что данный режим будет иметь какие-либо отличия при воздействии на ЛЖВ. Тем не менее, поскольку использованные в оценке данные не включали в себя информацию об изменениях режима лечения в связи с возникновением нежелательных реакций или осложнений в результате лекарственного взаимодействия между различными препаратами, ГРП вновь подчеркнула необходимость обратить внимание на любые потенциальные взаимодействия между лекарственными средствами или взаимоусиливающую токсичность препаратов, которые, возможно, не были зафиксированы. Например, концентрация бемаквиллина может быть снижена в результате приема эвафиренза (их не следует назначать одновременно) или повышена в результате приема усиленных ингибиторов протеазы (что приводит к необходимости усиления бдительности при мониторинге связанных с лекарственными средствами изменений интервала QT) (53–55). Нейропатия, повышение уровня ферментов печени и побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС) могут быть вызваны как препаратами для лечения ВИЧ, так и противотуберкулезными препаратами или их взаимодействием (56).

Дети. Несмотря на то что в ходе анализа была предпринята попытка составить более полное представление об использовании полностью перорального режима, включающего бемаквиллин, среди особых групп населения, ограниченная выборка детей в возрасте до 14 лет в базе данных ($n = 6$) означала невозможность непосредственной оценки результатов для этой группы. Тем не менее, поскольку отдельные компоненты полностью перорального режима, включающего бемаквиллин, уже использовались для лечения детей ранее, экстраполяция результатов была признана обоснованной при условии соблюдения особенностей применения бемаквиллина у детей (11). В более ранних рекомендациях относительно состава *длительных* режимов было указано, что бемаквиллин также можно включать в подобные режимы для пациентов в возрасте 6–17 лет (11); следовательно, полностью пероральный режим, включающий бемаквиллин, может использоваться для лечения *отвечающих необходимым критериям* групп детей в возрасте от 6 лет³³ с учетом указаний относительно конкретных препаратов.

Беременные и кормящие женщины. Экспериментальный режим содержит этионамид, который обычно противопоказан при беременности, поскольку исследования репродукции животных показали нежелательное воздействие на плод; кроме того, не были проведены достаточные и надлежащим образом контролируемые испытания на людях. Несмотря на необходимость получения более убедительных фактических данных о причинах токсичности, связанной с использованием конкретных противотуберкулезных препаратов во время беременности и лактации, возможна разработка индивидуальных длительных режимов

33 На основании результатов РКИ, проводившегося производителем препарата, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США дало разрешение на назначение бемаквиллина детям в возрасте от 5 лет. Однако эти данные еще не прошли проверку ВОЗ.

лечения, позволяющих избежать известных видов токсичности, пока не будут созданы более качественные профили безопасности.

Внелегочный ТБ. Участвовавший в оценке короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, также применялся у пациентов с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ и неосложненным внелегочным ТБ. Фактические данные, позволяющие определить воздействие этого режима на пациентов с распространенным поражением или тяжелыми формами внелегочного ТБ, отсутствовали.

2.5 Практические аспекты

Решения о назначении пациентам с впервые диагностированным ТБ короткого полностью перорального режима, включающего бедаквилин, должны приниматься по итогам обоснованного процесса принятия решений, учитывающего предпочтения пациента и клиническую оценку, а также несколько результатов ТЛЧ, проведенного до начала лечения. Пациенты должны получить информацию о преимуществах и потенциальных недостатках различных режимов, после чего принять обоснованное решение о выборе режима лечения. Необходимо убедиться в том, что предшествующая терапия препаратами второго ряда, используемыми в этом режиме, проводилась на протяжении менее чем 1 месяца. Эти данные могут быть проанализированы параллельно с любыми имеющимися дополнительными результатами ТЛЧ. Исходя из доступных фактических данных, этот режим может рассматриваться как предпочтительный вариант для пациентов с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ (с подтвержденной устойчивостью как минимум к рифампицину), у которых была исключена устойчивость к фторхинолонам, в следующих ситуациях:

- при отсутствии устойчивости к одному из препаратов, используемых в коротком режиме, или подозрения на его неэффективность (кроме устойчивости к изониазиду³⁴);
- при отсутствии приема присутствующих в составе режима препаратов второго ряда в течение более чем 1 месяца (кроме случаев подтвержденной чувствительности к данным препаратам);
- при отсутствии распространенного поражения и тяжелой формы внелегочного ТБ;
- при отсутствии беременности;
- в случае лечения ребенка – при возрасте от 6 лет.

К пациентам, которым может быть показан длительный полностью пероральный режим, разработанный с применением принципов, описанных в **разделе 3** настоящего документа, относятся следующие группы: все пациенты с МЛУ/РУ-ТБ, получавшие терапию противотуберкулезными препаратами второго ряда, включая бедаквилин (в течение >1 месяца); пациенты, у которых не была исключена устойчивость к фторхинолонам; пациенты с распространенным поражением или тяжелой формой внелегочного ТБ.

Одним из критериев исключения всех коротких режимов (с инъекционными или только пероральными препаратами), применявшимся в ЮАР в 2016–2017 г., были одновременные мутации промотора *inhA* и участка *katG*, подтвержденные с использованием LPA. Это означает, что применение режима не исключалось для пациентов с мутациями только *inhA* или только *katG*. В массиве данных, извлеченном из системы EDRWeb и использованном для анализа, у большинства пациентов отсутствовали результаты ТЛЧ на пиразинамид.

Тестирование на лекарственную чувствительность. ТЛЧ является важным практическим аспектом, применение которого необходимо расширять во многих странах, принимая во

34 Определяется мутациями в генах *inhA* или *katG* (но не в обоих) или фенотипическим ТЛЧ. Наличие мутаций как в промоторе *inhA*, так и в *katG* указывает на неэффективность высокодозного изониазида и тиаамидов, в связи с чем не следует использовать короткий режим.

внимание распространение потенциального использования бедаквилина во всех режимах лечения МЛУ/РУ-ТБ и возможное включение новых препаратов в режимы лечения МЛУ-ТБ. Необходимо сопровождать выполнение этих рекомендаций непрерывной работой над расширением доступа к ТЛЧ для всех препаратов, в отношении которых существуют надежные методы тестирования, а также принимать меры по разработке и внедрению ТЛЧ для новых препаратов. Чрезвычайно важна доступность рекомендованного ВОЗ быстрого ТЛЧ, особенно для выявления устойчивости к рифампицину и фторхинолонам перед началом короткого полностью перорального режима лечения МЛУ-ТБ, включающего бедаквилин. Базовое ТЛЧ подтверждает применимость различных вариантов режима для конкретного пациента, поэтому предоставление и расширение услуг ТЛЧ представляет критическую важность для внедрения нового режима. У пациентов с бактериологически подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ³⁵ в качестве исходного теста для выявления устойчивости к фторхинолонам в дополнение к посеву культуры и фенотипическому ТЛЧ может использоваться LPA для препаратов второго ряда (MTBDRs) (33). LPA для препаратов первого ряда (MTBDRplus) позволяет определить присутствие мутаций в промоторе *inhA* или участках *katG*; обе мутации вызывают устойчивость к изониазиду, причем мутация только в гене *inhA* приводит к низкому уровню устойчивости, а мутации только в гене *katG* или в промоторе *inhA* и в *katG* одновременно – к высокому уровню устойчивости. Мутации в промоторе *inhA* также связаны с устойчивостью к этионамиду и протионамиду. Наличие мутаций как в промоторе *inhA*, так и в *katG* указывает на неэффективность высокодозного изониазида и тиаамидов, в связи с чем не следует использовать короткий режим. При отсутствии информации о сочетаниях мутаций у отдельного пациента для принятия решения может оказаться полезной информация о частоте одновременного возникновения обеих мутаций, полученная в результате эпиднадзора за лекарственной устойчивостью в конкретной эпидемиологической ситуации (33). Фенотипическое ТЛЧ к некоторым препаратам, входящим в состав режима (например, этамбутолу и этионамиду), не считается надежным и воспроизводимым методом, поэтому при принятии решений об использовании этого режима его следует применять с осторожностью³⁶.

Поскольку основой режима являются бедаквилин и фторхинолоны, чрезвычайно важно контролировать устойчивость к этим препаратам в ходе лечения в том случае, если конверсии культуры не происходит к началу 6-го месяца терапии. НПТ должны оперативно внедрять ТЛЧ к бедаквилину для контроля за устойчивостью к этому препарату; при наличии возможности настоятельно рекомендуется проводить этот тест в качестве базового. В случае недоступности ТЛЧ в настоящий момент НПТ могут рассмотреть возможность сохранения культуры изолятов для последующего анализа.

В настоящее время во всем мире существуют ограниченные возможности для проведения ТЛЧ к бедаквилину; тем не менее на фоне расширения применения новых препаратов и режимов следует наращивать лабораторный потенциал в этой области. Национальным и референс-лабораториям будет необходимо иметь лекарственные порошки для проведения ТЛЧ, а также данные о распределении минимальной ингибирующей концентрации (МИК) всех линий *M. tuberculosis*, циркулирующих в мире. Сеть супранациональных референс-лабораторий (СРЛ) ВОЗ по ТБ может оказать поддержку национальным референс-лабораториям по ТБ в проведении ТЛЧ с гарантированным качеством. В ходе технической консультации с ВОЗ, состоявшейся

35 Как правило, МЛУ/РУ-ТБ подтверждается быстрыми молекулярными тестами, которые выявляют устойчивость к рифампицину и присутствие *M. tuberculosis*. В текущих рекомендациях ВОЗ указано, что у взрослых с подозрением на МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированный ТБ в качестве исходного диагностического теста вместо традиционной микроскопии, культуральных исследований и ТЛЧ следует использовать тест Xpert MTB/RIF (настоятельная рекомендация, высокое качество фактических данных). У детей с подозрением на МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированный ТБ в качестве исходного диагностического теста вместо традиционной микроскопии, культуральных исследований и ТЛЧ следует использовать тест Xpert MTB/RIF (настоятельная рекомендация, очень низкое качество фактических данных) (24). В недавно опубликованной оперативной информации ВОЗ была вновь подчеркнута высокая точность диагностики и улучшение результатов лечения пациентов при использовании таких быстрых молекулярных диагностических тестов, как Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra и TrueNat (31).

36 Перечень мутаций, с высокой степенью вероятности подтверждающих лекарственную устойчивость, см. в руководстве ВОЗ по использованию технологий секвенирования нового поколения (ВОЗ, 2018 г.) (57).

в 2017 г., были установлены критические концентрации для тестирования чувствительности к фторхинолонам, бедаквилину, деламаниду, клофазимину и линезолиду (58).

При **выборе фторхинолонов** можно принимать во внимание доступные для анализа фактические данные по ЮАР, где 83% пациентов из проанализированного массива данных получали левофлоксацин, а остальные – моксифлоксацин в стандартной дозе. Как левофлоксацин, так и моксифлоксацин показали схожую эффективность при лечении лекарственно-устойчивого ТБ. Выбор между левофлоксацином и моксифлоксацином был обусловлен потенциальным риском кумулятивной кардиотоксичности при использовании моксифлоксацина в коротком режиме с применением инъекционных препаратов и левофлоксацина – в коротком полностью пероральном режиме. Левофлоксацин зачастую выбирают в связи с несколько более высоким риском кардиотоксичности моксифлоксацина; в то же время применение левофлоксацина связано с риском возникновения нарушений опорно-двигательного аппарата у детей. В связи с этим вне зависимости от выбора фторхинолона НПТ необходимо осуществлять активный мониторинг безопасности противотуберкулезных лекарственных средств (аМБЛ) у всех пациентов, проходящих лечение от лекарственно-устойчивого ТБ (59, 60).

Оценка степени тяжести ТБ. Для того чтобы определить варианты режима лечения, в дополнение к результатам ТЛЧ и другим вышеупомянутым факторам важно знать степень тяжести ТБ. В настоящем документе обширный ТБ определяется наличием двусторонних полостей распада или обширных повреждений паренхиматозных повреждений, выявляемых при рентгенографии грудной клетки. У детей в возрасте до 15 лет тяжесть заболевания обычно определяется наличием полостей распада или двустороннего поражения легких на рентгенографии грудной клетки. Это обстоятельство подчеркивает важность рентгенографии грудной клетки в составе клинического обследования пациента для постановки диагноза наряду с обычным взаимодействием между пациентом и врачом.

Продолжительность режима. Полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, состоит из интенсивного этапа продолжительностью 4 месяца, который может быть продлен до 6 месяцев, и поддерживающего этапа продолжительностью 5 месяцев, в общей сложности составляющих режим продолжительностью 9–11 месяцев. В проанализированном массиве данных EDRWeb использование бедаквилина было ограничено указанным в инструкции сроком в 6 месяцев.

Использование линезолида. При составлении данной рекомендации использовались фактические данные оценки режима, составленного на базе бедаквилина, левофлоксацина или моксифлоксацина, этионамида, этамбутола, высокодозного изониазида, клофазимина и пипразинамида. В 2018 г. ЮАР перешла на полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, который был модифицирован путем замены приема этионамида на прием линезолида в течение 2 месяцев.

Вторичный анализ показал, что с точки зрения доли летальных и неуспешных исходов короткий режим с применением бедаквилина был сопоставим с длительным полностью пероральным режимом, включая как бедаквилин, так и линезолид; при этом, по-видимому, короткий режим был связан со значительно меньшей долей потерянных для последующего наблюдения пациентов. Дальнейший анализ чувствительности (хотя в нем проводилось сравнение между длительными режимами с применением бедаквилина и линезолида и длительными режимами с применением только бедаквилина) показал, что добавление линезолида к режимам с применением бедаквилина в целом улучшает результаты лечения. Тем не менее ГРП пришла к заключению о невозможности составить в настоящий момент какие-либо общие выводы в связи с отсутствием непосредственных данных по коротким режимам.

Дотехпорпока в распоряжение ВОЗ не поступят новые фактические данные, в рекомендованный к использованию короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, не входит линезолид. В ситуациях с весьма вероятной или подтвержденной устойчивостью

к этионамиду, этамбутолу, пипразинамиду, клофазимину и высокодозному изониазиду в режим могут быть внесены дальнейшие изменения за счет использования приоритетной группы пероральных препаратов второго ряда; тем не менее эффективность, безопасность и переносимость коротких режимов с дополнительными изменениями пока неизвестны и должны пройти оценку в условиях операционного анализа.

2.6 Мониторинг и оценка

В процессе лечения пациенты с МЛУ-ТБ, находящиеся на коротком режиме, должны проходить мониторинг согласно графикам соответствующих клинических и лабораторных тестов, которые были успешно применены в предыдущих полевых исследованиях коротких режимов, а также в программных условиях в ЮАР.

ГРП подчеркнула необходимость укрепления и расширения доступа к ТЛЧ, а также мониторинга и эпиднадзора за возникновением новой лекарственной устойчивости, в том числе к бедаквилину и всем препаратам второго ряда, присутствующим в коротком режиме, для которых существуют надежные методы ТЛЧ. Отсутствие этих мероприятий не должно приводить к задержкам при внедрении короткого режима; тем не менее в процессе расширения применения короткого режима, а также использования бедаквилина в составе длительных режимов мониторинг и эпиднадзор будут приобретать все большую важность. Обнаруженные методом MDRTBs/ мутации, вызывающие устойчивость к фторхинолонам, следует рассматривать как противопоказание для назначения короткого режима.

Наряду с контролем результатов лечения для обеспечения принятия надлежащих мер, оперативного реагирования на нежелательные реакции и приемлемого уровня мониторинга должен применяться механизм аМБЛ ВОЗ. Дополнительная информация об аМБЛ содержится в соответствующем разделе практического справочника.

При наличии возможности важно также вести мониторинг пациентов на предмет рецидивов после завершения лечения. Несмотря на то что в ЮАР подобный плановый мониторинг не осуществлялся в программных условиях, данные, использовавшиеся для ответа на этот вопрос PICO, были датированы 2017 г., а в 2019 г. данные EDRWeb были проанализированы повторно, что позволило выявить случаи рецидивов ТБ. Таким образом удалось получить сведения о некоторых исходах, имевших место после завершения лечения, хотя, как правило, последующее наблюдение после окончания терапии не проводилось. В ЮАР из 653 пациентов, находившихся на коротком полностью пероральном режиме, включающем бедаквилин, суммарное количество неуспешных исходов и рецидивов составило 22 человека (3,4%). Несмотря на то что данные клинического испытания STREAM не использовались при подготовке ответа на этот вопрос PICO, промежуточные результаты исследования показали, что рецидив произошел у 3,3% участников контрольной группы. Этот показатель оказался выше зафиксированного по итогам обсервационных исследований, однако в окончательных результатах исследования STREAM не был продемонстрирован статистически значимый более высокий показатель реверсии культуры, рецидива или отсутствия конверсии культуры у пациентов, находившихся на коротком режиме.

График контроля бактериологического ответа в ЮАР включал в себя ежемесячную микроскопию мазка и посев культуры. Таким образом контроль ответа на лечение следует проводить с помощью ежемесячной микроскопии мазка мокроты и посева культуры (в идеальном варианте эти анализы должны проводиться через одинаковые промежутки времени). Такая частота соответствует графику контроля бактериологического ответа, рекомендованному для длительных режимов (**раздел 5**).

Раздел 3. Длительные режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза

Распределение по группам препаратов, рекомендуемых для применения в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, подробно описано в таблице 3.1, но для лучшего понимания эти группы кратко перечислены ниже:

- группа А = левофлоксацин или моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид;
- группа В = клоfazимин и циклосерин или теризидон;
- группа С = этамбутол, деламанид, пипразинамид, имипенем-циластатин или меропенем, амикацин (или стрептомицин), этионамид или протионамид и парааминосалициловая кислота.

3.1 Рекомендации

№	Рекомендация
3.1	<p>Для пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительном режиме лечения, необходимо включить в него все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами в случае прекращения приема бедаквилина. Если для лечения используются только один или два препарата группы А, то в режим необходимо включить оба препарата группы В. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С.</p> <p><i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i></p>
3.2	<p>Канамицин и капреомицин не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.</p> <p><i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i></p>
3.3	<p>Левофлоксацин или моксифлоксацин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.</p> <p><i>(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i></p>
3.4	<p>Бедаквилин необходимо включать в длительные режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ) у пациентов в возрасте от 18 лет.</p> <p><i>(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i></p> <p>Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет.</p> <p><i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i></p>

№	Рекомендация
3.5	Линезолид необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. <i>(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>
3.6	Клофазимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>
3.7	Этамбутол можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>
3.8	Деламанид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 3 лет. <i>(Условная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>
3.9	Пиразинамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>
3.10	Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)³⁷</i>
3.11	Амикацин можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет в случае подтверждения чувствительности к нему и принятия адекватных мер по отслеживанию нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином в тех же дозировках. <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>
3.12	Этионамид или протионамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов. <i>(Условная рекомендация против применения, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>
3.13	Парааминосалициловую кислоту можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов. <i>(Условная рекомендация против использования, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>
3.14	Клавулановую кислоту не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. <i>(Настоятельная рекомендация против использования, низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>

³⁷ Имипенем-циластатин и меропенем применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин-клавулановая кислота не считается дополнительным эффективным противотуберкулезным препаратом и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.

№	Рекомендация
3.15	<p>Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая общая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.</p> <p><i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i></p>
3.16	<p>Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая продолжительность лечения после достижения конверсии культуры составляет 15–17 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.</p> <p><i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i></p>
3.17	<p>Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ с использованием амикацина или стрептомицина, предлагается интенсивная фаза продолжительностью 6–7 месяцев; ее длительность может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.</p> <p><i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i></p>

3.2 Обоснование и фактические данные

Данный раздел относится к рекомендациям, посвященным более длительным режимам лечения МЛУ-ТБ, чем 9- или 12-месячный короткий режим лечения МЛУ-ТБ, описанный в разделе 2. Рекомендации, приведенные в данном разделе, относятся к вопросам в формате PICO, сформулированным в 2018 и 2019 г.. В 2018 г. были сформулированы следующие вопросы.

Вопрос PICO № 3 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.): *Какие отдельные препараты с большей вероятностью улучшат результаты у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при использовании в составе длительного режима, соответствующего рекомендациям ВОЗ³⁸?*

Вопрос PICO № 4 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.): *Можно ли безопасно улучшить результат лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с рекомендациями ВОЗ, используя меньше или больше пяти эффективных препаратов на интенсивном этапе?*

Вопрос PICO № 5 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.): *Можно ли безопасно улучшить результат лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с рекомендациями ВОЗ, используя интенсивный этап продолжительностью меньше или больше 8 месяцев?*

Вопрос PICO № 6 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.): *Можно ли безопасно улучшить результат лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с рекомендациями ВОЗ, используя режим продолжительностью меньше или больше 20 месяцев?*

Вопрос PICO № 7 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.): *Какая минимальная продолжительность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме, составленном в соответствии с рекомендациями ВОЗ, после конверсии культуры с максимальной вероятностью приведет к лучшим результатам лечения?*

38 Принимая во внимание, что прямое сравнение препаратов для лечения МЛУ-ТБ в различных дозировках проводилось в небольшом количестве испытаний или иных исследований, маловероятно, что указания по коррекции дозировок будут зависеть от результатов систематического анализа.

Для обновления 2020 г. ГРР рассмотрела два следующих вопроса PICO по данной теме:

Вопрос PICO № 8 (МЛУ/РУ-ТБ, 2019 г.): *Позволяет ли режим лечения, содержащий бедаквилин на протяжении более чем 6 месяцев, безопасно улучшить результаты лечения у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ по сравнению с применением бедаквилина в течение менее чем 6 месяцев в составе длительного режима, по остальным параметрам соответствующего рекомендациям ВОЗ?*

Вопрос PICO № 9 (МЛУ/РУ-ТБ, 2019 г.): *Позволяет ли одновременное применение бедаквилина и деламанида безопасно улучшить результаты лечения у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ по сравнению с другими вариантами режима лечения, по остальным параметрам соответствующего рекомендациям ВОЗ?*

Рекомендации по разработке длительных режимов лечения МЛУ-ТБ издавались ВОЗ на протяжении ряда лет и применялись во многих странах мира (1, 7, 10, 11). Рекомендации, приведенные в данном разделе, охватывают все формы МЛУ/РУ-ТБ и включают в себя лечение пациентов с чувствительными к изониазиду штаммами ТБ, с дополнительной устойчивостью к изониазиду (т. е. с МЛУ-ТБ) или с устойчивостью к другим препаратам первого ряда (полнорезистентностью) или второго ряда. ВОЗ рекомендует применять режим лечения МЛУ-ТБ у всех пациентов с ТБ (будь то дети или взрослые), у которых будет диагностирован устойчивый к рифампицину штамм (11). Для дальнейшего усиления эффективности режима может быть рассмотрено добавление к нему высоких доз изониазида и/или этамбутола.

Вероятность успеха длительных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ зависит от факторов на уровне пациента и штамма (включая тяжесть заболевания, спектр устойчивости и сопутствующие патологии), а также от доступности медицинской помощи (например, режимов с достаточным количеством эффективных препаратов, лекарственных препаратов высокого качества, борьбы с нежелательными реакциями и поддержки пациентов). Известно, что длительные режимы лечения с достаточным количеством эффективных препаратов повышают вероятность выздоровления и снижают риск смерти у взрослых и детей (61–64). Состав длительных режимов определяется выбором препаратов, признанных эффективными для конкретного пациента, а также необходимостью комбинирования достаточного количества лекарственных средств, позволяющих максимально увеличить вероятность безрецидивного лечения без повышения токсичности. Режимы могут иметь стандартизованный (фиксированный) состав или быть индивидуально адаптированными к потребностям пациента. Продолжительность длительных режимов обычно составляет 18–20 месяцев и более; в настоящем документе приведены рекомендации по продолжительности таких режимов, обновленные по сравнению с руководством ВОЗ от 2011 г. (7). В целом по состоянию на 2018 г. большинству пациентов предлагалось лечение общей продолжительностью 18–20 месяцев и 15–17 месяцев после конверсии культуры; длительность этого срока менялась в зависимости от ответа пациентов на терапию.

Фактологическая база и анализ фактических данных. Перед началом дискуссии в ГРР ВОЗ обратилась с публичным призывом предоставить индивидуальные данные о пациентах с МЛУ/РУ-ТБ, а также о результатах их лечения (65). Метаанализ ИДП взрослых и детей, находившихся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, позволяет изучить полезную информацию о корреляции результатов лечения, в том числе с составом режима (61–63). Фактологическая база эффективности многих препаратов, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ, основывается на метаанализе ИДП. В свою очередь метаанализ ИДП в значительной степени опирается на наблюдательные исследования, лишь немногие из которых проводились в рандомизированных контролируемых условиях (66); таким образом общая степень уверенности в фактических данных зачастую оценивается как низкая или очень низкая. Ниже кратко описаны источники данных, использовавшиеся ГРР для поиска ответов на приведенные в этом разделе вопросы в формате PICO.

Вопрос PICO № 3 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) (выбор индивидуальных препаратов). Прежде всего для анализа успешных и неуспешных результатов лечения, рецидивов и летальных исходов

при применении отдельных лекарственных средств в длительных режимах был использован метаанализ ИДП за 2018 г., в который вошли данные по 13 104 случаям, полученные в рамках 53 исследований, проведенных в 40 странах. ИДП за 2018 г. содержат новые массивы данных по нескольким странам за последние годы, в том числе большой массив данных по ЮАР, многие пациенты в которой находились на режимах лечения, содержащих бедаквилин. Во-вторых, для анализа нежелательных реакций, приведших к полному прекращению приема отдельных препаратов в длительных режимах, было использовано подмножество ИДП, содержащее 5450 записей, полученных в рамках 17 исследований, и дополненное информацией из 10 других исследований, в которых сообщалось только о нежелательных реакциях для бедаквилина ($n = 130$), линезолида ($n = 508$) или карбапенемов ($n = 139$).

Помимо этих данных, ГРР провела оценку неопубликованных результатов фазы III клинического испытания № 213 по деламаниду (67, 68), а также данных о безопасности и фармакологическом воздействии из неопубликованных педиатрических исследований по бедаквилину (фаза II испытания TMC207-C211 и фазы I/II испытания IMPAACT P1108) и деламаниду (фаза I испытания 242-12-245, фаза I испытания 242-12-232, фаза II испытания 242-07-204, фаза II испытания 242-12-233) (см. приложение 5). Помимо этого, ГРР провела поиск литературы об исследованиях, в которых сообщалось о результатах лечения пациентов препаратами, отличными от включенных в руководство 2016 г. (например, перхлорозоном, гамма-интерфероном и сутезолидом).

Вопрос PICO № 4 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) (вероятное количество эффективных препаратов).

Для анализа успешных и неуспешных результатов лечения, рецидивов и летальных исходов с точки зрения оптимального количества препаратов в составе длительных режимов были получены данные из подмножества, содержащего информацию о 8957 пациентах, полученную в рамках 47 исследований. Эти исследования были включены в ИДП, использовавшиеся для ответа на вопрос PICO № 2 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) выше. Из этого количества по 3570 пациентам (16 исследований) имелась информация о датах начала и окончания приема отдельных лекарственных средств, в отношении которых проводилось ТЛЧ, а по 5387 пациентам (31 исследование) имелась информация об отдельных препаратах, использованных на интенсивном и поддерживающем этапах лечения, а также результаты ТЛЧ. Поскольку данный вопрос был в основном посвящен количеству препаратов на интенсивном этапе, из анализа были исключены пациенты ($n = 476$), которые не получали инъекционный препарат или у которых не был определен начальный интенсивный этап лечения. Также из анализа были исключены пациенты ($n = 346$), которые были признаны «излечившимися» или «завершившими лечение», но при этом проходили лечение менее 18 месяцев (минимальная продолжительность для длительных режимов, рекомендованная ВОЗ ранее). В тех случаях, когда результаты ТЛЧ были доступны, препарат считался эффективным, если результаты показывали чувствительность к нему, и неэффективным – если они показывали устойчивость. При отсутствии результатов ТЛЧ ситуация могла развиваться двумя способами. Во-первых, если распространенность устойчивости к данному препарату составляла менее 10% в конкретной популяции (т. е. если исследование проводилось в рамках одной страны, то за популяцию принималось население этой страны или места проведения исследования, а в случае недоступности локальных данных – обобщенная популяция пациентов во всех местах проведения исследования), то препарат признавался эффективным. Подобная методика относилась к следующим препаратам: циклосерин или теризидон, линезолид, клофазимин, бедаквилин, карбапенемы и деламанид. Во-вторых, если процент устойчивости к данному препарату был равен или превышал 10% в конкретной популяции (если исследование проводилось в рамках одной страны, то за популяцию принималось население этой страны или места проведения исследования, а в случае недоступности локальных данных – обобщенная популяция пациентов во всех местах проведения исследования), то при отсутствии результатов ТЛЧ для определения эффективности использовались условно исчисленные результаты ТЛЧ. Если условно исчисленный результат ТЛЧ показывал чувствительность, то препарат считался эффективным; если он показывал устойчивость – то неэффективным. Подобная методика относилась

к следующим препаратам: пиразинамид, этамбутол, инъекционные препараты второго ряда, фторхинолоны, парааминосалициловая кислота, этионамид или протионамид. В расчет количества препаратов с возможной эффективностью (независимо от любых доступных результатов ТЛЧ) не были включены следующие лекарственные средства: изониазид (включая высокодозный изониазид), рифампицин, рифабутин, тиаоацетазон, амоксициллин-клавуланат и макролидные антибиотики.

Подмножества основных метаанализов ИДП за 2018 г., содержащие в целом данные о 13104 пациентах, полученные в рамках 53 исследований в 40 странах, были проанализированы на предмет риска неуспешного лечения и рецидивов (в сравнении с успешным результатом лечения), связанного с различной продолжительностью лечения, приведенной в трех вышеизложенных рекомендациях по продолжительности лечения (см. таблицы GRADE в приложениях **3** и **4** и план анализа в **приложении 6**). Группа пациентов, проходивших последующее наблюдение в связи с риском рецидива, у которых в итоге возник рецидив, оказалась сравнительно небольшой. Ниже рассмотрены три подмножества ИДП для вопросов PICO № 4, 5 и 6.

Анализ вопроса PICO № 5 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) (различная продолжительность интенсивного этапа). Для первичного анализа использовалась подгруппа записей о 3750 пациентах, составленных в рамках 42 обсервационных исследований. 2720 пациентов из подгруппы проходили лечение от МЛУ-ТБ в индивидуальном режиме, а 1030 – в соответствии со стандартизованным режимом лечения МЛУ-ТБ. Из 13 104 записей, содержащихся в основных ИПД, 9354 были исключены по следующим причинам: потеряны для последующего наблюдения: $n = 2261$; умерли: $n = 2043$; не получали инъекционный препарат: $n = 1094$; отсутствует информация о продолжительности применения инъекционного препарата: $n = 2341$; количество эффективных препаратов составило менее пяти или менее четырех плюс пиразинамид: $n = 1450$; продолжительность применения инъекционных препаратов составила более 20 месяцев: $n = 165$.

Фактические данные для первичного анализа ответа на вопрос PICO № 6 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) (продолжительность режима) были получены из подмножества данных о 6356 пациентах (51 обсервационное исследование). Из этих 6356 пациентов 5352 проходили лечение от МЛУ-ТБ в индивидуальном режиме, а 1004 – в соответствии со стандартизованным режимом лечения МЛУ-ТБ. Из 13 104 записей, содержащихся в основных ИПД, 6748 были исключены по следующим причинам: потеряны для последующего наблюдения: $n = 2261$; умерли: $n = 2043$; отсутствует информация о продолжительности лечения: $n = 230$; количество эффективных препаратов составило менее пяти или менее четырех плюс пиразинамид: $n = 2072$; продолжительность лечения составила менее 6 месяцев: $n = 52$; продолжительность лечения составила 36 месяцев или более: $n = 90$.

Данные для анализа ответа на вопрос PICO № 7 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) (продолжительность лечения после конверсии культуры) были получены из подмножества данных о 4175 пациентах (39 обсервационных исследований). Из 4175 пациентов все, кроме троих, находились на индивидуальных режимах. Из основного массива данных были исключены 8929 записей по следующим причинам: потеряны для последующего наблюдения: $n = 2261$; умерли: $n = 2043$; отсутствует информация о продолжительности лечения: $n = 230$; отсутствует информация о посеве: $n = 1945$; отрицательный результат базового посева: $n = 754$; у пациента не произошла конверсия культуры: $n = 426$; количество эффективных препаратов составило менее пяти или менее четырех плюс пиразинамид: $n = 1215$; продолжительность лечения составила менее 6 месяцев: $n = 4$; продолжительность лечения составила 36 месяцев и более: $n = 49$; конверсия культуры произошла после окончания лечения: $n = 2$.

Вопрос PICO № 8 (МЛУ/РУ-ТБ, 2019 г.) (применение бедаквила на протяжении более чем 6 месяцев). Для анализа успешных и неуспешных результатов лечения, рецидивов и летальных исходов при использовании бедаквила на протяжении более чем 6 месяцев были использованы данные обсервационных исследований проекта по ликвидации ТБ

(EndTB); общий массив данных содержал информацию о 1094 пациентах из 13 стран (69)³⁹. Для получения ответа на этот вопрос были проанализированы данные пациентов из когорты обсервационного исследования EndTB, которые принимали бедаквилин на протяжении как минимум 6 месяцев, начали принимать бедаквилин в течение первого месяца после начала эпизода лечения, не принимали деламаид одновременно с бедаквилином (предмет вопроса PICO № 8), а также данные успешных излеченных пациентов, общая продолжительность лечения которых составляла не менее 17,5 месяца. В общей сложности этим критериям соответствовали 515 пациентов. В экспериментальную группу вошли 242 пациента, принимавших бедаквилин в общей сложности более 203 суток⁴⁰. Их сравнивали с 273 пациентами, принимавшими бедаквилин на протяжении в общей сложности от 168 до 203 суток. Дополнительные источники данных, рассмотренные ГРР, включали в себя когорту из 112 пациентов из Беларуси, получавших бедаквилин (для двух пациентов была указана неверная информация о лечении, в связи с чем они были исключены из анализа), и когорту из 123 пациентов клиники организации «Врачи без границ» в Узбекистане, получавших бедаквилин (один пациент был исключен из анализа в связи с указанием неверной информации о лечении). Из 232 пациентов, соответствующих условиям анализа, 65 человек принимали бедаквилин в течение более чем 203 суток, а 72 человека – в течение 168–203 суток. Для первичного анализа использовались только данные обсервационного исследования endTB.

Вопрос PICO № 9 (МЛУ/РУ-ТБ, 2019 г.) (совместное применение бедаквилина и деламаида).

Для анализа успешных и неуспешных результатов лечения, рецидивов и летальных исходов при одновременном применении бедаквилина и деламаида были взяты данные для той же когорты пациентов, полученные в рамках обсервационного исследования endTB, которые использовались для получения ответа на вопрос PICO № 7. Однако лишь 92 пациента из этого массива данных получали оба препарата одновременно в течение какого-либо периода времени, а количество пациентов, начавших принимать бедаквилин и деламаид одновременно в течение первого месяца лечения, оказалось еще меньше ($n = 35$). Еще три пациента принимали бедаквилин и деламаид одновременно по состоянию на конец первого месяца лечения, что позволило довести общее количество пациентов до 38. Остальные 57 пациентов начали принимать два этих препарата с интервалом более 30 суток и поэтому не были включены в исследование. Дополнительные источники данных включали в себя когорту из 100 пациентов, принимавших бедаквилин в рамках проекта, реализованного при поддержке MSF в Мумбаи, Индия. 86 человек из этой когорты в той или иной форме получали бедаквилин и деламаид одновременно в ходе терапии; 62 человека из этих 86 начали принимать оба препарата с разрывом не более 30 суток, и 46 человек из этих 62 начали принимать оба препарата в течение первого месяца курса лечения. Таким образом, в общей сложности в экспериментальную группу вошли 84 пациента – 38 из когорты обсервационного исследования endTB и 46 из массива данных по Мумбаи. В связи с ограниченностью доступных данных в качестве источников данных по сравнительным группам было использовано обсервационное исследование endTB и массивы данных по Беларуси, Мумбаи и Узбекистану. Количество пациентов с доступными ИДП оказалось недостаточным для проведения полноценного анализа ($n = 4$ пациента, принимавших бедаквилин и деламаид одновременно). В первичную сравнительную группу входил 401 пациент ($n = 302$ из обсервационного исследования endTB, $n = 82$ из массива данных по Беларуси, $n = 17$ из массива данных по Узбекистану и $n = 0$ из массива данных по Мумбаи). Эти пациенты начали принимать бедаквилин в течение первого месяца лечения и принимали его на протяжении не более чем 6 месяцев. Вторичная сравнительная группа была сформирована из участников обсервационного исследования endTB и включала в себя 102 пациента, начавших принимать деламаид в течение первого месяца лечения, но не принимавших его в течение длительного периода

39 Армения, Бангладеш, Беларусь, Грузия, Индонезия, Казахстан, Кения, Корейская Народно-Демократическая Республика, Лесото, Мьянма, Пакистан, Перу и Эфиопия.

40 В качестве периода отсечки был выбран срок в 203 дня, поскольку у всех пациентов в обсервационном исследовании endTB интермодальное остаточное действие бедаквилина составляло 203 дня. Необходимо отметить, что период отсечки составлял не ровно 6 месяцев, а 203 дня.

времени. В массивах данных по Беларуси, Мумбаи и Узбекистану отсутствовали пациенты, принимавшие деламаид в течение такого периода времени. Медианная продолжительность одновременного приема бедаквилина и деламаида среди 84 пациентов в экспериментальной группе составила 18,5 месяца (ИР = 9 месяцев; 21 месяц).

Дополнительные представленные данные включали в себя сведения о безопасности из клинического испытания DELIBERATE (DELamanId Bedaquiline for ResistAnt Tuberculosis – «Использование деламаида и бедаквилина для лечения устойчивого туберкулеза») (группа клинических испытаний по СПИДу, испытание A5343). Клиническое испытание DELIBERATE представляет собой рандомизированное открытое испытание фармакокинетики и безопасности в трех группах, проводившееся в экспериментальных учреждениях в ЮАР и Перу. Для участия в нем были отобраны пациенты в возрасте от 18 лет с легочным МЛУ-ТБ (или монорезистентностью к рифампицину) и исходным скорректированным интервалом QT, рассчитанным по формуле Фредерика (QTcF), равным менее 450 мс, которые проходили лечение от МЛУ-ТБ, но без клофазимина и с заменой моксифлоксацина на левофлоксацин. Помимо режима лечения МЛУ-ТБ с вышеописанными условиями, режимы, использовавшиеся для трех групп исследования, включали в себя: добавление 400 мг бедаквилина один раз в сутки в течение 2 недель, затем 200 мг три раза в неделю в течение 22 недель; добавление 100 мг деламаида два раза в сутки в течение 24 недель; добавление бедаквилина и деламаида одновременно. Основная цель исследования состояла в том, чтобы сравнить среднее изменение QTcF от исходного уровня (среднее значение за недели 8–24) при совместном применении бедаквилина и деламаида и среднее изменение, наблюдаемое при применении каждого препарата отдельно.

В дополнение к данным, проанализированным в целях ответа на вопросы PICO №№ 8 и 9, ГРР получила и проанализировала данные исследования по применению бедаквилина во время беременности, проведенного в ЮАР. Это наблюдательное когортное исследование включало в себя информацию по 108 беременным женщинам с рифампицин-устойчивым ТБ (РУ-ТБ), которые проходили лечение в одном и том же лечебно-диагностическом центре по МЛУ/РУ-ТБ в ЮАР в период с января 2013 г. по декабрь 2017 г. 58 женщин получали бедаквилин в составе режима лечения МЛУ/РУ-ТБ; их сравнивали с 50 женщинами, режим лечения которых не включал бедаквилин. Женщины, участвовавшие в этом исследовании, родили 109 живых младенцев, 49 из которых подвергались, а 60 – не подвергались воздействию бедаквилина во внутриутробном периоде. Для документирования состояния здоровья младенцев клинический осмотр проводился в 2, 6 и 12 месяцев после рождения. Основная цель исследования заключалась в документировании результатов лечения и беременности, а также состояния здоровья младенцев, рожденных женщинами, которые в течение беременности получали лечение от РУ-ТБ противотуберкулезными препаратами второго ряда.

При анализе фактических данных и составлении рекомендаций ГРР учитывала необходимость включения в руководство важных подгрупп, недостаточно полно представленных в метаанализе ИДП за 2018 г., в особенности детей. В случае недоступности данных о детях на детей экстраполировались данные взрослых пациентов. Наиболее качественные из имеющихся данных были использованы для разработки рекомендаций в отношении режима, имеющего высокие показатели безрецидивного выздоровления и снижающего вероятность летального исхода и приобретения дополнительной устойчивости при минимальном вредном воздействии. ГРР было известно о метаанализе ИДП с 975 клинически диагностированными или бактериологически подтвержденными случаями легочного или внелегочного МЛУ-ТБ у детей, которые были использованы для рекомендаций по лечению 2016 г. (62). Из этого анализа были исключены дети с ШЛУ-ТБ ($n = 36$), поскольку режимы их лечения оказалось невозможно сравнить с режимами лечения других пациентов с МЛУ-ТБ, а количество этих случаев было слишком низким для отдельного анализа. При формировании этого массива данных в него не были включены РКИ (или об их проведении не было известно), а общая степень уверенности в предполагаемом эффекте, основанная на этих данных, была сочтена очень низкой. Тем не менее в июле 2019 г. предварительные данные исследования DELIBERATE

были предоставлены ГРП для составления ответа на часть вопроса PICO № 9; общая степень уверенности в предполагаемом эффекте, основанная на этом исследовании, была сочтена низкой.

3.3 Замечания

Отвечая на вопрос PICO № 3 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.), ГРП оценивала индивидуальное влияние на результаты лечения пациентов препаратов, используемых в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, опираясь в первую очередь на оценку эффективности из метаанализа ИДП за 2018 г. и клиническое испытание № 213 (деламанид) (см. соответствующие сводки данных по каждому препарату и механизмы принятия решений на основании фактических данных по методике GRADE в приложении 3 и **приложении 4**). После тщательной оценки соотношения пользы и вреда для каждого препарата были вынесены рекомендации, разделенные на три группы (см. **таблицы 3.1, 3.2 и 3.3**).

- **Группа А:** фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид сочтены высокоэффективными и настоятельно рекомендуются для включения во все режимы при отсутствии противопоказаний.
- **Группа В:** клоfazимин и циклосерин или теризидон условно рекомендованы в качестве препаратов второго выбора.
- **Группа С:** в нее входят все прочие препараты, которые могут использоваться в том случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп А и В. Препараты в группе С отсортированы по стандартно ожидаемому от каждого из них относительно балансу пользы и вреда.

К другим лекарственным средствам, не включенным в группы А–С, относятся:

- **канамицин и капреомицин** – препараты, которые приводили к худшим результатам и поэтому больше не рекомендуются для использования в режимах лечения МЛУ-ТБ;
- **гатифлоксацин, высокодозный изониазид и тиацетазон** – гатифлоксацин и высокодозный изониазид применялись у очень небольшого количества пациентов, а тиацетазон не применялся вообще. Гатифлоксацин в настоящее время недоступен в виде препаратов с подтвержденным качеством после того, как подозрения на дисгликемию привели к его отзыву с рынка. Тиацетазон вряд ли будет использоваться в современных длительных режимах; в настоящее время он недоступен в виде препаратов с подтвержденным качеством. Высокодозный изониазид может использоваться для лечения пациентов с подтвержденной чувствительностью к изониазиду (см. раздел 3.4).
- **клавулановая кислота** – этот препарат необходимо включать в режим лечения МЛУ/РУ-ТБ только в качестве дополнения к карбапенемам (имипенем-циластатину и меропенему). При назначении в этом режиме ее необходимо принимать с каждой дозой карбапенема и не следует рассматривать как дополнительный эффективный противотуберкулезный препарат.

Вынесение рекомендаций в отношении перхлорона, гамма-интерферона или сутезолида оказалось невозможным ввиду отсутствия в соответствующих исследованиях данных об итоговых результатах лечения пациентов.

В отношении применения бедаквилина у пациентов младше 18 лет, исходя из возможности экстраполирования профиля «воздействие – реакция» (эффективность) со взрослых на детей, ГРП пришла к выводу о том, что дозы, оценка воздействия которых на детей и подростков проводилась в двух исследованиях (фаза II исследования ТМС207-С211 и фазы I/II исследования IMPAACT P1108; см. приложение 5), очевидно, не сопровождаются воздействиями, которые повысили бы риск неудачного исхода лечения у пациентов в возрасте 6–17 лет. Согласно имеющимся данным, риски для детей в возрасте от 6 лет, участвовавших в испытаниях (все

они имели ВИЧ-отрицательный статус и подвергались ограниченному воздействию других препаратов, удлиняющих QT-интервал), не превышали таковые для взрослых. Вариабельность ограниченного размера выборки не позволила прокомментировать профиль «воздействие – реакция» (безопасность). ГРР также пришла к выводу о том, что аспекты соотношения риска и пользы при применении бедаквилина у пациентов в возрасте 6–17 лет аналогичны таковым у взрослых пациентов, но подчеркнула, что до рассмотрения вопроса о переводе этой рекомендации в категорию настоятельных необходимо получение новых данных.

В отношении применения деламанида у детей в возрасте до 6 лет ГРР пришла к заключению, что на основе результатов взрослых пациентов, проанализированных фармакологических данных и данных о безопасности экстраполяция показателей эффективности и безопасности должна ограничиваться детьми в возрасте 3–5 лет, но не младше 3 лет (см. приложение 5). Профили воздействия у детей в возрасте 3–5 лет были сопоставимы с профилями взрослых пациентов и не превышали таковые у детей в возрасте от 6 лет, для которых предыдущие ГРР, организованные ВОЗ, ранее рекомендовали применение деламанида (9, 70). По имеющимся лабораторным и кардиологическим данным, у детей в возрасте 3–5 лет не наблюдалось никакихстораживающих признаков, отличных от тех, о которых сообщалось у взрослых. Тем не менее ГРР выразила беспокойство по поводу возможности назначения правильной дозы детям в возрасте 3–5 лет с учетом того, что применявшаяся в ходе испытания специальная дозировка (25 мг) не будет выпускаться в обозримом будущем. Доступной будет только таблетированная форма для взрослых (50 мг), которая не является биоэквивалентной, при этом изменить ее состав без ущерба для эффективности будет проблематичным.

Таблица 3.1. Распределение по группам препаратов, рекомендуемых для применения в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ^а

Группы и этапы	Препарат	Аббревиатура
Группа А: включить все три препарата	Левифлоксацин <i>или</i>	Lfx
	моксифлоксацин	Mfx
	Бедаквилин ^{b,c}	Bdq
	Линезолид ^d	Lzd
Группа В: добавить один или оба препарата	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин <i>или</i>	Cs
	теризидон	Trd
Группа С: добавить для укомплектования режима и в случае невозможности использовать препараты из групп А и В	Этамбутол	E
	Деламанид ^e	Dlm
	Пиразинамид ^f	Z
	Имипенем-циластатин или меропенем ^g	lpm-Cln Mpm
	Амикацин (или стрептомицин) ^h	Am (S)
	Этионамид или протионамид ⁱ	Eto Pto
	Парааминосалициловая кислота ⁱ	PAS

ТЛЧ – тестирование на лекарственную чувствительность; ЭКГ – электрокардиограмма; ГРР – Группа по разработке рекомендаций; ИДП – индивидуальные данные пациентов; LPA – анализ методом молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами; МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

а Данная таблица предназначена для использования при разработке индивидуальных длительных режимов лечения МЛУ-ТБ (состав рекомендованного короткого режима лечения МЛУ-ТБ в основном стандартизирован; см. раздел 2). Препараты в группе С отсортированы по убыванию стандартной предпочтительности для применения с учетом прочих аспектов. В метаанализе ИДП за 2018 г., посвященном длительным режимам, отсутствовали пациенты, принимавшие тиацетазон, а также присутствовало слишком мало пациентов, принимавших гатифлоксацин и высокодозный изониазид, для проведения полноценного анализа. Вынесение рекомендаций в отношении перхлорона, гамма-интерферона или сутезолида оказалось невозможным ввиду отсутствия в соответствующих исследованиях данных об итоговых результатах лечения пациентов (см. **приложение 5**).

б Как правило, бедаквилин принимают перорально по 400 мг один раз в сутки в течение первых 2 недель, а затем по 200 мг три раза в неделю в течение 22 недель (общая продолжительность лечения – 24 недели). В 2018 г. данных о безопасности и эффективности использования бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев и у детей в возрасте до 6 лет оказалось недостаточно для анализа. Таким образом, применение бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев было включено в режим в соответствии с передовой практикой применения препаратов по незарегистрированным показаниям (71). В 2019 г. ГРР получила новые фактические данные относительно профиля безопасности применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев, но в связи с ограниченным объемом и потенциальным остаточным искажением данных группа не смогла оценить воздействие продолжительного приема бедаквилина на эффективность лечения. Тем не менее имеющиеся данные подтверждают безопасность применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев у пациентов, соблюдающих соответствующий график исходного и последующего мониторинга лечения. Важно отметить, что применение бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев по-прежнему рассматривается как применение по незарегистрированным показаниям и поэтому должно соответствовать передовой практике в этой области.

- c Данных об одновременном применении бедаквилина и деламанида оказалось недостаточно для анализа, проводившегося в 2018 г. В 2019 г. ГРР получила новые фактические данные об одновременном применении бедаквилина и деламанида. В отношении безопасности ГРР пришла к выводу о том, что эти данные не содержат каких-либо дополнительных сомнений в безопасности одновременного применения бедаквилина и деламанида. Оба препарата могут применяться одновременно у пациентов, для которых ограничено использование других вариантов лечения, при условии осуществления достаточного мониторинга лечения (включая исходное и последующее снятие ЭКГ и контроль баланса электролитов). ГРР проанализировала данные об эффективности одновременного применения бедаквилина и деламанида, но в связи с ограниченным объемом и потенциальным остаточным искажением данных не смогла вынести рекомендации относительно эффективности такого применения.
- d Было обнаружено, что применение линезолида на протяжении не менее чем 6 месяцев повышает эффективность лечения, хотя использование этого препарата может быть ограниченным ввиду его токсичности. Анализ показал, что использование линезолида в течение всего срока лечения позволит оптимизировать его эффект (около 70% пациентов, по которым имелись данные, принимали линезолид на протяжении более чем 6 месяцев, а 30% – на протяжении 18 месяцев или всего курса лечения). Из субанализа ИДП оказалось невозможным вывести какие-либо прогностические признаки для пациентов, связанные с ранним прекращением приема линезолида.
- e Данных о безопасности и эффективности использования деламанида на протяжении более чем 6 месяцев и у детей в возрасте до 3 лет оказалось недостаточно для анализа. Применение деламанида подобным образом должно соответствовать передовой практике применения препаратов по незарегистрированным показаниям (71).
- f Пиразинамид рассматривается как эффективный препарат только в том случае, если чувствительность к нему подтверждена результатами ТЛЧ.
- g Каждую дозу имипенем-циластатина и меропенема применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин-клавулановая кислота не считается дополнительным эффективным противотуберкулезным препаратом и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.
- h Амикацин и стрептомицин следует рассматривать только в том случае, если чувствительность к ним подтверждена результатами ТЛЧ и существует возможность обеспечить высококачественный аудиометрический контроль потери слуха. Стрептомицин следует рассматривать только в случае невозможности использования амикацина (т. е. препарат недоступен или задокументирована устойчивость к нему) и если результаты ТЛЧ подтверждают чувствительность к нему (т. е. устойчивость к стрептомицину не обнаруживается с помощью молекулярных LPA для препаратов второго ряда, поэтому требуется фенотипическое ТЛЧ). Канамицин и капреомицин больше не рекомендуются для использования в режимах лечения МЛУ-ТБ.
- i Эти препараты продемонстрировали эффективность только в режимах без применения бедаквилина, линезолида, клоfazимина или деламанида и поэтому могут быть предложены только при невозможности составления режима из других препаратов.

Таблица 3.2. Относительный риск неуспешного лечения или рецидива и летального исхода (в противоположность успешному лечению). МА-ИДП за 2018 г. по длительным режимам лечения МЛУ-ТБ и клиническое исследование № 213 по деламаниду (популяция с назначенным лечением)^а

Препарат	Неуспешное лечение или рецидив в сравнении с успешным лечением		Летальный исход в сравнении с успешным лечением		
	Количество пролеченных	Скорректированное отношение шансов (95%-ный ДП)	Количество пролеченных	Скорректированное отношение шансов (95%-ный ДП)	
А	Левифлоксацин или моксифлоксацин	3143	0,3 (0,1–0,5)	3551	0,2 (0,1–0,3)
	Бедаквилин	1391	0,3 (0,2–0,4)	1480	0,2 (0,2–0,3)
	Линезолид	1216	0,3 (0,2–0,5)	1286	0,3 (0,2–0,3)
В	Клоfazимин	991	0,3 (0,2–0,5)	1096	0,4 (0,3–0,6)
	Циклосерин или теризидон	5483	0,6 (0,4–0,9)	6160	0,6 (0,5–0,8)
	Этамбутол	1163	0,4 (0,1–1,0)	1245	0,5 (0,1–1,7)
	Деламанид	289	1,1 (0,4–2,8) ^б	290	1,2 (0,5–3,0) ^б
	Пиразинамид	1248	2,7 (0,7–10,9)	1272	1,2 (0,1–15,7)
	Имипенем-циластатин или Меропенем	206	0,4 (0,2–0,7)	204	0,2 (0,1–0,5)
	С	Амикацин	635	0,3 (0,1–0,8)	727
Стрептомицин		226	0,5 (0,1–2,1)	238	0,1 (0,0–0,4)
Этионамид или протионамид		2582	1,6 (0,5–5,5)	2750	2,0 (0,8–5,3)
Параамино-салициловая кислота		1564	3,1 (1,1–8,9)	1609	1,0 (0,6–1,6)
Прочие препараты	Канамицин	2946	1,9 (1,0–3,4)	3269	1,1 (0,5–2,1)
	Капреомицин	777	2,0 (1,1–3,5)	826	1,4 (0,7–2,8)
	Амоксициллин-клавулановая кислота	492	1,7 (1,0–3,0)	534	2,2 (1,3–3,6)

ДИ – доверительный интервал; ГРР – Группа по разработке рекомендаций; ИДП – индивидуальные данные пациентов; МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

а Более подробную информацию о методах расчета оценок и дополнительных факторах, учтенных ГРР при переклассификации препаратов для использования в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, показанных в **таблице 3.1**, см. также в тексте руководства, **таблице 3.3** и **приложениях 3, 4 и 5**.

б Отмеченные значения представляют собой нескорректированные коэффициенты риска, определенные авторами исследования № 213 по состоянию на 24-й месяц лечения.

В отношении вопроса PICO № 4 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) (вероятное количество эффективных препаратов) анализ показал, что в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ риск неуспешного лечения, рецидива и летального исхода сопоставим в тех случаях, когда лечение начинается с четырех, пяти или шести препаратов с вероятной эффективностью. Анализ также показал, что у пациентов, которые принимали на поддерживающем этапе три препарата (ожидаемая ситуация при четырех препаратах в начале лечения и отмене инъекционного препарата в конце интенсивного этапа), результаты оказались не хуже, чем у пациентов, принимавших на поддерживающем этапе четыре препарата.

Учитывая, что масштаб межлекарственных взаимодействий, суточное количество принимаемых таблеток и вероятность возникновения нежелательных реакций увеличиваются пропорционально количеству препаратов в режиме, желательно назначать пациентам минимальное количество препаратов, необходимых для получения сопоставимых уровней безрецидивного излечения. Принимая решение о минимальном рекомендованном количестве препаратов, ГРР рассматривала анализы, в которых частью режима являлись инъекционные препараты, при этом полностью отдавая себе отчет в том, что в будущем присутствие инъекционных препаратов в длительных режимах, как ожидается, продолжит сокращаться. Помимо этого, важно было предусмотреть ситуации, в которых на каком-либо этапе лечения происходит отмена более чем одного препарата – либо по показаниям к применению (в соответствии с инструкцией бедаквилин и деламанид обычно отменяют по истечении 6 месяцев), либо вследствие проблем с переносимостью (в особенной степени это относится к линезолиду; см. **таблицу 3.3**) (72). Это означает, что в своей основной части режим будет содержать на два важнейших препарата меньше, чем в начале лечения. Хотя применение бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев по-прежнему рассматривается как применение по незарегистрированным показаниям, в 2019 г. ГРР получила новые фактические данные относительно профиля безопасности применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев. Эти данные подтверждают безопасность применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев у пациентов, соблюдающих соответствующий график исходного и последующего мониторинга лечения. Применение бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев по-прежнему рассматривается как применение по незарегистрированным показаниям и поэтому должно соответствовать передовой практике в этой области.

Тем не менее в ИДП за 2018 г. были включены данные по 300 пациентам, принимавшим линезолид по крайней мере в течение 1 месяца в основном в дозировке 600 мг/сут, с информацией о продолжительности приема. Около 30% от этого количества принимали линезолид лишь на протяжении 1–6 месяцев, однако более 30% – на протяжении более чем 18 месяцев, и у последней группы отмечались самые низкие показатели неуспешного лечения, потери для последующего наблюдения и летальных исходов. Отразив на диаграмме продолжительность приема линезолида и показатели неуспешного лечения, можно сделать вывод о том, что оптимальная продолжительность применения этого препарата составляет около 20 месяцев, что соответствует обычной общей продолжительности длительного режима лечения МЛУ-ТБ. Тем не менее подобный анализ не учитывает смещение по выживаемости, означающее, что завершившие полный курс лечения пациенты с большей вероятностью продемонстрируют успешный результат, учитывая, что летальные исходы и потеря для последующего наблюдения происходят раньше. ГРР не удалось четко проследить соответствия между типами нежелательных реакций и продолжительностью приема, несмотря на сообщения о нескольких случаях оптической нейропатии, которая, как известно, связана с длительным использованием линезолида (73). В то же время сообщения о гематологической токсичности не зависели от продолжительности применения препарата.

Таблица 3.3. Серьезные нежелательные реакции у пациентов, находящихся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ^а

Препарат	Абсолютный риск СНР	
	Медиана (%)	95%-ный доверительный интервал
Бедаквилин	2,4	[0,7; 7,6]
Моксифлоксацин	2,9	[1,4; 5,6]
Амоксициллин-клавулановая кислота	3,0	[1,5; 5,8]
Клоfazимин	3,6	[1,3; 8,6]
Этамбутол	4,0	[2,4; 6,8]
Левифлоксацин	4,1	[1,9; 8,8]
Стрептомицин	4,5	[2,3; 8,8]
Циклосерин или теризидон	7,8	[5,8; 10,9]
Капреомицин	8,4	[5,7; 12,2]
Пиразинамид	8,8	[5,6; 13,2]
Этионамид или протионамид	9,5	[6,5; 14,5]
Амикацин	10,3	[6,6; 17,0]
Канамицин	10,8	[7,2; 16,1]
Парааминосалициловая кислота	14,3	[10,1; 20,7]
Тиоацетазон	14,6	[4,9; 37,6]
Линезолид	17,2	[10,1; 27,0]

ГРР – Группа по разработке рекомендаций; ИДП – индивидуальные данные пациентов; МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью; ТБ – туберкулез.

^а Данные группового сетевого метаанализа подмножества пациентов из ИДП за 2016 г., у которых нежелательные реакции привели к полному прекращению лечения ТБ (27 исследований) или были классифицированы как уровни 3–5 (3 исследования). Существуют незначительные различия между окончательными оценками, приведенными в итоговой статье (72), и значениями, полученными в период работы ГРР и приведенными в данной таблице, поскольку для статьи использовался расширенный массив данных. Тем не менее эти незначительные различия не влияют на выводы, сделанные в отношении применения данных препаратов. Количество записей по деламаниду, имипенем-циластатину и меропенему было недостаточным для оценки рисков. Препараты, не входящие в группы А, В или С, выделены курсивом.

В 2018 г. ГРР рекомендовала по возможности составлять режимы на основе всех трех препаратов группы А и по меньшей мере одного препарата группы В, с тем чтобы лечение начиналось по крайней мере с четырех препаратов с вероятной эффективностью, а в случае прекращения приема бедаквилина по истечении 6 месяцев оставшаяся часть курса лечения состояла бы как минимум из трех препаратов. В 2019 г. ГРР получила новые фактические данные относительно профиля безопасности применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев. Эти данные подтверждают безопасность применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев у пациентов, соблюдающих соответствующий график исходного и последующего мониторинга лечения. В случае возможности применения только одного или двух препаратов группы А в режим следует включить оба препарата группы В. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С. **Пациентам с высокой вероятностью отмены двух**

препаратов группы А до конца лечения (например, если риски для здоровья вследствие существующих сопутствующих патологий требуют ранней отмены как бедаквилина, так и линезолида) может быть целесообразно начинать лечение не с четырех, а с пяти эффективных препаратов. Ожидается, что вышеуказанные положения будут применяться к большинству пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе к пациентам, имеющим дополнительную устойчивость к фторхинолонам или другим препаратам.

В отношении вопроса РИСО № 8 (МЛУ/РУ-ТБ, 2020 г.) (применение бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев) анализ показал скорректированные соотношения шансов, равные 1,5 (95%-ный ДИ = 0,7–2,7) между успехом и неуспехом лечения; 0,8 (95%-ный ДИ = 0,2–0,4) между успехом лечения и летальным исходом; 1,0 (95%-ный ДИ = 0,5–1,7) между успехом и неуспехом лечения или летальным исходом; 0,8 (95%-ный ДИ = 0,5–1,2) между успехом лечения и всеми неблагоприятными исходами. Чтобы свести к минимуму искажения, эксперты-рецензенты запланировали использование двух аналитических подходов – предельные структурные модели для учета изменяющихся во времени искажений, а также отбор подобного по вероятности в отношении характеристик пациентов. Однако размер выборки наложил ограничения на способы применения первого подхода. Кроме того, в связи с ограничениями массива данных специалисты по биостатистике сообщили о невозможности внести поправки на искажения, предусмотренные изначальным планом анализа данных. ГРР отметила, что популяция, включенная в анализируемое исследование, представляла собой тщательно отобранную группу с возможностью искажения показателей (т. е. прием бедаквилина в течение >6 месяцев с большой вероятностью был обусловлен наличием клинических факторов, при которых показано длительное лечение бедаквилином). ГРР пришла к заключению о существовании высокой вероятности остаточного искажения данных и о том, что данные проанализированной в рамках исследования группы пациентов не могут быть экстраполированы для планового применения у всех пациентов с МЛУ/РУ-ТБ. В связи с этим ГРР не смогла вынести официальную рекомендацию относительно эффективности или действенности применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев; тем не менее группа сочла возможным выступить с заявлением о его безопасности. Эта информация включена в **раздел 3.5** и в примечание к **таблице 3.1**.

Что касается нежелательных реакций, то из общего количества пациентов-участников обсервационного исследования endTB (750 чел.), принимавших бедаквилин без одновременного приема деламаида (общая экспозиция = 6316 человеко-месяцев), у 26 пациентов возникли связанные с данным препаратом нежелательные реакции (частота возникновения = 0,44 на 100 человеко-месяцев экспозиции), причем у 16 пациентов эти реакции были классифицированы как серьезная нежелательная реакция (частота возникновения = 0,25 на 100 человеко-месяцев экспозиции). 20 из 26 нежелательных реакций и 15 из 16 серьезных нежелательных реакций, связанных с препаратом, возникли в первые 203 сутки приема бедаквилина (общая экспозиция = 4304 человеко-месяца); оставшиеся 6 из 26 нежелательных реакций и 1 из 16 серьезных нежелательных реакций, связанных с препаратом, возникли позднее. Все пациенты, принимавшие бедаквилин на протяжении более чем 203 суток, не испытывали связанных с препаратом нежелательных реакций (любой степени тяжести) в течение первых 203 суток лечения. Кроме того, по истечении первых 203 суток лечения частота возникновения связанных с препаратом нежелательных реакций оказалась ниже и составила 0,51 в первые 203 суток лечения по сравнению с 0,30 в последующие дни (в расчете на 100 человеко-месяцев). Аналогичным образом обнаружилось, что частота возникновения связанных с препаратом серьезных нежелательных реакций по истечении первых 203 суток лечения оказалась ниже: 0,35 в первые 203 суток лечения по сравнению с 0,05 в последующие дни (в расчете на 100 человеко-месяцев).

Интервал QTcF у пациентов, принимавших бедаквилин, увеличился в среднем на 22 мс (с 397 до 419 мс) при сравнении измерений, сделанных в момент первого приема бедаквилина или до него и в конце первого месяца лечения. При измерениях в течение следующих месяцев приема препарата все средние значения интервала QTcF были ниже, чем в конце первого

месяца лечения (в диапазоне от 404 до 419 мс). Увеличение интервала QTcF более чем на 60 мс от исходного значения было зафиксировано примерно у 12% пациентов. Удлинение интервала QTcF более чем на 500 мс встречалось редко – у 0,4–1,5% пациентов в течение каждого из первых 9 месяцев лечения, но не позже этого срока. Наибольшее количество случаев увеличения интервала QTcF более чем на 500 мс наблюдалось у пациентов, принимавших бедаквилин и клофазимин; вместе с тем подобная комбинация препаратов относилась к наиболее распространенным.

Связанные с препаратами кардиологические нежелательные реакции были отмечены у 22 человек; из них 15 реакций были зафиксированы у пациентов, принимавших бедаквилин с клофазимином, но не моксифлоксацин или деламамид (частота возникновения = 0,3 на 100 человеко-месяцев), 5 – у пациентов, принимавших бедаквилин с клофазимином и моксифлоксацином, но не деламамид (частота возникновения = 0,3 на 100 человеко-месяцев), а 2 – у пациентов, принимавших бедаквилин и деламамид вне зависимости от приема клофазимина и моксифлоксацина (частота возникновения = 0,2 на 100 человеко-месяцев). У пациентов, принимавших бедаквилин без клофазимина, моксифлоксацина и деламамид, нежелательных реакций отмечено не было.

Что касается приема бедаквилина во время беременности, то при сравнении младенцев, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию бедаквилина во внутриутробном периоде, когортное исследование не выявило статистически значимых различий между исходами родов или беременности ($P = 0,741$ для исходов родов и $P = 0,312$ для исходов беременности) (74). В группе, подвергавшейся воздействию бедаквилина, было зарегистрировано 45 живорождений (92% от общего числа) против 54 живорождений (90% от общего числа) в группе, не подвергавшейся воздействию бедаквилина. Кроме того, в группе младенцев, подвергавшихся воздействию бедаквилина, было зарегистрировано четыре случая смерти плода или новорожденного (8% от общего размера группы, подвергавшейся воздействию бедаквилина: три мертворождения и одно прерывание беременности), а в группе, не подвергавшейся воздействию бедаквилина, – шесть случаев смерти плода или новорожденного (10% от общей группы, не подвергавшейся воздействию: три мертворождения и три самопроизвольных аборта) (74). Результаты исследования также показали большее количество положительных исходов лечения у беременных женщин, подвергавшихся воздействию бедаквилина, по сравнению с не подвергавшимися такому воздействию (71% против 62% соответственно, $P = 0,349$) (74). Исходы беременности включали в себя живорождение и неблагоприятные исходы беременности (смерть плода или новорожденного, преждевременные роды на сроке <37 недель и низкая масса тела при рождении на уровне <2500 г, а оценка состояния здоровья младенцев включала в себя набор массы тела и основные этапы развития, а также диагностирование ТБ (74). Среди всех прошедших оценку исходов беременности и состояний здоровья младенца с внутриутробным воздействием бедаквилина оказалась связана только низкая масса тела при рождении (45% по сравнению с 26%, $P = 0,034$). В среднем масса тела младенцев, подвергавшихся воздействию бедаквилина, составила 2690 г. по сравнению с 2900 г у младенцев, не подвергавшихся такому воздействию. Тем не менее установить окончательную связь между подобным эффектом и бедаквилином не удалось; для изучения этой взаимосвязи необходимы дополнительные исследования (74). В отношении роста младенцев после родов значительных различий выявлено не было: по результатам субанализа показателей 86 младенцев (41 из них подвергался, а 45 – не подвергались воздействию бедаквилина), за которыми было организовано плановое последующее наблюдение, нормальный набор массы тела в возрасте 1 г. да был зафиксирован у 88% младенцев, подвергавшихся внутриутробному воздействию бедаквилина, и у 82% младенцев, не подвергавшихся такому воздействию ($P = 0,914$) (74).

В отношении вопроса PICO № 9 (МЛУ/РУ-ТБ, 2019 г.) (совместное применение бедаквилина и деламамид) анализ показал скорректированные соотношения шансов, равные 1,6 (95%-ный ДИ = 0,5–5,4) между успехом и неуспехом лечения; 0,8 (95%-ный ДИ = 0,3–2,1) между успехом лечения и летальным исходом; 1,2 (95%-ный ДИ = 0,6–2,5) между успехом

и неудачей лечения или летальным исходом; 0,6 (95%-ный ДИ = 0,3–1,1) между успехом лечения и всеми неблагоприятными исходами. Что касается нежелательных реакций, то у 92 пациентов – участников наблюдательного исследования endTV, получавших бедаквилин и деламанид одновременно (общая экспозиция = 1095 человеко-месяцев), были отмечены две нежелательные реакции, связанные с бедаквилином и деламанидом (суммарная частота возникновения = 0,46 на 100 человеко-месяцев экспозиции). Этот показатель был сопоставим с показателями пациентов, принимавших только бедаквилин (0,41 на 100 человеко-месяцев экспозиции) и только деламанид (0,68 на 100 человеко-месяцев экспозиции). У 92 пациентов, получавших бедаквилин и деламанид одновременно, были отмечены две нежелательные реакции, связанные с препаратами, – по одному случаю на каждый препарат (суммарная частота возникновения = 0,09 на 100 человеко-месяцев экспозиции). Частота возникновения этих событий была ниже частоты связанных с препаратами серьезных нежелательных реакций среди пациентов, получавших только один из этих препаратов (бедаквилин = 0,28; деламанид = 0,39). Среди пациентов, получавших бедаквилин и деламанид одновременно, летальные исходы отмечены не были.

Интервал QTcF у пациентов, принимавших бедаквилин и деламанид, увеличился в среднем на 15 мс (с 398 до 413 мс) при сравнении измерений, сделанных в момент первого одновременного приема бедаквилина и деламанида или до него и в конце первого месяца лечения. При измерениях в течение следующих месяцев приема препарата все средние значения интервала QTcF были аналогичны измеренным в конце первого месяца лечения (в диапазоне от 404 до 420 мс). Удлинение интервала QTcF более чем на 500 мс встречалось редко – лишь у одного пациента на седьмом месяце одновременного приема обоих препаратов. Связанные с препаратами кардиологические нежелательные реакции встречались редко – лишь у двух из 92 человек, принимавших бедаквилин и деламанид одновременно (частота возникновения = 0,2 на 100 человеко-месяцев). Также была зарегистрирована только одна связанная с препаратами кардиологическая серьезная нежелательная реакция (частота возникновения = 0,1 на 100 человеко-месяцев). Среди 92 пациентов, получавших бедаквилин и деламанид одновременно, связанные с препаратами кардиологические нежелательные реакции с летальным исходом отмечены не были.

В целом среди участников наблюдательного исследования endTV ($n = 1094$) было зарегистрировано два летальных случая по кардиологическим причинам (внезапная смерть, связанная с удлинением интервала QT); кроме того, еще у одного пациента была выявлена аритмия сердца. Оба летальных случая относились к пациентам, принимавшим бедаквилин, клофазимин, капреомицин и парааминосалициловую кислоту (но не моксифлоксацин или деламанид); у обоих пациентов наблюдалась гипокалиемия. Эти пациенты не были включены в анализ, связанный с данным вопросом PICO, так как не отвечали критериям включения, определенным в соответствии с заранее составленным планом статистического анализа. Тем не менее, принимая во внимание, что эти оценки серьезных нежелательных реакций являются абсолютными, а не относительными, группа экспертов сочла, что эти дополнительные фактические данные будут представлять важность для тщательного контроля после получения окончательных данных наблюдательного исследования endTV.

Поскольку в экспериментальной группе насчитывалось всего 84 пациента, а данные не подлежали полноценному анализу по вторичному сравнительному признаку (длительному приему только деламанида), так как различия между группами были слишком велики для обычного сопоставления, ГРП пришла к выводу о нехватке фактических данных для оценки эффективности и действенности одновременного применения бедаквилина и деламанида. В связи с этим ГРП не смогла вынести официальную рекомендацию относительно эффективности или действенности одновременного применения бедаквилина и деламанида; тем не менее группа сочла возможным выступить с заявлением о его безопасности. Эта информация включена в **раздел 3.5** и в примечание к **таблице 3.1**.

Дополнительные данные клинического испытания DELIBERATE показали, что среди пациентов, рандомизированных по признаку приема бедаквилина ($n = 28$), деламанида ($n = 27$) или обоих препаратов ($n = 27$), изменение интервала QTcF на фоне лечения по сравнению с исходным показателем составило 11,9 мс, 8,6 мс и 20,7 мс соответственно (данное утверждение и далее до конца абзаца см. Dooley K, неопубликованные данные; медицинский факультет Университета Джонса Хопкинса, ноябрь 2019 г.). Из 27 пациентов, получавших оба препарата, у 10 (37,0%) наблюдалась нежелательная реакция уровня 1 в форме удлинения интервала QT⁴¹, а у двоих (7,4%) – нежелательная реакция уровня 2 в той же форме. В группе, принимавшей бедаквилин, нежелательные реакции уровня 1 и 2, связанные с удлинением QT, наблюдались соответственно у 32,0% и 3,6% пациентов; в группе, принимавшей деламанид, эти показатели составили 41,0% для нежелательной реакции уровня 1 и 7,4% – для уровня 2. Нежелательные реакции уровней 3 и 4, связанные с удлинением QT, отмечены не были. Исследователи пришли к выводу о том, что воздействие одновременного приема деламанида и бедаквилина на удлинение QTcF не превышает суммарного воздействия этих препаратов по отдельности. ГРП отметила, что в исследовании DELIBERATE связанные с удлинением QT нежелательные реакции выступали суррогатными маркерами внезапной сердечной смерти. Группа также обратила внимание на тот факт, что в ходе исследования DELIBERATE в назначаемые пациентам режимы не были включены фторхинолоны, а уровень калия в сыворотке крови тщательно контролировался.

3.4 Особенности применения в подгруппах

МЛУ/РУ-ТБ как отдельное заболевание или МЛУ/РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью.

Эффективность длительного режима выше в том случае, если при его составлении используется достоверная информация о лекарственной чувствительности. Разработка длительных режимов для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью ведется с соблюдением тех же принципов, что и при составлении режимов для других пациентов с МЛУ/РУ-ТБ. Всех пациентов с МЛУ-ТБ следует тестировать на устойчивость как минимум к фторхинолонам до начала лечения МЛУ-ТБ. При рассмотрении режима с амикацином необходимо провести быстрое тестирование на устойчивость к инъекционным препаратам второго ряда. При выборе режима и его состава могут применяться и другие тесты на устойчивость к таким препаратам, как бедаквилин, деламанид, линезолид и пиразинамид, а также анализ сочетаний мутаций, обычно связанных с устойчивостью к изониазиду и этионамиду или протионамиду. В настоящее время не существует одобренных быстрых тестов на устойчивость к пиразинамиду, а получение надежного результата методом фенотипического ТЛЧ может занять несколько недель, то есть решение о включении или замене пиразинамида на основе ТЛЧ может на несколько недель задержать начало лечения, что нежелательно. Во многих случаях ТЛЧ к другим лекарствам, обычно применяемым при лечении МЛУ-ТБ, оказывается недостаточно надежным для того, чтобы руководствоваться им при составлении режима. В связи с этим для определения вероятной эффективности препаратов могут потребоваться другие методы (см. раздел 3.5). НПТ должна оперативно укрепить потенциал для проведения ТЛЧ и приложить все усилия для обеспечения доступа к одобренным быстрым молекулярным тестам. До тех пор пока не будет обеспечена возможность проведения ТЛЧ к препаратам второго ряда, в том числе к бедаквилину, линезолиду и клофазимину, решения о лечении могут основываться

41 В рамках исследования DELIBERATE нежелательная реакция уровня 1, связанная с удлинением QT, определялась как абсолютное значение QTcF >480 мс до ≤ 500 мс с изменением QTcF по сравнению с исходным значением на от >0 мс до ≤ 30 мс ИЛИ как абсолютное значение QTcF ≤ 480 мс с изменением QTcF по сравнению с исходным значением на от >30 мс до ≤ 60 мс. Нежелательная реакция уровня 2, связанная с удлинением QT, определялась как абсолютное значение QTcF >480 мс до ≤ 500 мс с изменением QTcF по сравнению с исходным значением на от >30 мс до ≤ 60 мс ИЛИ как абсолютное значение QTcF ≤ 480 мс с изменением QTcF по сравнению с исходным значением на >60 мс. Нежелательная реакция уровня 3, связанная с удлинением QT, определялась как абсолютное значение QTcF >500 мс ИЛИ как абсолютное значение QTcF >480 мс с изменением QTcF по сравнению с исходным значением на >60 мс. Нежелательная реакция уровня 4, связанная с удлинением QT, определялась как влекущая за собой угрозу жизни – например, двунаправленную желудочковую тахикардию или другую связанную с этим явлением тяжелую желудочковую аритмию (Dooley K, неопубликованные данные; медицинский факультет Университета Джонса Хопкинса, ноябрь 2019 г.).

на вероятной устойчивости к препаратам, предполагаемой на основе клинической истории конкретного пациента и данных эпиднадзора по стране или региону.

Анализ трех вопросов в формате PICO относительно продолжительности лечения, проведенный в этом разделе, не показал каких-либо различий в общем количестве неуспешных результатов лечения или возникновения рецидивов при сравнении пациентов с МЛУ-ТБ, имеющих и не имеющих дополнительную лекарственную устойчивость к препаратам второго ряда, включая ШЛУ-ТБ. Рекомендация 3.3 не применяется к пациентам с устойчивостью к амикацину и стрептомицину. Для случаев МЛУ/РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью общая продолжительность лечения может превышать 20 месяцев при условии присутствия клинического ответа на лечение.

Рифампицин-устойчивый ТБ. Пациент (ребенок или взрослый), у которого отсутствует устойчивость к изониазиду, должен соблюдать рекомендованный режим лечения МЛУ-ТБ, т. е. либо длительный режим лечения МЛУ-ТБ с добавлением изониазида, либо короткий режим лечения МЛУ-ТБ для отвечающих необходимым критериям категорий пациентов (см. также раздел 4). Несмотря на то что высокодозный изониазид не входит в группы А–С, так как редко используется в современных длительных режимах лечения взрослых с МЛУ/РУ-ТБ, он все же может использоваться у пациентов с подтвержденной чувствительностью или при наличии мутаций, которые, как правило, не дают полной устойчивости к изониазиду (75). При анализе данных для руководства ВОЗ 2016 г. было показано, что высокодозный изониазид является важным компонентом режимов для детей, на основе чего была сделана экстраполяция о его применении у взрослых (62). В этом анализе применение высокодозного изониазида было связано с успешным лечением детей с подтвержденным МЛУ-ТБ (СОШ = 5,9, 95%-ный ДП = 1,7–20,5, $P = 0,007$).

Дети. ИДП пациентов на длительных режимах лечения за 2018 г. в основном включали данные взрослых пациентов, причем только 181 случай из 13 104 (1,4%) относился к детям младше 15 лет. Тем не менее рекомендации ВОЗ в отношении длительных режимов лечения МЛУ-ТБ применимы как к детям, так и к взрослым. Большинство препаратов, используемых в длительных режимах, на протяжении многих лет в аналогичных комбинациях являются частью режимов лечения МЛУ-ТБ как у взрослых, так и у детей. ГРР рекомендовала использовать бедаквилин у детей в возрасте как минимум 6 лет и деламанид у детей в возрасте как минимум 3 лет (см. раздел 3.3 выше)⁴². Ожидается, что воспроизведение экспозиции деламанида, достигнутой с помощью специальной таблетированной формы с содержанием активного вещества 25 мг, которая была протестирована в испытании на детях в возрасте 3–5 лет, будет сложной задачей с учетом того, что эта дозировка не биоэквивалентна таблетированной форме для взрослых (50 мг), которая будет единственным препаратом, доступным в обозримом будущем (11). Кроме того, есть вероятность, что при попытке разделить таблетку во взрослой дозировке она может раскрошиться, а ее содержимое имеет чрезвычайно горький и неприятный вкус. Помимо этого, при разделении, измельчении или растворении таблетки 50 мг ее биодоступность может измениться. Деламанид чувствителен к окислению и нагреву, поэтому сохранение фрагментов таблеток для приема в любое другое время, вероятно, приведет к снижению содержания активного вещества и появлению неизвестных побочных продуктов окисления. Крайне желательно избегать применения режима с инъекционными препаратами у детей, особенно в младших возрастных группах с легкой формой заболевания (определяемой отсутствием недоедания), с тяжелой формой внелегочного ТБ, с наличием полостей распада на рентгенографии грудной клетки или с ВИЧ-инфекцией. Потеря слуха может оказать перманентное влияние на развитие речи и способность к школьному обучению, поэтому при применении амикацина или стрептомицина у детей необходимо регулярное проведение аудиометрии (рекомендация 2018 г. была в первую очередь рассчитана на взрослых).

42 На основании результатов РКИ, проводившегося производителем препарата, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США дало разрешение на назначение бедаквилина детям в возрасте от 5 лет. Однако эти данные еще не прошли оценку со стороны ВОЗ.

Рекомендации по продолжительности лечения также распространяются на детей. Учитывая, что многим пациентам в детской возрастной группе диагноз может быть поставлен только при клиническом осмотре или они могут иметь внелегочную форму ТБ, ожидается, что продолжительность их лечения в основном будет определяться рекомендацией 3.15 при условии ответа на лечение. У детей без распространенного поражения можно рассмотреть сокращение общей продолжительности лечения до менее чем 18 месяцев (см. раздел «**Определения**»).

Внелегочный ТБ и туберкулезный менингит. Рекомендации ВОЗ в отношении длительных режимов лечения МЛУ-ТБ также применимы к пациентам с внелегочным ТБ. В зависимости от конкретной локализации заболевания может потребоваться корректировка лечения. Лечение менингита при МЛУ/РУ-ТБ эффективнее всего назначать, опираясь на ТЛЧ инфицирующего штамма и знание свойств противотуберкулезных препаратов, которые проникают сквозь гематоэнцефалический барьер. Левофлоксацин и моксифлоксацин (76), а также этионамид/протионамид, циклосерин/теризидон, линезолид и имипенем-циластатин (77, 78) хорошо проникают в ЦНС. У детей с менингитом, принимающих имипенем-циластатин, могут чаще отмечаться судороги (при лечении менингита и у детей предпочтительно использовать меропенем). Высокодозный изониазид и пипразинамид также могут проникать в спинномозговую жидкость в терапевтической концентрации; они могут быть эффективны в случае чувствительности штаммов к ним. Парааминосалициловая кислота и этамбутол плохо проникают в ЦНС и не должны рассматриваться в качестве эффективных средств при менингите, вызванном МЛУ/РУ-ТБ. Амикацин и стрептомицин проникают в ЦНС только при наличии менингеального воспаления. Достаточная информация о проникновении в ЦНС клофазимина, бедаквилина и деламанида отсутствует (79–81). Кроме того, концентрация препарата в спинномозговой жидкости может не отражать его концентрацию в мозговых оболочках или мозге.

ТБ с отрицательным результатом посева. Для больных ТБ с отрицательным результатом посева могут быть необходимы другие сроки лечения, поэтому рекомендация 3.16 к ним не применяется. В подобных случаях при выборе длительного режима рекомендуется проводить лечение общей продолжительностью 18–20 месяцев, а его результаты необходимо контролировать по клиническим параметрам, отличным от бактериологии образца. Отрицательный результат посева может отражать неудовлетворительную работу лаборатории, а не истинно отрицательный анализ мокроты, что подчеркивает важность обеспечения качества лабораторных исследований.

Беременность. Амикацин, стрептомицин, протионамид и этионамид обычно противопоказаны во время беременности. Эти препараты, включая инъекционные, обычно противопоказаны во время беременности из-за их потенциального тератогенного воздействия, поэтому в данной подгруппе рекомендация 3.17 будет иметь ограниченное применение. После изменений, внесенных в руководство при пересмотре в 2018 г., ожидается, что эти препараты будут реже использоваться в длительных режимах. Данные о безопасности применения бедаквилина и деламанида в период беременности и грудного вскармливания недостаточно полны. Тем не менее в 2019 г. ГРП получила новые фактические данные по итогам обсервационного исследования, проведенного в ЮАР; в них была включена информация о 58 матерях, принимавших бедаквилин во время беременности (74). Результаты этого исследования показали, что воздействие бедаквилина на плод во внутриутробном периоде было связано с низкой массой тела при рождении⁴³ (45% детей, подвергшихся воздействию бедаквилина, имели низкую массу тела при рождении по сравнению с 26% детей, не подвергавшихся воздействию бедаквилина, $P=0,034$) (74). Тем не менее других значительных различий в отношении состояния здоровья младенцев (включая набор массы тела в период до 1 года), исходов беременности или исходов лечения матерей выявлено не было (74). В подобных случаях рекомендуется назначать индивидуальный длительный режим, включая в него компоненты с более подробно изученными показателями безопасности. Результаты лечения

43 За низкую массу тела при рождении был принят показатель менее 2500 г.

и исходы беременностей, а также данные послеродового эпиднадзора в отношении врожденных отклонений необходимо документировать, что поможет при составлении дальнейших рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ во время беременности.

ВИЧ-инфекция. Состав режима лечения МЛУ-ТБ для ЛЖВ, обычно не имеет существенных отличий от обычного. Внимательный подход позволяет избежать некоторых взаимодействий между лекарственными средствами (например, между бедаквилином и эфавирензом; см. также веб-сайт Ливерпульского университета, посвященный взаимодействиям между препаратами для лечения ВИЧ (36)).

Пациенты с распространенным поражением. Продолжительность лечения после конверсии культуры может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (например, при конверсии культуры до истечения 2 месяцев лечения) и других факторов риска, обуславливающих неэффективность лечения или возникновение рецидива. Необходимо учитывать эти факторы при лечении пациентов с тяжелой степенью ТБ.

Пациенты на режимах без амикацина/стрептомицина. Рекомендация 3.17 не применяется к пациентам на режимах, интенсивный этап которых не содержит инъекционных препаратов. В этом случае продолжительность лечения определяется рекомендациями по общей продолжительности лечения и срокам после конверсии культуры (т. е. рекомендациями 3.15 и 3.16). Предполагается, что в будущем эти рекомендации будут применяться ко все большей доле пациентов, проходящих лечение в полностью пероральных режимах. Если бедаквилин или другие препараты (например, линезолид или деламанид) назначаются только в начале режима, этот период не приравнивается к «интенсивному этапу», если только одновременно с ними не используется инъекционный препарат, что отражено в метаанализе, использовавшемся при составлении рекомендации 3.17.

3.5 Практические аспекты

Новые рекомендации свидетельствуют о важной тенденции отхода от предыдущих взглядов на лечение МЛУ/РУ-ТБ. Осуществление широкомасштабного лечения МЛУ-ТБ возможно в программных условиях, о чем свидетельствует все более широкое использование стандартизованных и индивидуальных режимов лечения МЛУ-ТБ в странах с низким, средним и высоким уровнем дохода по всему миру, особенно в последнее десятилетие (1). При пересмотре руководства в 2018 г. в него были внесены важные изменения относительно группировки лекарственных средств, состава длительных режимов лечения МЛУ-ТБ и продолжительности приема отдельных препаратов; тем не менее ожидается, что внедрение этих изменений будет экономически эффективным. Оперативность применения новых рекомендаций программами (или к программам) может зависеть от целого ряда факторов, но они не должны препятствовать расширению доступа к жизненно необходимому лечению для пациентов, нуждающихся в нем.

Все рекомендованные к применению препараты доступны для заказа через GDF, а большая их часть также может быть приобретена у других поставщиков в виде доступных по цене непатентованных препаратов с гарантированным качеством. До марта 2019 г. бедаквилин можно было получить через программу добровольных пожертвований; в настоящее время он доступен для заказа через GDF, причем снижение цены для стран с недостаточными ресурсами было согласовано с производителем. Фактические данные, оцененные в ходе состоявшегося в ноябре 2019 г. заседания ГРР, не позволили группе составить мнение об эффективности или действенности применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев; тем не менее на их основе ГРР смогла прийти к выводу о том, что показатели безопасности применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев становятся более четкими. Группа пришла к заключению, что по решению программы или лечащего врача, а также при соблюдении соответствующего графика исходного и последующего контроля за ходом лечения бедаквилин можно безопасно применять на протяжении более чем 6 месяцев. Кроме того, лечащий врач должен быть осведомлен о применении других потенциально удлиняющих интервал QT

препаратов в любом режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, а также об относительно долгом периоде полувыведения бедаквилина, который означает, что бедаквилин сохраняется в тканях человеческого организма после окончания периода его приема. Период полувыведения бедаквилина составляет около 6 месяцев, а период полувыведения его метаболита *N*-монодесметила (M2) – около 5,5 месяца (82)⁴⁴.

Совместное применение бедаквилина и деламаида. ГРР сочла, что достаточные фактические данные для оценки эффективности или действенности одновременного применения бедаквилина и деламаида отсутствуют. Тем не менее группа пришла к выводу о том, что оцененные в 2019 г. данные о безопасности свидетельствуют об отсутствии дополнительных угроз безопасности, связанных с одновременным применением бедаквилина и деламаида. Таким образом, бедаквилин и деламаид могут применяться у пациентов, для которых ограничено использование других вариантов лечения; к ним относятся пациенты, режим лечения которых включает в себя небольшое количество других эффективных препаратов – возможно, вследствие широкой лекарственной устойчивости или непереносимости других противотуберкулезных препаратов второго ряда. Для этих пациентов необходимо разработать соответствующие графики мониторинга безопасности (в исходной точке и на протяжении всего лечения), включая снятие ЭКГ и контроль баланса электролитов, а лечащие врачи должны быть осведомлены о присутствии в режиме других препаратов, которые могут либо удлинить интервал QT, либо вызвать другие потенциальные нежелательные реакции.

Последний Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ (83) включает в себя все препараты, необходимые для длительных режимов, за исключением карбапенемов и бедаквилина для лечения детей.

Тестирование на лекарственную чувствительность. В настоящем руководстве подчеркивается предыдущая рекомендация о необходимости тестирования штамма МЛУ/РУ-ТБ у пациента на чувствительность к лекарственным средствам, запланированным для включения в режим, что позволит максимально увеличить эффективность лечения. Доступ к быстрым диагностическим тестам для надежного определения устойчивости к фторхинолонам и амикацину поможет лечащему врачу определить, можно ли назначить пациенту короткий режим лечения МЛУ-ТБ и какие препараты следует включить в длительный режим лечения МЛУ-ТБ (для этой цели может использоваться метод LPA GenoType MTBDRs/). Метод GenoType MTBDRs/ может быть использован для тестирования образцов мокроты (прямое тестирование) и изолятов культуры комплекса *M. tuberculosis* (косвенное тестирование) как у детей, так и у взрослых. Последнее тестирование может выполняться на изолятах культуры как легочной, так и внелегочной локализации. Прямое тестирование образцов мокроты позволяет раньше начать соответствующее лечение, которое может применяться независимо от статуса мазка, хотя при тестировании образцов мокроты с отрицательным результатом микроскопии мазка анализ чаще дает неопределенный результат, чем с положительным. При тестировании пациентов с отрицательным результатом GenoType MTBDRs/, особенно в популяциях с высокой предварительно протестированной вероятностью присутствия устойчивости к фторхинолонам или в случае принадлежности пациента к группе высокого риска возникновения устойчивости к фторхинолонам (или при соблюдении обоих условий), можно по-прежнему применять традиционное фенотипическое ТЛЧ. Важно сопровождать новые рекомендации по разработке режимов постоянными усилиями по расширению доступа к ТЛЧ для препаратов, в отношении которых существуют надежные методы тестирования, а также по разработке и внедрению ТЛЧ для новых лекарственных средств. С другой стороны, не следует откладывать до получения всех результатов ТЛЧ начало лечения, которое потенциально способно спасти жизнь пациента.

44 Приведена средняя продолжительность конечного периода полувыведения для бедаквилина и метаболита M2; данный более длительный конечный элиминационный период, вероятно, отражает медленное высвобождение бедаквилина и M2 из периферических тканей (83).

Возможно, потребуется начать эмпирическое лечение в режиме с вероятной эффективностью и скорректировать его на основе результатов ТЛЧ, как только они станут доступны.

Одно из важных наблюдений в отношении длительных режимов, сделанное на материале метаанализа ИДП за 2018 г., заключается в том, что, если результат ТЛЧ указывает на устойчивость к какому-либо препарату, эффективнее будет заменить его другим. Оно также относится к препаратам, в отношении которых известно, что используемое ТЛЧ или метод проведения ТЛЧ не дают надежных данных для принятия клинических решений. Хотя ТЛЧ играет важную роль в назначении более эффективного лечения, для ряда компонентов режима (например, циклосерина, стрептомицина и этамбутола) его результаты будут неопределенными. В контексте программы вероятность эффективности обычно оценивается на основе одного или нескольких из следующих критериев: подтверждение чувствительности у конкретного пациента; подтверждение чувствительности у вероятного источника заражения; отсутствие известной устойчивости к другому препарату, имеющему перекрестную устойчивость с данным препаратом; редкость использования препарата в данном районе (возможно, подкрепленная низким уровнем лекарственной устойчивости, выявленным в ходе эпиднадзора); отсутствие препарата в предыдущем режиме, который не привел к выздоровлению данного пациента. При неопределенности в отношении эффективности какого-либо препарата он может быть включен в режим, но его следует рассматривать как один из элементов целевого количества необходимых препаратов; при вынесении клинической оценки рекомендуется определить, перевешивает ли польза от его включения дополнительную токсичность, увеличение суточного количества принимаемых таблеток или другие недостатки. При разработке режима лечения необходимо учитывать относительную пользу и вред для конкретного пациента, включая межлекарственные взаимодействия.

Применение бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев. Общепризнанной является позиция, согласно которой большинство пациентов могут начинать лечение с четырех эффективных препаратов, из которых один (обычно бедаквилин) отменяется после 6 месяцев лечения. Тем не менее данные, оцененные ГРР в ноябре 2019 г., подтверждают безопасность применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев у пациентов, соблюдающих соответствующий график исходного и последующего контроля за ходом лечения. В связи с ограниченным объемом и потенциальным остаточным искажением данных ГРР не смогла оценить сравнительную эффективность продолжительного приема бедаквилина. Принимая во внимание, что после отмены бедаквилина по истечении 6 месяцев режим должен состоять по крайней мере из трех эффективных препаратов, в случае необходимости отмены какого-либо другого препарата по причине токсичности его следует заменить другим⁴⁵. Заменяющий препарат следует выбирать либо из группы В (если клофазимин и циклосерин/теризидон не были включены в состав режима ранее), либо из группы С. Выбор из группы С определяется порядком сортировки препаратов в списке и конкретными обстоятельствами пациента и ситуации. В определенных условиях для того, чтобы избежать необходимости замены препарата после начала лечения, может быть предпочтительнее использовать в начале лечения пять, а не четыре препарата. К таким условиям относятся: вероятная отмена двух из четырех препаратов до окончания лечения (например, отмена бедаквилина на 6-м месяце и досрочная отмена линезолида по причине токсичности); недоступность надежных ТЛЧ для одного или нескольких препаратов в режиме при известной высокой фоновой устойчивости к этим препаратам; малая вероятность излечения пациента препаратами, включенными в режим (например, режим в общей сложности включает в себя только два препарата из групп А и В).

Выбор длительного или короткого режима. Условный характер рекомендации об использовании короткого режима лечения МЛУ-ТБ может потребовать от пациента и поставщика медицинских услуг принять решение о длительном лечении тех пациентов,

45 Несмотря на приемлемость замены препаратов по причине токсичности, не следует проводить такую замену при признаках отсутствия реакции у пациента (например, стабильно положительных результатах бактериоскопии посева мокроты или возврате к положительным результатам посева мокроты после отрицательных). Необходимость заменить два или более препарата по причине их токсичности подпадает под определение неуспешного лечения (41).

которые в противном случае по индивидуальным показаниям могли бы находиться на коротком режиме лечения МЛУ-ТБ. Подобные ситуации включают в себя неопределенность результатов ТЛЧ или отсутствие доступа к ЛРА для препаратов второго ряда, отсутствие клофазимина или другого комплексного препарата либо состояние пациента, требующее немедленного начала лечения до завершения всех базовых тестов. При отсутствии возможности использовать короткий режим лечения МЛУ-ТБ необходимо провести повторное обследование пациента для назначения длительного режима лечения МЛУ-ТБ. В большинстве случаев пациент, начавший лечение МЛУ-ТБ в коротком режиме, при возникновении необходимости может быть позже переведен на длительный режим. При этом пациенты, находившиеся на длительном режиме не менее 4 недель, впоследствии, как правило, не могут быть переведены на короткий режим.

Дозировки и продолжительность приема препаратов. Одновременно с пересмотром настоящего руководства в 2018 г. были обновлены схемы применения препаратов с дозировкой по массе тела, используемые в режимах лечения МЛУ-ТБ как у детей, так и у взрослых (см. *Практический справочник по туберкулезу*). Пересмотр дозировок проводился с использованием профессиональных знаний членов ГРР, а также широкомасштабных консультаций с другими специалистами в различных областях, и был основан на новейших доступных сведениях об оптимальном применении соответствующих препаратов (84). Рекомендуется придерживаться этих схем в максимально возможной степени. Необходимо свести к минимуму манипуляции с таблетками (например, разделение, измельчение, растворение в воде), если иное не указано в инструкции по применению, так как эти действия негативно влияют на их биодоступность⁴⁶.

Для пациентов с положительными результатами посева на момент начала лечения, принимающих амикацин или стрептомицин, применяются все три рекомендации относительно продолжительности лечения. Для пациентов, находящихся на полностью пероральном режиме лечения МЛУ-ТБ, длительность лечения определяется согласно рекомендациям по общей продолжительности лечения и срокам после конверсии культуры (рекомендации 3.15 и 3.16 соответственно). Для пациентов с бактериологически отрицательными результатами посева или большинством форм внелегочного ТБ единственной применимой рекомендацией является рекомендация 3.15 по общей продолжительности лечения.

Шестимесячная продолжительность использования бедаквилина и деламанида, которая, как правило, рекомендуется в настоящем руководстве, отражает применение этих препаратов в большинстве проанализированных данных пациентов, что согласуется с рекомендациями по назначению, представленными производителями в регулирующие органы (например, (85–87)). Новые фактические данные подтверждают безопасность применения бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев у пациентов, соблюдающих соответствующий график исходного и последующего контроля за ходом лечения. Тем не менее необходимо помнить, что, в отличие от бедаквилина и деламанида, некоторые другие препараты, включенные в режимы лечения МЛУ-ТБ (например, фторхинолоны и клофазимин), используются не по зарегистрированному назначению, а рекомендуемая продолжительность их применения в режимах лечения МЛУ-ТБ часто намного превосходит предлагавшуюся для их первоначальной зарегистрированной цели. Для других препаратов (особенно линезолида) может потребоваться сокращенная продолжительность применения по причине токсичности, связанной с долгосрочным приемом.

Для повышения вероятности успеха лечения важно, чтобы оно осуществлялось без перерывов. К значимым способам повысить приверженность лечению могут относиться меры по поддержке приверженности лечению – помощь пациентам в посещении медицинских учреждений, посещение на дому медицинскими работниками либо использование цифровых технологий для повседневной коммуникации (29).

⁴⁶ Особенно остро эта проблема стоит в случае с таблетками деламанида, содержимое которых очень неприятно на вкус (см. сводные неопубликованные данные по пересмотренному руководству 2018 г. в приложении 5).

3.6 Мониторинг и оценка

Необходимо вести мониторинг пациентов, находящихся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, на предмет ответа на лечение и угроз их безопасности. Для этого должен использоваться рациональный график соответствующих клинических и лабораторных исследований (9, 60). Наряду с контролем результатов лечения для обеспечения надлежащих мероприятий, приемлемого уровня мониторинга и оперативного реагирования на нежелательные реакции к пациентам с любым типом режима лечения МЛУ-ТБ должен применяться механизм аМБЛ ВОЗ. Также может быть показано проведение электрокардиографии, так как в будущем все больше режимов будут включать в себя два или три препарата, которые, как ожидается, могут вызывать удлинение интервала QT. При включении в режимы определенных препаратов также следует обеспечить доступность аудиометрии и специфических биохимических тестов. Результаты лечения во время беременности, а также данные послеродового эпиднадзора в отношении врожденных отклонений могут быть использованы при составлении дальнейших рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ во время беременности.

В пересмотренном руководстве 2018 г. содержится отдельная рекомендация по использованию посева и микроскопии для контроля бактериологического ответа во время лечения (в отношении вопроса РICO № 11 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) см. раздел 5). Очень важно (а в случае с ТЛЧ – критически важно), чтобы приведенные в настоящем руководстве рекомендации по лечению сопровождались доступом к ТЛЧ для препаратов, в отношении которых существуют надежные методы тестирования, а также разработкой других методов (например, секвенирования) для новых препаратов.

Необходимо вести мониторинг пациентов, находящихся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ, на предмет ответа на лечение и угроз их безопасности. Для этого должен использоваться рациональный график соответствующих клинических и лабораторных исследований (9, 60). Реакция на лечение и токсичность препаратов контролируется путем регулярного сбора анамнеза, физикального обследования, рентгенографии грудной клетки, специальных тестов, таких как аудиометрия, проверка остроты зрения или электрокардиография, а также лабораторного мониторинга. Использование микроскопии мазка или посева для оценки конверсии бактериологического статуса является важным способом оценки ответа на лечение. Ожидается, что большинство пациентов приобретают отрицательный статус мокроты в течение первых нескольких месяцев после начала лечения. Стабильно положительные результаты бактериоскопии посева мокроты в течение более длительного срока или при приближении ожидаемой даты окончания интенсивного этапа, на котором применяются инъекционные препараты, представляют собой повод для пересмотра режима и проведения ТЛЧ. НПТ также должны стремиться к регистрации всех пациентов с МЛУ/РУ-ТБ посредством осуществления последующего наблюдения и мониторинга результатов лечения в рамках национального эпиднадзора. Большую важность имеет регулярный анализ данных когорты пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

За последние годы был стандартизирован механизм эпиднадзора в отношении бактериологического статуса, лекарственной устойчивости и оценки исходов лечения (41). Напротив, учитывая относительную новизну применения активного фармаконадзора в рамках НПТ, большинству НПТ следует усилить систематический мониторинг нежелательных реакций во время и после окончания лечения (59, 60). В случае использования этой рекомендации важно контролировать ухудшение слуха и функции почек, особенно при использовании аминогликозидов. Применение аМБЛ в значительной степени обосновано все более широким использованием в режимах лечения МЛУ-ТБ по всему миру комбинаций новых и перепрофилированных препаратов. Токсичность некоторых препаратов может увеличиваться вместе с продолжительностью их использования (например, в случае повреждения нервов линезолидом), что может ограничивать их дальнейшее применение у пациента, а иногда и приводить к полному прекращению лечения. В целях наилучшего учета интересов отдельных пациентов и пересмотра локальных и глобальных стратегий настоятельно рекомендуется проводить перспективный сбор точных данных по ключевым переменным на уровне конкретных случаев с использованием электронного реестра (88).

Раздел 4. Режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам

4.1 Рекомендация

новая рекомендация

№	Рекомендация
4.1	Режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения продолжительностью 6–9 месяцев может применяться в условиях операционного исследования у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и устойчивостью к фторхинолонам, которые либо не принимали бедаквилин и линезолид ранее, либо принимали эти препараты в течение не более чем 2 недель. <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)</i>

4.2 Замечания

- Режим «Бедаквилин, претоманид⁴⁷ и линезолид» (BPaL), использовавшийся в исследовании Nix-TB⁴⁸ (89), не может рассматриваться для *стандартного* программного применения во всем мире до получения дополнительных фактических данных о его эффективности и безопасности. Тем не менее в соответствии с превалирующими этическими стандартами режим BPaL может рассматриваться в качестве крайней меры для отдельных пациентов, составить эффективный режим лечения которых на основе существующих рекомендаций ВОЗ невозможно.
- Анализ фактических данных указывает на возможность использования этого режима для отдельных подгрупп пациентов, например ЛЖВ (см. раздел 4.4).

4.3 Обоснование и фактические данные

Рекомендация, приведенная в данном разделе, относится к следующему вопросу.

Вопрос PICO № 10 (МЛУ/РУ-ТБ, 2020 г.): *Позволяет ли режим лечения продолжительностью 6–9 месяцев, состоящий из бедаквилина, претоманида и линезолида, безопасно улучшить результаты лечения у пациентов с ШЛУ-ТБ, у пациентов с непереносимостью лечения или у пациентов, не реагирующих на лечение МЛУ-ТБ, по сравнению с другими режимами, соответствующими рекомендациям ВОЗ?*

47 Претоманид представляет собой новое химическое соединение, относящееся к классу соединений, известных как нитроимидазооксазины, которые обладают высокой противотуберкулезной активностью и уникальным механизмом действия.

48 С протоколом исследования Nix-TB можно ознакомиться по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> (на англ. яз.). Кроме того, опубликованы результаты исследования Nix-TB (90).

Это новая рекомендация для определенной группы пациентов; она должна применяться в условиях операционного исследования и поэтому не относится к стандартному программному использованию. С учетом этих ограничений данная рекомендация дополняет прочие рекомендации ВОЗ в отношении применения длительных режимов у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ (см. раздел 3), поскольку пациентам с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам обычно назначается длительный режим, включающий в себя препараты из групп А, В и С, в зависимости от характера их лекарственной чувствительности и других параметров. В связи с этим для применения данной новой рекомендации по режиму ВРАL необходимо выполнить ряд условий, описанных в разделе 4.5.

В связи с ограниченным выбором доступных лекарственных средств и опасностью заболевания для жизни пациента лечение ШЛУ-ТБ ставит перед лечащими врачами и НПТ множество сложных задач. С 2006 г., когда впервые был описан случай ШЛУ-ТБ, у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам, как правило, наблюдались неуспешные исходы лечения (90). Согласно данным, предоставленным ВОЗ государствами-членами, из когорты пациентов с ШЛУ-ТБ, начавших лечение в 2016 г. (с доступными результатами лечения по состоянию на 2018 г.), успешно завершили лечение лишь 39%. При этом 26% пациентов умерли, у 18% лечение оказалось неуспешным, а еще 17% были потеряны для последующего наблюдения или не оценивались (1).

Фактологическая база и анализ фактических данных. Настоятельная необходимость разработки более эффективных режимов лечения пациентов с широкой лекарственной устойчивостью, включая устойчивость к фторхинолонам и более широкий характер лекарственной устойчивости, стала стимулом для ряда исследований и инициатив, посвященных тестированию более эффективных и инноваторских режимов лечения, включающих в себя новые и перепрофилированные препараты. Одним из таких исследований является Nix-TB, проведенное НПО TB Alliance. Исследование Nix-TB представляло собой фазу III открытого наблюдательного когортного исследования в одной группе, задача которого заключалась в оценке безопасности, эффективности, переносимости и фармакокинетических свойств 6-месячного режима лечения ВРАL, продолжительность которого могла увеличиваться до 9 месяцев для пациентов, пропускавших прием препаратов, сохранявших положительный результат посева культуры или на 4–6-м месяце лечения вновь показавших положительный результат после отрицательного (89). Исследование проводилось в период с 2014 по 2019 г. на базе трех экспериментальных учреждений в ЮАР. Первый пациент был зарегистрирован в апреле 2015 г. Отобранные для участия пациенты находились в возрасте от 14 лет, имели массу тела от 35 кг, документально подтвержденный ВИЧ-статус и бактериологически подтвержденный положительный результат посева культуры мокроты на ШЛУ-ТБ или на МЛУ/РУ-ТБ, но с непереносимостью лечения или отсутствием ответа на предшествующее лечение МЛУ/РУ-ТБ. К ним также применялся ряд других критериев включения в исследование (см. вставку 2).

Последующее наблюдение за пациентами после завершения лечения имело продолжительность до 24 месяцев. Основным критерием оценки результата являлось отсутствие бактериологического ответа, рецидив или неуспешное лечение (включая смерть от причин, связанных с ТБ) в период последующего наблюдения длительностью до 6 месяцев после завершения лечения. К вторичным критериям оценки результата относились следующие:

- отсутствие бактериологического ответа, рецидив или неуспешное лечение в период последующего наблюдения длительностью до 24 месяцев после завершения лечения (в качестве подтверждающего анализа);
- длительность лечения, необходимая для конверсии культуры мокроты в отрицательный статус;
- доля пациентов с конверсией культуры мокроты в отрицательный статус по состоянию на 4, 6, 8, 12, 16 и 26-ю или 39-ю неделю лечения;
- дозировка линезолида (фактическая) и его эффективность;
- изменение симптоматики ТБ по сравнению с началом лечения;
- изменение субъективного состояния здоровья пациента по сравнению с началом лечения;
- изменение массы тела по сравнению с началом лечения.

Режим, использовавшийся в исследовании Nix-TB, включал в себя претоманид в дозировке 200 мг один раз в сутки, бедаквилин в дозировке 400 мг один раз в сутки в течение первых 2 недель лечения (дни 1–14), а затем 200 мг три раза в неделю, и линезолид в дозировке 1200 мг один раз в сутки (дополнительная информация по дозировкам линезолида включена в раздел 4.5) (89). В исследование Nix-TB входил тщательный микробиологический и клинический мониторинг, а также отслеживание нежелательных реакций (89).

По материалам исследования Nix-TB, включавшим в себя информацию о 108 пациентах, была составлена фактологическая база для ответа на вопрос PICO № 10. В общей сложности в исследовании участвовали 109 пациентов, но один из них отозвал свое информированное согласие; данные этого пациента были включены в анализ безопасности, но не в анализ эффективности режима. Эти данные были сопоставлены с подмножеством данных ИДП, которое в общей сложности включало в себя 13 273 индивидуальных истории болезни пациентов, полученные в рамках 55 различных исследований или медицинских учреждений в 38 странах мира. Для первичного анализа в сравнительную группу были включены пациенты из массива ИДП, находившиеся на длительных режимах лечения (со средней продолжительностью лечения 21,0–25,5 месяца), в состав которых входил как бедаквилин, так и линезолид (ни один пациент из массива ИДП не принимал претоманид). В сравнительную группу вошли данные 456 пациентов из Беларуси, Индии, Российской Федерации, Франции и ЮАР, а также данные одного многостранового исследования⁴⁹. Состав экспериментальной и сравнительной групп был тщательно сопоставлен по критерию наличия ШЛУ, МЛУ, устойчивости к фторхинолонам, а также по ВИЧ-статусу, причем отбор подобного по вероятности проводился по переменным возраста, пола, изначального результата посева культуры, степени заболевания (определялась по результатам мазка на КУБ в начале лечения или присутствию полостей распада либо двустороннего поражения на рентгенограмме грудной клетки в случае отсутствия результатов мазка на КУБ) и уровня дохода страны (с использованием метода Атласа Всемирного банка (91)). Результаты лечения, использовавшиеся в этом анализе, состояли из заданных исследователем результатов для экспериментальной группы (т. е. для исследования Nix-TB) и результатов, в целом опирающихся на определения ВОЗ⁵⁰, – для сравнительной группы (т. е. для пациентов, включенных в ИДП). Для того чтобы уравнивать шансы появления различных результатов

49 Китай, Республика Корея, Российская Федерация, Таиланд, Филиппины.

50 Результаты лечения соответствуют определениям, приведенным в статье Laserson K.F. et al. (2005) (93) или в документе ВОЗ «Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г.» (94).

Вставка 2. Критерии включения в исследование Nix-TB, в котором использовался режим VPaL

Для исследования Nix-TB применялись следующие критерии включения.

1. Письменное информированное согласие, предоставленное до начала всех процедур, связанных с клиническим испытанием (для лиц младше 18 лет дополнительно требовалось согласие законного попечителя).
2. Масса тела ≥ 35 кг (в легкой одежде и без обуви).
3. Готовность и возможность посещать учреждение в назначенные сроки для дальнейшего наблюдения и проходить оценку в рамках исследования.
4. Согласие на проведение теста на ВИЧ. Если тест на ВИЧ проводился в течение 1 месяца до начала клинического испытания, при наличии документального подтверждения (тест ELISA и/или Western Blot) повторное проведение не требуется. При известном и подтвержденном положительном ВИЧ-статусе с наличием документального подтверждения повторное тестирование на ВИЧ не требуется.
5. Мужской или женский пол, возраст от 14 лет.
6. Соответствие одной из нижеследующих характеристик легочного ТБ.
 - a. ШЛУ-ТБ с: i) документально подтвержденным положительным результатом посева культуры (на *M. tuberculosis*) в течение 3 месяцев до проведения скрининга или наличием *M. tuberculosis* в мокроте, подтвержденным на основе молекулярного теста в течение 3 месяцев до проведения скрининга или во время скрининга; ii) документально подтвержденной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, одному из фторхинолонов и одному из инъекционных препаратов в любой момент в прошлом или в момент скрининга.
 - b. МЛУ-ТБ с документально подтвержденным положительным результатом посева культуры (на *M. tuberculosis*) в течение 3 месяцев до проведения скрининга или в момент скрининга, с документально подтвержденным отсутствием ответа на лечение с применением наилучшего доступного режима на протяжении 6 месяцев или более до регистрации в клиническом испытании. При этом пациент, по мнению исследователя, придерживался режима лечения в прошлом и будет соблюдать режим лечения в рамках исследования.
 - c. МЛУ-ТБ с документально подтвержденным положительным результатом посева культуры (на *M. tuberculosis*) в течение 3 месяцев до проведения скрининга или в момент скрининга, при невозможности продолжать режим лечения препаратами второго ряда в связи с документально подтвержденной непереносимостью: i) парааминосалициловой кислоты, этионамида, аминогликозидов или фторхинолонов; ii) не упомянутых выше компонентов текущего режима, что, по мнению исследователя, делает пациента пригодным для участия в исследовании.
7. Рентгенограмма грудной клетки (сделанная в течение года до момента скрининга), по мнению исследователя, соответствует картине легочного ТБ.
8. Отсутствие репродуктивной функции или применение эффективных методов контроля рождаемости, указанных в протоколе.

В протоколе перечислены двадцать критериев исключения; они касаются истории болезни, отдельных методов лечения и отклонения лабораторных показателей от нормы. Полный список критериев исключения содержится в протоколе, с которым можно ознакомиться по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> (на англ. яз.).

с момента начала лечения, при сравнении двух групп в анализ включались все результаты за период, охватывающий 24 месяца с начала лечения. Таким образом, в экспериментальной группе эти результаты наблюдались после завершения лечения, а в сравнительной – по состоянию на момент завершения лечения (поскольку пациенты из ИДП находились на длительном режиме и не подвергались последующему наблюдению после завершения лечения). В три другие сравнительные группы из ИДП входили пациенты на следующих длительных режимах лечения: с применением бедаквилина; с применением линезолида; без применения бедаквилина либо линезолида. Изначально ГРР планировала провести оценку экспериментального режима по сравнению со всеми тремя сравнительными группами; тем не менее в ходе обсуждения группа пришла к соглашению о том, что для оценки следует использовать сравнительную группу, режим которой включал в себя бедаквилин и линезолид, поскольку именно эти пациенты имеют больше всего сходства с пациентами, находившимися на рекомендуемом в настоящее время режиме из препаратов групп А, В и С. Тем не менее провести прямое сравнение между ВPaL и длительными полностью пероральными режимами, составленными в соответствии с новейшими рекомендациями ВОЗ, которые были выпущены в марте 2019 г., оказалось невозможным, поскольку эти режимы применялись лишь с середины 2019 г., в связи с чем отсутствовала информация о результатах лечения пациентов. На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной с помощью GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена как очень низкая.

Помимо этого, в контексте вопроса PICO № 10 ГРР проанализировала следующие дополнительные данные: анализ экономической эффективности, исследование приемлемости и вероятности внедрения режима ВPaL, результаты моделирования фармакокинетики, основанные на фармакокинетической токсикодинамической модели, а также краткий обзор доклинических и первых клинических данных по претоманиду. Анализ экономической эффективности, исследование приемлемости и анализ моделирования фармакокинетики проводились параллельно с исследованием Nix-TB и спонсировались НПО TB Alliance.

Анализ экономической эффективности преследовал две цели:

- оценить экономическую эффективность нового режима лечения (ВPaL) по сравнению со стандартом медицинской помощи с фиксированной стоимостью;
- оценить максимальную стоимость препаратов, при которой режим ВPaL можно было бы считать экономически эффективным или экономически нейтральным в каждой конкретной ситуации.

В ходе анализа рассматривались две группы пациентов: пациенты с ШЛУ-ТБ и пациенты с ШЛУ-ТБ в совокупности с пациентами с МЛУ-ТБ, показавшими неуспешные результаты или непереносимость лечения. Для сравнения был выбран режим лечения, входящий в стандарт медицинской помощи в Грузии, на Филиппинах и в ЮАР; в качестве основного интересующего результата рассматривалось предотвращение прироста затрат на один год жизни с поправкой на инвалидность (DALY). Данные рассматривались с точки зрения служб здравоохранения.

Цель исследования приемлемости состояла в том, чтобы оценить приемлемость и вероятность внедрения режима ВPaL в соответствии с ожиданиями ключевых заинтересованных сторон на основе ряда критериев, включая предполагаемые выгоды и риски внедрения ВPaL, а также длительные индивидуальные режимы лечения и другие практические требования, связанные с внедрением режима. Перекрестное многострановое исследование с использованием смешанных методов проводилось в 2018–2019 г. среди заинтересованных сторон в Индонезии, Кыргызстане и Нигерии. В общей сложности были получены ответы от 188 участников, в число которых входили лица, осуществлявшие уход, субъекты программной деятельности (включая национальные и международные программы и группы поддержки пациентов), а также государственные и частные лаборатории.

Дополнительные представленные фактические данные включали в себя результаты моделирования фармакокинетики, основанные на фармакокинетической токсикодинамической модели, предназначенной для количественной оценки взаимосвязей между фармакокинетическими характеристиками и токсичностью линезолида в рамках 6-месячного режима ВРaL. ГРР были предоставлены результаты моделирования по 88 пациентам, получавшим линезолид в рамках исследования Nix-TB. В данные по этой группе была включена информация о семи умерших пациентах. В общей сложности из анализа были исключены данные по 21 пациенту, участвовавшему в исследовании Nix-TB: по 16 – в связи с неполнотой истории дозировок (т. е. эти пациенты продолжали лечение на момент анализа) и по пяти – в связи с невозможностью проверки истории дозировок.

Кроме того, участникам ГРР был представлен независимый краткий обзор доклинических и первых клинических данных по претоманиду. Этот обзор содержал справочную информацию, доклинические данные и клинические данные первых фаз исследований с подробным описанием безопасности и эффективности режима, включая данные, представленные в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) в рамках первоначальной заявки на новый препарат или в качестве дополнительной информации.

Указания ГРР. ГРР рассмотрела желаемый эффект от успешного лечения, который оказался выше в экспериментальной группе, чем в сравнительной, для всех четырех оцениваемых результатов лечения. В целом при сравнении успешного результата лечения с неуспешным результатом или рецидивом показатель успеха лечения составил 97,0% в исследовании Nix-TB и 91,7% – в сравнительной группе (что в пересчете на 100 пациентов составляет шесть дополнительных случаев успешного лечения). При сравнении успешного результата лечения с летальным исходом показатель успеха лечения составил 93,2% в исследовании Nix-TB и 91,9% – в сравнительной группе (что в пересчете на 100 пациентов составляет один дополнительный случай успешного лечения). При сравнении успешного результата лечения с неуспехом лечения, рецидивом или летальным исходом, а также успешного результата лечения со всеми неблагоприятными исходами в совокупности (т. е. неуспехом лечения, рецидивом, летальным исходом и потерей для последующего наблюдения) доля пациентов с успешным результатом лечения в экспериментальной и сравнительной группах составила 90,5% против 84,8% (шесть дополнительных случаев успешного лечения на 100 пациентов) и 88,9% против 82,2% (два дополнительных случая успеха лечения на 100 пациентов) соответственно. На основе этих показателей первичный анализ сравнения ВРaL с длительными режимами, содержащими бедаквилин и линезолид, при средней продолжительности последующего наблюдения, равной 24 месяцам (21,0–25,5 месяца) дал скорректированное отношение шансов, равное 3,3 для успеха лечения против неуспеха лечения и рецидива в совокупности (95%-ный ДИ = 0,8–13,7), 1,0 для успеха лечения против летального исхода (95%-ный ДИ = 0,1–8,2), 1,8 для успеха лечения против неуспеха, рецидива или летального исхода (95%-ный ДИ = 0,7–4,4) и 1,2 для успеха лечения против всех неблагоприятных исходов (95%-ный ДИ = 0,5–3,1). ГРР оценила более низкий показатель потери для последующего наблюдения в качестве желаемого эффекта. Доля пациентов, потерянных для последующего наблюдения, в экспериментальной группе (где применялся режим ВРaL) оказалась меньше (1,8%), чем в сравнительной группе (3,1%), однако экспертная группа не сочла эту разницу значительной. Коллектив экспертов также предположил, что сокращение продолжительности лечения и снижение воздействия препаратов относятся к желаемым эффектам и что оба вышеуказанных фактора входят в суммарное бремя того или иного режима лечения МЛУ/РУ-ТБ, которое может быть не в полной мере отражено только в показателях потери для последующего наблюдения. Анализ подгрупп не удалось провести в связи с малым объемом выборки.

Помимо этого, по сравнению с использовавшимися в исследовании препаратами режим ВРaL был связан с высокой частотой возникновения нежелательных реакций, что вызвало беспокойство у членов ГРР. Из 109 пациентов, участвовавших в исследовании Nix-TB, 28 (25,7%) столкнулись по крайней мере с одной серьезной нежелательной реакцией. Эта группа включала

в себя один (0,9%) летальный исход по причине острого геморрагического панкреатита, 29 (26,6%) других серьезных нежелательных реакций, в том числе госпитализаций и состояний угрозы жизни, и две (1,8%) нежелательные реакции, приведшие к возникновению стойкой или значительной инвалидности или нетрудоспособности. В общей сложности 53 (49%) пациента столкнулись по меньшей мере с одной нежелательной реакцией уровня 3–4, которая была оценена как связанная с используемыми в исследовании препаратами; в их число вошли 25 случаев периферической нейропатии (11 из них удалось купировать), 16 случаев повышения уровня печеночных трансаминаз (13 купированы), девять случаев гематологических нежелательных реакций (все купированы), восемь случаев повышения уровня ферментов поджелудочной железы (семь купированы) и два случая неврита зрительного нерва (оба купированы). Вследствие этих реакций у одного пациента были отменены все три препарата, а у 35 (32%) – линезолид (в начальной дозировке 1200 мг/сут). Только 20 (18%) пациентов завершили полный курс линезолида в дозировке 1200 мг/сут. ГРР обсудила сложности, возникающие при сравнении этих нежелательных реакций с данными других исследований в связи с существенными и важными различиями в отношении проверки, оценки и регистрации нежелательных реакций. Тем не менее при анализе ИДП (где 90% пациентов получали линезолид в дозировке ≤ 600 мг/сут) суммарная частота случаев окончательного отказа от линезолида составила 17,9%, а в обсервационном исследовании endTB (где все пациенты получали линезолид в дозировке ≤ 600 мг/сут) частота случаев прекращения приема линезолида составила 13,1%. В обоих вышеуказанных исследованиях более 80% пациентов получали линезолид в исходной дозировке 600 мг/сут. Согласно предварительному анализу обсервационного исследования endTB, девять пациентов из 1094 (0,8%) умерли вследствие нежелательной реакции, возможно или вероятно связанной с лекарственными препаратами, включая двух человек с внезапной сердечной смертью. Эти два пациента получали бедаквилин, клофазимин, капреомицин и парааминосалициловую кислоту; у обоих пациентов наблюдалась гипокалиемия.

При анализе информации из независимого обзора доклинических данных и клинических данных первых фаз исследований было подчеркнуто, что претоманид обладает активностью в отношении реплицирующихся и нереплицирующихся бацилл, которая зависит как от концентрации, так и от дозировки препарата. В обзоре были исчерпывающе описаныстораживающие признаки, многие из которых наблюдались при воздействии более высоких доз, чем применяются при лечении людей; тем не менее следует отметить, что эти признаки, вероятно, зависящие как от срока воздействия, так и от дозировки, включали в себя токсическое воздействие на печень (гипертрофию гепатоцитов, повышение уровня трансаминаз и увеличение массы печени, наблюдаемые при высоких дозировках у грызунов и низких дозировках у обезьян), а также токсическое воздействие на репродуктивную функцию у самцов, наблюдаемое при модельных исследованиях на животных (мышьях и обезьянах). Эффекты, наблюдаемые у обезьян, могли быть вызваны общим ухудшением здоровья этих животных; тем не менее аналогичные признаки наблюдались при модельных исследованиях на грызунах, причем некоторые факты указывали на то, что эти эффекты могут быть необратимыми. В модельных исследованиях на мышьях эти эффекты наблюдались при том же воздействии, которое будет оказываться на людей; при этом также отмечалось токсическое воздействие на репродуктивную функцию самок.

Полученная ГРР дополнительная информация о нежелательных реакциях включала в себя результаты реализации фармакокинетической токсикодинамической модели (Savic R, неопубликованные данные, Калифорнийский университет, Сан-Франциско, ноябрь 2019 г.). На основании этих данных был сделан вывод о том, что у пациентов с ШЛУ-ТБ фармакокинетика линезолида носит нелинейный характер и что наилучшим прогнозирующим признаком возникновения токсического эффекта являются индивидуальные характеристики концентрации линезолида в зависимости от времени. Более высокие показатели токсичности наблюдались при более высоких суммарных суточных дозах, причем степень токсичности при графике приема препаратов один или два раза в сутки была сопоставимой. Результаты моделирования

данных показали, что анемию можно контролировать путем тщательного мониторинга изменений уровня гемоглобина в течение первых 4 недель лечения (в частности, снижение уровня гемоглобина более чем на 10% от исходного уровня должно быть основанием для снижения дозировки линезолида, после чего уровень гемоглобина уверенно восстанавливается). Тромбоцитопения не была отмечена в качестве серьезной проблемы. Исследователи рекомендовали тщательно следить за признаками периферической нейропатии; согласно данным моделирования, при возникновении периферической нейропатии у большинства пациентов она была обратимой на протяжении 3 месяцев. ГРР выразила обеспокоенность в связи с различиями между двумя исследованиями относительно обратимости периферической нейропатии (т. е. если в одном исследовании было указано, что она обратима в значительной степени, то в другом исследовании были приведены иные выводы).

Группа подробно рассмотрела желательные и нежелательные эффекты, а также баланс между ними, указав на очень низкую степень уверенности в фактических данных и отметив усилия, предпринятые для сопоставления пациентов из экспериментальной и сравнительной групп (путем прямого сопоставления и сопоставления, основанного на методе отбора подобного по вероятности). В целом ГРР согласилась с тем, что режим ВРaL продемонстрировал высокие показатели успешного лечения у пациентов с ШЛУ-ТБ в ЮАР, а также отметила дополнительные положительные результаты, полученные по итогам использования этого режима, по сравнению с пациентами, находившимися на длительных режимах с применением бедаквилина и линезолида. Тем не менее у ГРР сохранились серьезные опасения по поводу вероятности и тяжести нежелательных реакций, присутствия в доклинических данных возможных признаков, указывающих на токсичность для репродуктивной функции, ограничений в дизайне исследования и общей очень низкой степени уверенности в фактических данных. ГРР выразила обеспокоенность в связи с тем, что исследование Nix-TB проводилось в одной группе без сравнительной группы в составе исследования. В целом в нем участвовали 109 человек из одной страны (ЮАР), включая группу пациентов с изначально отрицательным результатом посева культуры мокроты, а также большое количество пациентов, до начала режима ВРaL получавших терапию различной продолжительности с применением препаратов второго ряда. ГРР согласилась с тем, что это может ограничить возможность обобщенного использования выводов исследования для всех групп населения и всех регионов.

ГРР была обеспокоена проблемой серьезных нежелательных реакций, особенно связанных с линезолидом, а также связанных с претоманидом потенциальныхстораживающих признаков мужского бесплодия, наблюдаемых в модельных исследованиях на животных (мышьях и обезьянах). Группа обратила внимание на потенциальные сложности, связанные с мониторингом бесплодия в рамках программной деятельности. TB Alliance проведет рекомендованные US FDA дополнительные исследования спермы человека; тем не менее на момент проведения заседания ГРР эти данные еще не были доступны для ознакомления. ГРР определила, что бесплодие является серьезной проблемой, поскольку затрагивает как пациентов, так и их семьи. ГРР также отметила, что на момент начала исследования Nix-TB в ЮАР существовали ограниченные возможности для лечения пациентов с МЛУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам, что сопровождалось высоким уровнем летальности. Вероятно, по этой причине пациенты в тот период могли не придавать проблеме потенциального мужского бесплодия такого значения, которое она приобрела сейчас. Таким образом, в отношении баланса между желательными и нежелательными эффектами не был сделан окончательный вывод в пользу экспериментального или сравнительного режима.

В отношении ценности результата для пациентов ГРР не смогла получить какие-либо фактические данные исследований для изучения. Несмотря на отсутствие фактических данных исследований, ГРР предположила, что степень ценности основных результатов для пациентов может характеризоваться серьезной неопределенностью или вариабельностью. Одним из результатов, по которому в настоящее время доступно недостаточно информации, была названа проблема с фертильностью. ГРР сочла, что эта проблема усложнит формирование позиции относительно степени ценности результатов лечения для пациентов. Группа обсудила

существование и других разнообразных результатов, связанных с безопасностью (например, других нежелательных реакций, включая периферическую нейропатию) и их различную ценность для пациентов. ГРП проанализировала косвенные фактические данные с помощью отдельного качественного исследования, проведенного среди 16 пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ из стран с высоким уровнем бремени ТБ (это исследование использовалось для формирования мнения ГРП по вопросу PICO № 2, описанному в разделе 2). Целью этого исследования было определение наиболее приемлемого режима лечения лекарственно-устойчивого ТБ с точки зрения пациента. На основе результатов этого исследования было определено, что с точки зрения опрошенных пациентов предпочтительный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ должен быть коротким, без инъекционных препаратов, не имеющих или имеющих мало физических и психических побочных эффектов, а также имеющим небольшое суточное количество принимаемых таблеток.

Исследование экономической эффективности показало, что применение режима ВРaL для лечения ШЛУ-ТБ по предложенной цене (364 долл. США за количество претоманида, необходимое на курс лечения), вероятно, приведет к экономии в исследованных условиях. Исследование показало, что экономия средств зависит от стоимости медицинской помощи и тяжести бремени ШЛУ-ТБ и составляет около 4490 долл. США (без учета расходов на АРТ) в ЮАР, 4060 долл. США в Грузии и 3860 долл. США на Филиппинах. В странах с широкой распространенностью сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ (например, в ЮАР) добавление будущих сопряженных расходов, например по линии программ борьбы с ВИЧ (расходы на АРТ), сокращает размер ожидаемой экономии средств до 1400 долл. США на пациента. В целом при применении режима ВРaL в отношении более широкой популяции (включая пациентов с неуспешным результатом лечения МЛУ/РУ-ТБ и пациентов с МЛУ-ТБ и непереносимостью лечения) ГРП наблюдала рост дополнительных выгод как с точки зрения смертности и предотвращенных DALY, так и с точки зрения дополнительных расходов. Исследователи пришли к выводу о том, что воздействие режима ВРaL с точки зрения расходов и предотвращенных DALY будет зависеть от общей эффективности НПТ (например, в контексте доли потерь для последующего наблюдения и летальных исходов). ГРП отметила, что в анализ экономической эффективности не были включены расходы на питание, которые необходимо будет учитывать при внедрении режима ВРaL. В ходе исследования Нix-ТВ прием всех исследуемых препаратов осуществлялся во время еды (в связи с назначением бедаквилина, который также теперь будет использоваться в качестве основного препарата в длительных режимах лечения МЛУ/РУ-ТБ). ГРП отметила, что анализ экономической эффективности предметно не затрагивал другие представленные фактические данные; по мнению ГРП, важнее всего было отсутствие анализа нежелательных последствий. Таким образом, анализ экономической эффективности был информативным, но не опирающимся напрямую на оценивавшиеся ГРП фактические данные.

Несмотря на отсутствие научных данных в отношении социальной справедливости, ГРП сочла, что благодаря доступности короткого режима для всех пациентов во всем мире его введение, вероятно, приведет к укреплению социальной справедливости в отношении здоровья. ГРП определила стоимость претоманида и заявила, что она сделает режим ВРaL доступным для НПТ в зависимости от рекомендаций группы экспертов. Дети и беременные женщины не участвовали в исследовании Нix-ТВ, поэтому в настоящее время режим ВРaL не будет применяться в этих группах.

По шести из семи оценивавшихся категорий приемлемости (от комфорта для пациентов до мониторинга безопасности лечения) режим ВРaL был оценен как более приемлемый, чем длительный режим речения МЛУ-ТБ, за исключением мониторинга безопасности лечения, где разница была сочтена незначительной. К основным критериям приемлемости ВРaL относятся более короткая продолжительность режима, отсутствие инъекционных препаратов, небольшое суточное количество таблеток, ожидаемые предпочтения пациентов и более низкая финансовая нагрузка на пациентов, ожидаемый более высокий показатель успешного лечения, снижение затрат со стороны системы здравоохранения, минимальные дополнительные требования к диагностическим процессам и более низкая ожидаемая

нагрузка на туберкулезные лаборатории для бактериологического мониторинга лечения в пересчете на одного пациента. ГРР пришла к выводу о том, что это вмешательство, вероятно, является приемлемым для ключевых заинтересованных сторон. У ГРР сохранились опасения относительно приемлемости вмешательства в связи с потенциальным токсическим эффектом для репродуктивной функции (который не обсуждался предметно с участниками исследования, поскольку на тот момент был неизвестен исследователям), а также относительно использованной в исследовании сравнительной группы, которая не совпадала со сравнительной группой, оценивавшейся ГРР. Таким образом, ГРР пришла к заключению, что анализ экономической эффективности был информативным, но не опирающимся напрямую на оценивавшиеся группой фактические данные.

В связи с общей высокой степенью приемлемости режима ВРaL вероятность его внедрения в качестве стандарта медицинской помощи для лечения пациентов с неуспешными результатами лечения ШЛУ-ТБ и МЛУ-ТБ или пациентов с МЛУ-ТБ и непереносимостью лечения была оценена в 88%: лишь 1% из 166 участников оценили его внедрение как «маловероятное», а 11% заняли нейтральную позицию. Аналогичным образом (в 84%) была оценена вероятность внедрения режима ВРaL в качестве стандарта медицинской помощи для лечения пациентов с МЛУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам вне зависимости от дополнительной устойчивости к инъекционным препаратам второго ряда. Эти результаты указывают на то, что в целом опрошенные участники считают внедрение режима целесообразным.

ГРР отметила, что в дальнейшем будут необходимы дополнительные исследования, которые позволят сформировать более упорядоченную сравнительную группу, что снизит возможность остаточных искажений и повысит общую степень уверенности в фактических данных. ГРР также подчеркнула, что ВОЗ будет необходимо отредактировать, пересмотреть или обновить настоящее руководство после появления дополнительных существенных данных об эффективности и безопасности режима ВРaL. Таким образом, в связи с расширением фактологической базы по применению режима ВРaL НПТ рекомендуется делиться этими данными для целей выработки международной политики.

Неопубликованные данные. После заседания ГРР НПО TB Alliance передала ВОЗ дополнительный доклад, включавший в себя сравнение данных исследования Nix-TB с когортой пациентов с ШЛУ-ТБ, проходивших лечение в одном из участвовавших в исследовании учреждений (на момент выпуска действующего руководства этот доклад являлся неопубликованным и конфиденциальным). В этом анализе сравнительная группа состояла из 102 пациентов с ШЛУ-ТБ, проходивших лечение в программных условиях в ЮАР в период с ноября 2013 г. по апрель 2016 г. У всех пациентов в сравнительной группе был лабораторно подтвержден ШЛУ-ТБ с устойчивостью изолята культуры ТБ к рифампицину, изониазиду, офлоксацину и амикацину. Около половины пациентов в сравнительной группе (51,0%) были ВИЧ-инфицированными. Эти сравнительные анализы были проведены специалистом по анализу данных, заключившим контракт с TB Alliance. Этот специалист использовал методику, отличную от анализов, применявшихся для составления рекомендаций ВОЗ относительно режима ВРaL, которые были представлены в настоящем руководстве, а также не предоставил ИДП. Таким образом, эти сравнительные анализы не могут быть напрямую сопоставлены со сравнительными анализами, приведенными в **приложении 3**. Несмотря на то что ГРР не смогла рассмотреть этот доклад в ходе заседания в ноябре 2019 г. (так как он был опубликован лишь после заседания), он был рассмотрен Руководящей группой ВОЗ по разработке руководств и ГРР перед завершением работы над руководством. Сравнение, приведенное в этом докладе, подчеркивает рост показателей успеха лечения, наблюдавшийся при использовании режима ВРaL. В этих анализах показатель успеха лечения для пациентов, находившихся на режиме ВРaL, составил 89,9% (98 человек из 109) по сравнению с 66,7% (56 человек из 84) для пациентов, находившихся на другом режиме лечения ШЛУ-ТБ, который также содержал бедаквилин и линезолид, что дает скорректированное отношение рисков, равное 1,31 (95%-ный ДИ = 1,11–1,55, $P=0,0012$). Подробные данные, использовавшиеся для этого сравнения, совместно с результатами операционных исследований в других условиях могут оказаться полезными при разработке будущих стратегических рекомендаций по применению режима ВРaL.

4.4 Особенности применения в подгруппах

Дети. Дети (в возрасте 0–13 лет) были исключены из исследования Nix-TB, поэтому отдельный анализ этой подгруппы пациентов не проводился. Детям с легочным МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам рекомендуется назначать длительные режимы лечения на тех же основаниях, что и взрослым пациентам, включая в них компоненты с более подробно изученными показателями безопасности. В настоящее время бедаквилин рекомендуется только детям в возрасте от 6 лет⁵¹. В этом контексте могли бы быть полезными дополнительные данные о применении режима BPaL у отвечающих необходимым критериям групп детей; в будущем этот аспект может быть включен в тщательно спланированные и контролируемые исследования.

Люди, живущие с ВИЧ. Половина участников исследования Nix-TB принадлежала к ЛЖВ; тем не менее в связи с небольшим объемом выборки проведение какого-либо скорректированного стратифицированного анализа для ЛЖВ оказалось невозможным. ЛЖВ могли участвовать в исследовании Nix-TB в том случае, если количество клеток CD4 у них превышало 50 ед/мкл и если эти пациенты принимали разрешенные антиретровирусные препараты⁵². При совместном приеме противотуберкулезных препаратов и препаратов для лечения ВИЧ важно фиксировать межлекарственные взаимодействия, включая задокументированные взаимодействия между бедаквилином и эфафирензом (см. также (36)). Эфафиренз также значительно снижает воздействие претоманида, поэтому при использовании претоманида или режима BPaL следует рассмотреть альтернативный антиретровирусный препарат (94). С особой осторожностью следует применять режимы, включающие зидовудин, поскольку зидовудин и линезолид могут оказывать токсическое воздействие на периферические нервы, а также, как известно, обладают перекрестной токсичностью относительно миелосупрессии.

Беременные и кормящие женщины были исключены из исследования Nix-TB, поэтому отдельный анализ этой подгруппы пациентов не проводился. Беременным и кормящим женщинам рекомендуется назначать индивидуальный длительный режим, включая в него компоненты с более подробно изученными показателями безопасности. В подобных случаях необходимо документировать результаты лечения и исходы беременностей (включая показатели новорожденных), а также данные послеродового эпиднадзора в отношении врожденных отклонений, что поможет при составлении дальнейших рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ во время беременности. Было продемонстрировано, что применение бедаквилина во время беременности связано с более низкой средней массой тела младенцев при рождении по сравнению с младенцами, матери которых не принимали бедаквилин; тем не менее при длительном наблюдении за младенцами этот факт терял клиническое значение (см. раздел 3.2 выше). Женщинам, находящимся на режиме BPaL, не рекомендуется кормить детей грудью (94).

Внелегочный ТБ. Пациенты с внелегочным ТБ были исключены из исследования Nix-TB, поэтому отдельный анализ этой подгруппы пациентов не проводился. Рекомендации ВОЗ в отношении режимов лечения МЛУ-ТБ применимы к пациентам с внелегочным ТБ, включая пациентов с туберкулезным менингитом. Достаточная информация о проникновении в ЦНС бедаквилина или претоманида отсутствует.

Пациенты с крайне ограниченным количеством вариантов лечения. В некоторых случаях широкий спектр лекарственной устойчивости может затруднить (или сделать невозможной) разработку режима лечения на основе существующих рекомендаций ВОЗ.

51 На основании результатов РКИ, проводившегося производителем препарата, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США дало разрешение на назначение бедаквилина детям в возрасте от 5 лет. Однако эти данные еще не прошли проверку ВОЗ.

52 К данным разрешенным антиретровирусным препаратам относились следующие: 1) невирапин в комбинации с любыми нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ); 2) лопинавир/ритонавир в комбинации с любыми НИОТ, 3) тенофовир/ламивудин/абакавир (при нормальной функции почек); 3) тройная терапия НИОТ в составе зидовудина, ламивудина и абакавира (с учетом повышенного риска токсического воздействия на периферические нервы при приеме зидовудина и линезолида); 5) ралтегравир в комбинации с НИОТ.

В таких ситуациях жизнь пациента может оказаться под угрозой. В связи с этим в соответствии с преобладающими этическими стандартами режим ВРaL может рассматриваться в качестве крайней меры для отдельных пациентов, составить эффективный режим лечения которых на основе существующих рекомендаций невозможно⁵³. У таких пациентов применение режима ВРaL должно сопровождаться получением отдельного информированного согласия пациента, надлежащим разъяснением потенциальной пользы и вреда от лечения, а также активным мониторингом нежелательных реакций и борьбой с ними. Пациентам также необходимо сообщить, что при испытаниях этого режима на животных был обнаружен токсический эффект в отношении репродуктивной функции и что его потенциальное воздействие на мужскую фертильность на данный момент еще не прошло надлежащую оценку.

4.5 Практические аспекты

Принимая во внимание недостаточность фактических данных об использовании режима ВРaL, а также указанные выше соображения, члены ГРР предложили применять его только в условиях операционного исследования. ГРР подчеркнула, что, несмотря на многообещающий показатель успешного излечения, наблюдавшийся в рамках исследования Nix-TB, этот режим не может рассматриваться для программного применения во всем мире до получения дополнительных фактических данных о его эффективности и безопасности. Группа подчеркнула необходимость проведения данной исследовательской работы в формате РКИ и обсервационных исследований. Учитывая условный характер данной рекомендации в контексте дополнительных исследований, для внедрения режима ВРaL необходимо соблюдение определенных стандартов и принципов. Кроме того, ГРР подчеркнула, что в любом научном операционном исследовании, посвященном режиму ВРaL, должны применяться принципы надлежащей клинической практики.

Отбор пациентов. В целом для воспроизведения показателей успешности лечения, наблюдаемых в исследовании Nix-TB, необходимо приложить все усилия для тщательного отбора подходящих пациентов. Кроме того, после начала терапии важно обеспечить этих пациентов эффективной поддержкой, способствующей приверженности лечению, а также тщательным мониторингом нежелательных реакций, ответа на лечение и возникающей лекарственной устойчивости. Как указано ниже, необходимо приложить все усилия для достижения следующих целей: обеспечение надлежащего состава группы пациентов; получение подписанного информированного согласия пациента; проведение лечения в условиях тщательного мониторинга; обеспечение активного фармаконадзора и надлежащей борьбы с нежелательными реакциями; предотвращение осложнений, вызванных межлекарственными взаимодействиями.

Обеспечение надлежащего состава группы пациентов: режим не рекомендуется применять в отношении беременных и кормящих женщин, а также детей; кроме того, в исследовании Nix-TB используются другие критерии включения и исключения. Несмотря на то что важным компонентом отбора пациентов для режима ВРaL (см. описание ниже) является ТЛЧ, еще одним ключевым фактором для применения этого режима выступает предшествующий анамнез лечения ТБ. Режим ВРaL может применяться у пациентов, ранее не принимавших бедаквилин или линезолид на протяжении 2 недель или более; это условие выдвигалось в качестве критерия для участия в исследовании Nix-TB. Принимая во внимание, что в текущих рекомендациях ВОЗ относительно длительных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ бедаквилин и линезолид указаны в качестве первоочередных препаратов Группы А, некоторые пациенты, ранее начинавшие лечение от МЛУ/РУ-ТБ в длительном режиме, фактически могут оказаться не подходящими для режима ВРaL в случае последующего развития устойчивости к фторхинолонам. Это обстоятельство подтверждает предыдущие заявления ВОЗ о необходимости тщательно отбирать пациентов для длительных или коротких режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ, а также

⁵³ Как правило, к этой группе относятся пациенты с широкой лекарственной устойчивостью, для которых существует лишь весьма ограниченное количество вариантов длительного режима лечения.

обеспечивать поддержку пациентов, тщательный мониторинг и последующее наблюдение, включая отслеживание неуспешного лечения, рецидива и возникающей лекарственной устойчивости с проведением ТЛЧ по показаниям. В случае возникновения в ходе лечения подозрения на лекарственную устойчивость и недоступности ТЛЧ необходимо сохранить образцы штаммов и направить их в СРЛ ВОЗ для дальнейшего анализа. Каждый протокол операционного исследования по использованию режима ВPaL в тех или иных условиях должен включать в себя подробные критерии включения и исключения.

Получение подписанного информированного согласия пациента: согласие должно быть получено после предоставления подробных объяснений относительно новаторского характера режима и препарата претоманид, включая риски и выгоды режима. Члены ГРП сочли, что получение информированного согласия не должно представлять собой чрезмерно обременительную процедуру для пациента: текст согласия должен быть адаптирован к контексту, упрощен и составлен на местном языке (языках), с тем чтобы пациенту было легко понять его; кроме того, пациент должен получить полную информацию о режиме, в том числе о включении в него нового соединения, т. е. претоманида. В процессе получения информированного согласия пациент должен получить:

- достаточную информацию о потенциальных нежелательных реакциях, включая снижение количества клеток крови (например, анемию, тромбоцитопению и нейтропению), токсическое воздействие на печень, периферическую и оптическую нейропатию;
- данные о том, что при испытаниях этого режима на животных был обнаружен токсический эффект в отношении репродуктивной функции и что его потенциальное воздействие на мужскую фертильность на данный момент еще не прошло надлежащую оценку;
- сведения о том, что претоманид выделяется с грудным молоком и его безопасность для младенцев и детей не прошла надлежащую оценку (94).

В инструкции по применению претоманида есть листок-вкладыш для пациента; его можно использовать при информировании пациента о режиме ВPaL в составе научного исследования.

Проведение лечения в условиях тщательного мониторинга: задача заключается в обеспечении оптимальной эффективности и безопасности препарата, а также в отслеживании возможного приобретения новой лекарственной устойчивости. Учитывая, что данный режим является коротким (т. е. включает новое соединение – претоманид) и что его применение осуществляется в условиях исследования, особенную важность может приобретать отслеживание клинической динамики после завершения лечения, что позволит обеспечить излечение без рецидивов. Прочие характеристики дизайна Nix-TV имеют значение для его проведения в условиях операционного исследования. На всем протяжении исследования Nix-TV все лекарственные средства принимались во время еды, а контроль за применением экспериментальных препаратов осуществлялся в соответствии с локальными практиками участвующих учреждений в качестве формы поддержки пациентов. Для повышения вероятности успеха лечения важно, чтобы оно осуществлялось без перерывов. Меры, способствующие приверженности лечению, например помощь пациентам в посещении медицинских учреждений, посещение на дому медицинскими работниками либо использование цифровых технологий для повседневной коммуникации, могут относиться к важным способам повысить приверженность лечению, даже невзирая на сравнительную краткосрочность режима (29). Рекомендации ВОЗ по уходу и поддержке для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ приведены в разделе 8.

Обеспечение активного фармаконадзора и надлежащей борьбы с нежелательными реакциями, а также предотвращение осложнений, вызванных межлекарственными взаимодействиями: НПТ должна вести активный мониторинг безопасности препаратов в целях обеспечения надлежащего ухода за пациентом, сообщать ответственному страновому органу в области безопасности лекарственных средств о любых нежелательных реакциях, а также использовать полученные данные для разработки национальных и глобальных стратегий.

Применение режима ВРaL в условиях операционного исследования подразумевает, что:

- протокол исследования был разработан опытными исследователями, обладающими надлежащей квалификацией, и вынесен на рассмотрение национального комитета по этике исследований или другого комитета по этике;
- были соблюдены предварительно установленные критерии включения и исключения (с учетом критериев, применяемых в исследовании Nix-TB)⁵⁴;
- был составлен надлежащий график мониторинга безопасности и предоставления отчетности, включая aМБЛ (как правило, под надзором комитета по мониторингу безопасности данных или аналогичного независимого комитета по контролю за исследованиями);
- был заблаговременно составлен график клинического и микробиологического мониторинга, желательного включающий в себя последующее наблюдение после завершения лечения;
- получено индивидуальное информированное согласие каждого из пациентов;
- обеспечена поддержка пациентов;
- используется стандартизированная процедура учета и отчетности, в том числе в отношении нежелательных реакций.

Рекомендуется привлечь к анализу протоколов лечения и ведения пациентов независимую группу специалистов в области клинического ведения ТБ и общественного здравоохранения (например, Национальную консультативную группу по МЛУ-ТБ).

ТЛЧ является важным практическим аспектом, применение которого необходимо расширять во многих странах, принимая во внимание распространение потенциального использования бедаквилина и линезолида (даже в длительных режимах лечения МЛУ/РУ-ТБ) и возможное включение новых препаратов (например, претоманида) в режимы лечения МЛУ-ТБ. Базовое ТЛЧ подтверждает применимость режима ВРaL, поэтому предоставление и расширение услуг ТЛЧ имеет критически важное значение для его внедрения.

У пациентов с бактериологически подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ⁵⁵ в качестве исходного теста для выявления устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда может использоваться анализ MTBDRsI, который является более предпочтительным, чем посев культуры и фенотипическое ТЛЧ (условная рекомендация; степень уверенности в фактических данных по прямому анализу мокроты от низкой до умеренной (33)). В условиях отсутствия или недоступности лабораторий для проведения ТЛЧ к фторхинолонам операционное исследование режима ВРaL может оказаться сопряженным с трудностями. При наличии возможности тестирования на чувствительность к бедаквилину или линезолиду крайне желательно также проводить его в начале лечения и в случае отсутствия конверсии культуры в ходе лечения; тем не менее подобное тестирование не является обязательным условием для начала лечения. Тестирование лекарственной чувствительности к претоманиду пока не проводится.

54 С протоколом исследования Nix-TB можно ознакомиться по адресу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02333799> (на англ. яз.).

55 Как правило, МЛУ/РУ-ТБ подтверждается быстрыми молекулярными тестами, которые выявляют устойчивость к рифампицину и присутствию *M. tuberculosis*. В текущих рекомендациях ВОЗ указано, что у взрослых с подозрением на МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированный ТБ в качестве исходного диагностического теста вместо традиционной микроскопии, культуральных исследований и ТЛЧ следует использовать тест Xpert MTB/RIF (настоятельная рекомендация, высокое качество фактических данных). У детей с подозрением на МЛУ-ТБ или ВИЧ-ассоциированный ТБ в качестве исходного диагностического теста вместо традиционной микроскопии, культуральных исследований и ТЛЧ также следует использовать тест Xpert MTB/RIF (настоятельная рекомендация, очень низкое качество фактических данных) (24). В недавно опубликованной оперативной информации ВОЗ была вновь подчеркнута высокая точность диагностики и улучшение результатов лечения пациентов при использовании таких быстрых молекулярных диагностических тестов, как Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra и TrueNat (31).

В настоящее время во всем мире отмечают ограниченные возможности для проведения ТЛЧ к бедаквилину и линезолиду; по мере расширения масштабов использования этих препаратов и режимов лабораторный потенциал в этой области должен вырасти. Национальным и референс-лабораториям будет необходимо иметь реагенты для проведения ТЛЧ, а также данные о распределении МИК всех линий *M. tuberculosis*, циркулирующих в мире. В случае выявления устойчивости к любому из препаратов, входящих в режим ВРaL, следует приступить к длительному режиму лечения МЛУ-ТБ. Сеть СРЛ ВОЗ по ТБ может оказать поддержку национальным референс-лабораториям по ТБ в проведении ТЛЧ с гарантированным качеством. В ходе технической консультации с ВОЗ, состоявшейся в 2017 г., были установлены критические концентрации для ТЛЧ к фторхинолонам, бедаквилину, деламаниду, клофазимину и линезолиду (58). В настоящее время разрабатываются методы тестирования чувствительности к претоманиду.

Дозировки линезолида. В соответствии с режимом, применявшимся в исследовании Nix-TB, дозировка линезолида составляла 1200 мг в сутки. Первоначально все участники исследования получали 600 мг линезолида 2 р/сут, так как на момент начала исследования эта дозировка была одобрена для лечения бактериальных инфекций на протяжении 28 дней. Тем не менее в мае 2018 г. дозировка в протоколе была изменена на 1200 мг 1 р/сут. При появлении любых известных нежелательных реакций на линезолид, включая миелосупрессию, периферическую и оптическую нейропатию, допускалось снижение дозы до 600 мг в сутки и далее до 300 мг в сутки или временное прекращение приема линезолида на срок до 35 дней подряд. В том случае, если токсическое воздействие линезолида препятствовало его дальнейшему применению, пациенты могли продолжить лечение с использованием бедаквилина и претоманида при условии, что они принимали 1200 мг линезолида в сутки на протяжении как минимум первых 4 недель лечения подряд, имели отрицательный результат мазка мокроты (либо в мазке наблюдалось присутствие крайне немногочисленных микобактерий или их следов) и откликнулись на лечение по данным клинического мониторинга и последующего наблюдения. В ходе исследования Nix-TB не использовалось восполнение пропущенных доз линезолида, а также не разрешалось изменение дозировок бедаквилина и претоманида. В целом в рамках исследования Nix-TB 18 пациентов (17,3%) получили полный курс линезолида в дозировке 1200 мг, 38 пациентов (36,5%) – в дозировке 600 мг, 16 пациентов (15,4%) – в дозировке 300 мг, а 32 пациента (30,7%) прекратили прием линезолида досрочно по причине возникновения нежелательных реакций. Опыт исследования Nix-TB показывает, что возникновение нежелательных реакций в процессе лечения может потребовать изменения дозировки линезолида, что подчеркивает важность тщательного мониторинга и последующего наблюдения за пациентом, а также aMБЛ. В настоящее время проводятся дополнительные исследования (например, ZeNix НПО TB Alliance), направленные на оценку оптимальной дозировки и продолжительности приема линезолида для лечения лекарственно-устойчивого ТБ; тем не менее результаты этих исследований еще не доступны для анализа.

На сегодняшний день изучается возможность использования режима ВРaL в качестве стандартизированного курса лечения. Изменение режима за счет досрочного прекращения приема или замены любого из препаратов, входящих в его состав, может привести к неудовлетворительным результатам лечения. В инструкции по применению претоманида рекомендуется в случае прекращения приема таблеток бедаквилина или претоманида полностью отказаться от режима ВРaL. В том случае, если на протяжении первых четырех недель лечения подряд прием линезолида прекращается полностью, необходимо также прекратить прием бедаквилина и претоманида. В соответствии с протоколом исследования Nix-TB в случае прекращения приема линезолида по истечении первых 4 недель лечения подряд лечащий врач должен продолжить назначение бедаквилина и претоманида. В исследовании Nix-TB пациенты должны были завершить 6-месячный режим (т. е. 26 недель приема препаратов в назначенных дозах) в течение 8 календарных месяцев; пациентам, срок лечения которых был продлен, следовало завершить 9-месячный режим (т. е. 39 недель приема препаратов в назначенных дозах) в течение 12 календарных месяцев. Пациентам, сохранившим положительный результат

посева культуры или на 4–6-м месяце лечения вновь показавшим положительный результат после отрицательного, клиническое состояние которых указывало на продолжающуюся ТБ-инфекцию, курс лечения продлевался до 9 месяцев.

4.6 Мониторинг и оценка

Пациенты, находящиеся на режиме ВРaL (или любом другом коротком режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ), должны проходить базовое тестирование, а затем в процессе лечения подлежать мониторингу согласно графику соответствующих клинических и лабораторных тестов. В соответствии с инструкцией по применению претоманида проверки перед началом режима ВРaL включают в себя оценку наличия симптомов и проявлений гепатотоксичности (утомляемость, анорексия, тошнота, желтуха, темная моча, болезненность печени и гепатомегалия), проведение лабораторных тестов для оценки уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и билирубина, а также общий анализ крови и анализ сыворотки на уровень калия, кальция и магния (с корректировкой при отклонении от нормальных значений). Кроме того, лечащий врач должен ознакомиться с ЭКГ пациента до начала лечения. Базовый график мониторинга, применявшийся в исследовании Nix-TB, был намного более обширным и включал в себя всестороннюю клиническую оценку в начале лечения, еженедельный мониторинг пациента до 20-й недели лечения, а затем мониторинг раз в 4–6 недель в зависимости от общей продолжительности лечения (6 или 9 месяцев).

Принимая во внимание новизну режима ВРaL и его применение в условиях операционного исследования, также важно осуществлять последующее наблюдение за пациентами после завершения лечения для отслеживания возможного рецидива. В исследовании Nix-TB мониторинг после завершения лечения проводился ежемесячно на протяжении 1–3 месяцев, а затем раз в 3 месяца. В общей сложности последующее наблюдение после завершения лечения занимало 24 месяца; тем не менее на момент анализа данных наблюдение в течение этого периода было проведено в отношении приблизительно половины пациентов. Анализ данных исследования Nix-TB показал, что неуспешное лечение или рецидив имели место у трех пациентов (2,8% от общего количества пациентов), включая период последующего наблюдения после завершения лечения.

Для протокола любого операционного исследования режима ВРaL необходимо разработать подробные графики базового мониторинга и последующего наблюдения, включая период после завершения лечения, с добавлением стандартизованных мер по регистрации нежелательных реакций. Предлагаемый график мониторинга будет включен в готовящийся к публикации практический справочник ВОЗ по ТБ. Механизм aMBL ВОЗ должен применяться к пациентам, находящимся на любом режиме лечения МЛУ-ТБ, с тем чтобы обеспечить надлежащие действия, приемлемый уровень мониторинга нежелательных реакций и оперативный отклик на их возникновение параллельно с отслеживанием результатов лечения, включая раннее выявление неуспешного лечения. Сбор дополнительных фактических данных о нежелательных реакциях будет иметь огромное значение для создания фактологической базы относительно безопасности режима ВРaL в различных условиях.

Кроме того, в будущем для пополнения фактологической базы относительно расширенного применения режима ВРaL и переносимости линезолида в составе этого режима также важно будет вести особый мониторинг изменений дозировки и продолжительности приема линезолида (при необходимости).

Раздел 5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии

5.1 Рекомендация

№	Рекомендация
5.1	У пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительных режимах лечения, для мониторинга ответа на лечение рекомендуется посев культуры мокроты в дополнение к микроскопии мазка мокроты (<i>настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в точности анализа</i>). Желательно повторять посевы культуры мокроты ежемесячно.

5.2 Обоснование и фактические данные

Рекомендация, приведенная в данном разделе, относится к следующему вопросу в формате PICO.

Вопрос PICO № 11 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.): *Приведет ли мониторинг с ежемесячным посевом культуры в дополнение к микроскопии мазка у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на коротком или длительном режимах, составленных в соответствии с рекомендациями ВОЗ, к более эффективному выявлению отсутствия ответа на лечение?*

Предыдущие исследования показали, что ежемесячный посев культуры является оптимальной стратегией для максимально раннего выявления случаев отсутствия ответа на лечение. В 2011 г. ВОЗ условно рекомендовала его в качестве предпочтительного подхода (7, 95, 96). Предполагается, что после обзора и анализа фактических данных по этому вопросу рекомендация ВОЗ 2011 г. будет сохранена в текущем виде (7). За истекший период в глобальных масштабах произошли значительные изменения в практике лечения МЛУ-ТБ, включая повсеместное распространение фторхинолонов следующего поколения, бедаквилина и линезолида, тенденцию к удлинению интенсивного этапа и широкое применение короткого режима. Эти изменения могут повлиять на скорость и устойчивость конверсии культуры на поддерживающем этапе, когда данный вопрос в формате PICO имеет наибольшее значение.

Достижение устойчивой бактериологической конверсии положительного результата в отрицательный широко используется для оценки ответа на лечение как лекарственно-чувствительного, так и лекарственно-устойчивого ТБ. Посев культуры является более точным тестом для бактериологического подтверждения ТБ, чем прямая микроскопия мокроты и других биологических образцов. Посев культуры также облегчает проведение фенотипического ТЛЧ, которое является одним из важнейших элементов диагностики ТБ. Тем не менее для выполнения посева культуры требуется эффективная организация материально-технического обеспечения и хорошо оборудованная лаборатория, в которой созданы условия для ограничения перекрестного загрязнения, а также для обеспечения надлежащего роста бактерий и соответствия другим стандартам качества. Помимо потребностей в ресурсах, получение результатов посева культуры занимает значительное время – недели или даже месяцы, что заметно отличается от относительной оперативности результата прямой микроскопии (однако микроскопия не может подтвердить жизнеспособность микобактерий). Несмотря на то что молекулярные методы сегодня обеспечивают быструю и надежную диагностику, они не могут заменить собой посев культуры или микроскопию в целях мониторинга бактериологического статуса во время лечения.

Фактические данные, использованные для изучения дополнительных преимуществ посева культуры перед микроскопией мазков мокроты и оптимальной частоты мониторинга, были получены из подмножества ИДП, предоставленных ВОЗ Южно-Африканской Республикой для пересмотра руководства 2018 г. Всего массив наблюдационных данных из ЮАР охватывал 26 522 пациента. 22 760 записей из этого числа были исключены из массива данных по следующим причинам: 11 236 пациентов умерли или были потеряны для последующего наблюдения; 698 успешно вылечились, но проходили лечение на протяжении менее 17,5 месяца; у 1357 пациентов были задокументированы менее шести образцов культуры; у 1632 не был задокументирован базовый образец культуры; 2502 имели отрицательные результаты посева культуры на момент начала лечения; у 2920 пациентов на момент начала лечения были отрицательные результаты микроскопии мазка или такие результаты отсутствовали; у 2415 отсутствовали данные по мазкам, сопоставимые с данными по культуре. Таким образом, для ответа на вопрос PICO № 11 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.) в выборке остались 3762 пациента с МЛУ/РУ-ТБ (1,8% из них – дети в возрасте <15 лет), находившиеся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ в период с 2010 по 2015 г., по которым существуют данные ежемесячной микроскопии мазка и посева культуры на протяжении всего периода лечения. Около 60% этих пациентов имели ВИЧ-положительный статус. Главный вопрос, изученный в ходе анализа, заключался в том, какой из вариантов исследований (ежемесячный посев культуры, ежемесячная микроскопия мазка или посев культуры раз в 2 месяца) необходим для того, чтобы не пропустить неуспешный исход лечения у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ. Кроме того, было проведено обсуждение рисков неуспеха лечения у пациентов с отсутствием конверсии культуры по истечении 6 месяцев или более (см. в разделе «Практические аспекты» и таблице 5.1). Эти данные не позволяют обнаружить приобретение (усиление) дополнительной лекарственной устойчивости, а также неспособны напрямую указать на то, оказывает ли частота проведения посева культуры / микроскопии мазка одинаковое воздействие на неуспех лечения у пациентов на 9–12-месячном коротком режиме лечения МЛУ-ТБ, о чем упоминается в первоначальном вопросе PICO № 11 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.). На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной с помощью GRADEpro, точность анализа была оценена как умеренная.

В ходе МА-ИДП было проведено сравнение: i) эффективности двух методов с точки зрения чувствительности/специфичности, и ii) посева культуры раз в 1 и 2 месяца для оценки минимальной частоты исследований, необходимой для того, чтобы любой пересмотр лечения проводился без излишних задержек. Основной задачей анализа было сравнение эффективности двух методов тестирования с точки зрения прогнозирования неуспеха лечения или рецидива.

Основные результаты анализа заключались в том, что ежемесячный посев культуры имеет более высокую чувствительность по сравнению с ежемесячной микроскопией мазка (0,93 против 0,51), но несколько более низкую специфичность (0,97 против 0,99). Аналогичным образом чувствительность ежемесячного посева культуры оказалась намного выше, чем при проведении исследования раз в 2 месяца (0,93 против 0,73), но показала несколько более низкую специфичность (0,97 против 0,98). При ежемесячном посеве культуры (по сравнению только с микроскопией мазка мокроты) количество выявленных пациентов с истинно положительным бактериологическим результатом увеличилось на 13 пациентов из 1000, а число ложноотрицательных результатов снизилось на 13 пациентов из 1000. Напротив, ежемесячный посев культуры, согласно оценкам, приводит к снижению числа истинно отрицательных результатов на 17 пациентов из 1000 и ложноположительных результатов неуспеха лечения – на 17 пациентов из 1000; подобный эффект подразумевает возможность продления лечения в случае ложноположительного или пропущенного истинно отрицательного результата. Учитывая, что взятие мокроты и многих других биологических образцов во многих программах, как правило, является неинвазивной и рутинной практикой, дополнительные неудобства для пациента и сотрудников программ представляются относительно небольшими. При повторе исследований с ежемесячным интервалом маловероятно, что один ложноположительный результат теста причинит пациенту вред,

поскольку решения о лечении обычно принимаются на основе по крайней мере двух последовательных положительных результатов (что означает стабильную положительность или реверсию), а эффект одного ложного результата продлится всего 1 месяц, до получения результата повторного теста.

При применении посева культуры общие риски неуспешного исхода лечения стабильно росли с каждым дополнительным месяцем без бактериологической конверсии и составили от 3,6 в конце первого месяца до 45 на 8-м месяце лечения (таблица 5.1). При этом в условиях мониторинга с помощью микроскопии мазка мокроты или посева культуры не было обнаружено какой-либо конкретной точки отсечения, служащей надежным маркером неэффективного режима, при достижении которой резко возрастала бы вероятность неуспеха. Таким образом, предельная точка для изменения режима зависит от желания лечащего врача минимизировать риск неуспеха – в частности, сократить риск от продления неэффективного режима.

Таблица 5.1. Общее отношение шансов (95%-ные ДП) неуспешного лечения у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ без конверсии мокроты в конце каждого последующего месяца лечения по сравнению с пациентами с конверсией мокроты. Данные МА-ИДП (ЮАР, n = 3762) для вопроса РІСО № 7 (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.), с группировкой по использованным методам тестирования

Общее отношение шансов	Месяц							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Посев культуры	3,6	4,1	5,2	7,4	10,3	16,4	24,7	44,5
	(2,11, 5,97)	(2,76, 6,09)	(3,55, 7,55)	(5,00, 10,8)	(6,88, 15,38)	(10,72, 25)	(15,53, 39,20)	(26,53, 74,46)
Микроскопия мазка	1,9	2,7	3,2	4,2	6,8	10,4	16,5	28,9
	(1,27, 2,73)	(1,82, 3,88)	(2,11, 4,73)	(2,69, 6,48)	(4,19, 10,97)	(6,00, 17,92)	(9,15, 29,77)	(14,87, 56,14)

Точность анализа была оценена как умеренная, и ГРР пришла к выводу о том, что в нормальных условиях посев культуры всегда будет более чувствительным анализом для определения положительного бактериального статуса, чем микроскопия мазка мокроты. При этом общее качество фактических данных было оценено как низкое. Наблюдаемые эффекты могут различаться у пациентов или групп населения с характеристиками, заметно отличающимися от включенных в анализ, такими как низкая распространенность ВИЧ-инфекции, детский возраст, внелегочные формы ТБ или нахождение на коротком режиме лечения МЛУ-ТБ. Клинические характеристики 3762 включенных в анализ пациентов имели очень большое сходство с характеристиками 22 760 исключенных пациентов, хотя у первых был несколько ниже риск иметь сопутствующую ВИЧ-инфекцию, опыт предшествующего лечения или лекарственную устойчивость к препаратам второго ряда. При этом доля неуспешного исхода лечения у включенных в анализ пациентов составила всего 3% по сравнению с 12,7% у исключенных из анализа пациентов.

5.3 Особенности применения в подгруппах

Данная рекомендация применима к любому длительному режиму независимо от количества используемых препаратов группы А, В или С и присутствия или отсутствия инъекционного (интенсивного) этапа. ГРР считает, что полученные результаты могут применяться и к другим основным подгруппам пациентов.

Пациенты в возрасте <15 лет с МЛУ/РУ-ТБ составили менее 2% от МА-ИДП, проанализированного для ответа на вопрос № 11 РІСО (МЛУ/РУ-ТБ, 2018 г.). Дети младшего возраста обычно не могут спонтанно выделить достаточное количество мокроты для постановки

бактериологического диагноза (у многих из них, как правило, отрицательные результаты микроскопии мазка мокроты). У таких пациентов посев культуры может оказаться более чувствительным способом обнаружения жизнеспособных бацилл ТБ, даже если в мокроте или других образцах присутствует очень малое количество микроорганизмов, не превышающее порог обнаружения при прямой микроскопии. У детей, которые не умеют откашливаться, тем не менее возможно взятие образцов желудочного аспирата или индуцированной мокроты, но ежемесячное повторение таких тестов может оказаться неприемлемым.

Внелегочные формы ТБ обычно характеризуются олигобациллярностью, поэтому биологические образцы могут содержать небольшое или нулевое количество бацилл. В таких ситуациях вероятность обнаружить стойкое заболевание при использовании посева культуры выше, хотя сбор образцов часто бывает проблематичным. В подобных случаях все же следует проводить прямую микроскопию, так как она позволяет определить положительный результат намного быстрее, чем посев культуры.

ВИЧ-отрицательные пациенты с ТБ обычно имеют большее количество бактерий в мокроте, что повышает вероятность их обнаружения с помощью микроскопии мазка. В подобной ситуации можно предполагать, что разница в чувствительности теста между мазком и посевом будет менее выраженной, так как подпороговое количество бактерий будет обнаруживаться у меньшего числа пациентов. Однако по результатам предыдущих исследований массивов данных, полученных из различных мест, для которых характерен низкий уровень ВИЧ-позитивности, ВОЗ уже в 2011 г. рекомендовала совместное использование микроскопии и посева, желательно каждый месяц.

Пациенты на коротком режиме лечения МЛУ-ТБ имеют гораздо меньшую продолжительность интенсивного этапа и лечения в целом. На начальном этапе они получают семь препаратов и при условии полного соответствия критериям включения/исключения обычно отличаются более благоприятным прогнозом по сравнению с другими пациентами с МЛУ-ТБ. Таким образом, программы могут принимать во внимание, что пациентам на коротком режиме лечения МЛУ-ТБ для мониторинга может потребоваться менее частый посев культуры или даже полное отсутствие этого теста. Несмотря на то что текущий анализ не включал в себя пациентов на коротких режимах лечения, ГРП предлагает программам, применяющим такие режимы, чаще применять посев культуры – особенно после интенсивного этапа для подтверждения бактериологического излечения у пациентов, завершивших лечение без признаков неуспеха. Любые признаки рецидива после прекращения лечения также следует исследовать с помощью микроскопии мазка мокроты, посева культуры и ТЛЧ.

5.4 Практические аспекты

Для правильной диагностики ТБ в лабораториях необходимы образцы мокроты хорошего качества. Кроме того, лаборатории должны располагать достаточными возможностями для обеспечения качества, безопасности и эффективности услуг, предоставляемых клиентам, образцы которых подвергаются анализу, а также обеспечения безопасности лабораторного персонала, пациентов и посетителей (97). Некоторые страны испытывают трудности с внедрением и обеспечением качества посева мокроты, что негативно сказывается на данной рекомендации, поскольку она зависит от доступности лабораторий с гарантированным качеством, осуществляющих посев культуры ТБ. Результаты микроскопии мазка и посева также зависят от качества мокроты, поэтому следует принять меры к получению надлежащих образцов и транспортировать их в лабораторию с соблюдением стандартных процедур для поддержания жизнеспособности бацилл, чтобы получить истинный результат посева.

В программных условиях врач, лечащий пациентов с МЛУ-ТБ, обычно руководствуется не только бактериологическими тестами, но и маркерами реакции на лечение или прогрессирования заболевания, такими как общее состояние пациента, прибавка массы тела с течением времени, исчезновение проявлений заболевания, анализ крови и результаты визуальной диагностики

(например, рентгенографии грудной клетки). Потенциальное применение анализа Xpert MTB/RIF для мониторинга ответа на лечение еще не регламентировано (98, 99).

Для проведения более частых посевов культуры необходимо наращивание ресурсов как лабораторий, проводящих тесты, так и самих пациентов, которым, возможно, придется тратить больше времени на посещение медицинских учреждений, а иногда и платить за анализы. Для обеспечения приемлемого уровня услуг и оказания помощи, ориентированной на нужды и интересы пациента, необходимо учитывать ценности и предпочтения пациентов. Расширение мониторинга не должно осуществляться за счет чрезмерной нагрузки на лабораторные службы или нарушения принципа справедливости в области здравоохранения путем отбора ресурсов у других важных компонентов программы.

5.5 Мониторинг и оценка

Результаты посева культуры и микроскопии мазка пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, необходимо вносить в реестр лечения ТБ препаратами второго ряда, а также в соответствующие лабораторные журналы (41). Иногда эти реестры могут входить в состав электронной лабораторной системы или системы информации о пациентах, что значительно облегчает многопользовательский доступ к данным в режиме реального времени и может способствовать снижению количества ошибок. Важно, чтобы руководитель программы оценил записи в реестре лечения ТБ препаратами второго ряда на предмет полноты тестирования с использованием посева культуры и микроскопии мазков мокроты, любых расхождений между этими двумя видами анализов, а также единообразия решений об изменении режима или утверждении результата лечения (например, присутствует ли достаточное количество отрицательных результатов посева культуры для того, чтобы классифицировать случай как *вылеченный*). Такие показатели эффективности, как уровень контаминации образцов, сроки выполнения анализов и доля посевов культуры, проведенных без регистрации результатов в системе информации о пациентах, помогают повысить качество медицинской помощи. В случае повторного положительного результата посева культуры важно повторить анализ на чувствительность или устойчивость к препарату.

Раздел 6. Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на противотуберкулезной химиотерапии препаратами второго ряда

6.1 Рекомендация

№	Рекомендация
6.1	Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и лекарственно-устойчивым туберкулезом, нуждающимся в противотуберкулезных препаратах второго ряда, независимо от количества клеток CD4. Приступить к ней следует как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения. <i>(Настоятельная рекомендация, очень низкое качество фактических данных.)</i>

6.2 Обоснование и фактические данные

Рекомендация, приведенная в данном разделе, относится к одному вопросу в формате PICO.

Вопрос PICO № 12 (ЛУ-ТБ, 2011 г.): Увеличит или снизит ли вероятность излечения или иного результата использование препаратов с частично совпадающей и потенциально взаимоусиливающей токсичностью по сравнению с их избеганием у пациентов с ВИЧ-инфекцией и лекарственно-устойчивым ТБ, получающих антиретровирусную терапию⁵⁶?

Для оценки результатов лечения пациентов с совместным применением АРТ и противотуберкулезных препаратов второго ряда были проанализированы данные 10 исследований (100–109). Данные по РКИ среди них отсутствовали. Индивидуальные данные пациентов были доступны для 217 пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, 127 из которых находились на АРТ. Уровень качества фактических данных отдельных обсервационных исследований варьировался от низкого до очень низкого.

6.3 Сводные результаты

Объединенные ИДП, полученные в долгосрочных когортных исследованиях, показали более низкий риск смерти и более высокую вероятность излечения и исчезновения признаков и симптомов ТБ у пациентов, находившихся на АРТ, по сравнению с пациентами, не применявшими эту терапию (низкое качество фактических данных). Качество фактических данных по другим результатам, имеющим решающее или большое значение при принятии решений (например, серьезные нежелательные реакции на препараты второго ряда для лечения ЛУ-ТБ, конверсия мазка мокроты или культуры посева, взаимодействие АРТ

56 Результаты, рассматриваемые при изучении данного вопроса, включали в себя следующие: 1. Излечение (неуспешное лечение). 2. Своевременное начало надлежащего лечения. 3. Недопущение приобретения или усиления лекарственной устойчивости. 4. Выживаемость (смерть от ТБ). 5. Отсутствие заболевания после лечения, устойчиво здоровое состояние (рецидив). 6. Контроль за пациентом с ТБ для приверженности лечению (отказ от лечения или его прерывание из-за несоблюдения режима). 7. Охват населения или доступ к надлежащему лечению лекарственно-устойчивого ТБ. 8. Конверсия мазка или культуры в ходе лечения. 9. Ускоренное определение лекарственной устойчивости. 10. Предотвращение необоснованного лечения МЛУ-ТБ. 11. Охват населения или доступ к диагностике лекарственно-устойчивого ТБ. 12. Профилактика или прекращение передачи лекарственно-устойчивого ТБ другим людям, в том числе другим пациентам и медицинским работникам. 13. Минимально возможный период лечения. 14. Снижение токсичности и нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты. 15. Стоимость для пациента, включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как транспорт и утрата заработка в связи с инвалидностью. 16. Исчезновение признаков и симптомов ТБ; возможность возвращения к привычному образу жизни. 17. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с лекарственными средствами, применяемыми при лечении других заболеваний. 18. Стоимость для программы борьбы с ТБ.

с противотуберкулезными препаратами и отказ от лечения), было очень низким. Имеющиеся данные не позволили оценить ряд других представляющих интерес результатов, а именно: недопущение приобретения дополнительной лекарственной устойчивости, предотвращение передачи ТБ, недопущение рецидивов, определение оптимальной продолжительности лечения МЛУ-ТБ, недопущение необоснованного лечения МЛУ-ТБ, снижение затрат и улучшение доступа населения к надлежащему лечению.

6.4 Выгоды

Настоятельная рекомендация в пользу использования АРТ частично основана на косвенных данных о ее применении у любых пациентов с активной формой ТБ, при котором был продемонстрирован значительный положительный эффект и очень высокая смертность при отсутствии АРТ (110), особенно у пациентов с выраженным иммунодефицитом (количество клеток CD4 <50 ед./мм³) (111, 112). В отсутствие других конкретных данных по пациентам с ЛУ-ТБ, получающим противотуберкулезные препараты второго ряда, решение о времени начала АРТ не должно отличаться от подхода, применяемого к ВИЧ-положительным пациентам с лекарственно-чувствительным ТБ. Таким образом АРТ следует начинать независимо от количества клеток CD4, как только пациент адаптируется к противотуберкулезному лечению. Идеальной ситуацией этот срок составляет от 2 до 8 недель после начала противотуберкулезного лечения (110, 113). При этом ВИЧ-положительные пациенты с ТБ и выраженной иммуносупрессией (например, с количеством клеток CD4 менее 50 ед./мм³) должны начать АРТ в течение первых 2 недель после начала противотуберкулезного лечения (30).

6.5 Риски

Успешное выполнение этой рекомендации будет зависеть от увеличения числа медицинских работников, специально обученных лечению ВИЧ и ЛУ-ТБ, а также от аспектов межлекарственного взаимодействия. Вероятно, потребуются существенное увеличение объемов лечения и его доступности для пациентов, а также дополнительная поддержка для обеспечения приверженности лечению. Необходимость повышения интеграции лечения пациентов с ВИЧ и ТБ в целях эффективного ведения пациентов, оперативной оценки НР и контроля за пациентами на всем протяжении лечения потребует дополнительных ресурсов. При публикации настоящего руководства в него была включена полезная для пользователей таблица НР, одновременно вызываемых антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами, которые предположительно способны взаимодействовать друг с другом. Обновленную информацию о межлекарственном взаимодействии между антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами теперь можно получить и в интернете (36).

6.6 Оценки и предпочтения

При оценке большее значение придавалось таким результатам, как профилактика ранней смерти и передачи ТБ, а меньшее – ресурсам, необходимым для обеспечения доступности АРТ для всех ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-ТБ.

Раздел 7. Хирургическое вмешательство у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ

7.1 Рекомендация

№	Рекомендация
7.1	У пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ) или туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) одновременно с рекомендуемым режимом лечения МЛУ-ТБ может применяться выборочная частичная резекция легких (лобэктомия или клиновидная резекция). <i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.)</i>

7.2 Обоснование и фактические данные

Рекомендация, приведенная в данном разделе, относится к одному вопросу в формате PICO.

Вопрос PICO № 13 (ЛУ-ТБ, 2016 г.): *Могут ли два нижеследующих вмешательства (задержка начала лечения и избирательная хирургия) привести к излечению и другим результатам у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ⁵⁷?*

Хирургические операции применялись для лечения больных ТБ еще до появления химиотерапии. Во многих странах они до сих пор остаются одним из вариантов лечения ТБ. Сегодня, на фоне неоднозначных перспектив лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, которое во многих ситуациях осуществляется в ненадлежащих режимах, и риска серьезных осложнений операции на легких вновь начинают рассматриваться как способ уменьшить количество легочной ткани с трудноизлечимой патологией, снизить бактериальную нагрузку и тем самым улучшить прогноз пациента. В процессе анализа данного вопроса использовался МА-ИДП для оценки эффективности различных форм избирательной хирургии в качестве дополнения к комбинированной химиотерапии МЛУ-ТБ (114), а также систематический обзор и метаанализ на уровне отдельных исследований (115) (онлайн-приложение 6 [ЛУ-ТБ, 2016 г.]). От авторов 26 когортных исследований, принимавших участие в сборе индивидуальных данных взрослых пациентов (ИДВП), были получены демографические, клинические, бактериологические и хирургические данные, а также результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ (61). Обобщенный в таблицах GRADE анализ состоит из трех уровней, на которых успешные исходы лечения (например, излечение и завершение терапии) сравниваются с различными комбинациями неуспешного лечения, рецидива, смерти пациента и потери для последующего наблюдения. Были подготовлены два комплекта таких таблиц, описывающих i) частичную резекцию легких и ii) пневмонэктомию. На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной в GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена как очень низкая или низкая в зависимости от оцениваемого исхода и типа исследования.

Метаанализ на уровне отдельных исследований, в ходе которого изучались все виды хирургических вмешательств, продемонстрировал статистически значимое улучшение показателей излечения и успешного завершения лечения у пациентов, которым была сделана операция. Тем не менее при метаанализе ИДВП, подвергшихся частичной резекции легкого или более радикальной пневмонэктомии по сравнению с пациентами, не проходившими хирургического лечения, пациенты с частичной резекцией легкого продемонстрировали статистически значимые более высокие показатели успешного лечения. У перенесших

57 Результаты включают в себя: 1. Излечение / завершение лечения. 2. Конверсия культуры по истечении 6 месяцев. 3. Неуспешное лечение. 4. Рецидив. 5. Выживаемость (или смерть). 6. Нежелательные реакции (тяжесть, тип, класс органов). 7. Приверженность лечению (или его прерывание из-за несоблюдения режима лечения).

пневмонэктомии пациентов результаты оказались не лучше, чем у тех, кто не проходил хирургического лечения. Прогноз был лучше у тех пациентов, которым частичная резекция легкого проводилась после конверсии культуры. Подобный эффект не наблюдался у пациентов, перенесших пневмонэктомию. Эти данные содержат ряд важных оговорок. Вероятно, они в значительной степени необъективны, поскольку хирургическое лечение проходили только пациенты, признанные операбельными. В ИДВП отсутствуют данные о пациентах с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, подвергшихся резекции легкого. В связи с этим оценка эффективности хирургии у ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-ТБ оказалась невозможной. Показатели смертности среди прооперированных пациентов и пациентов, получавших только химиотерапию, не имели значительных отличий. Однако данные результаты могут быть необъективными, поскольку пациенты, которым была назначена операция, имели намного более высокие риски смерти в случае отсутствия хирургического вмешательства.

7.3 Особенности применения в подгруппах

Предполагается, что сравнительные преимущества хирургического вмешательства в значительной степени зависят от целевых подгрупп населения. Проведенный анализ не позволил четко определить тип пациента, способного получить максимальную выгоду от данного вмешательства, или тип вмешательства, способный принести наибольшую пользу. Ожидается, что для среднего пациента, признанного операбельным, эффект будет умеренным. Шансы на успешный результат операции у пациентов с ШЛУ-ТБ были статистически значимо ниже по сравнению с другими пациентами (СОШ = 0,4; 95%-ный ДП = 0,2–0,9). Вероятно, этот эффект является необъективным, поскольку у пациентов, перенесших операцию, могли присутствовать и другие факторы предрасположенности к худшему результату, внести поправку на которые не представляется возможным.

7.4 Практические аспекты

Частичная резекция легких у больных МЛУ-ТБ должна рассматриваться только при тщательном отборе кандидатов и наличии хорошей хирургической базы и подготовленных опытных хирургов.

7.5 Мониторинг и оценка

Показатели смертности в ИДП прооперированных пациентов и пациентов, получавших только химиотерапию, не имели значительных отличий. Объем данных о НР, хирургических осложнениях или долгосрочных последствиях (часть которых могла оказаться фатальной) был недостаточным для проведения полноценного анализа. Несмотря на неизвестный масштаб интраоперационных осложнений, ГРР предположила, что в конечном счете хирургическое вмешательство приносит пользу.

Раздел 8. Лечение и поддержка для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ

8.1 Рекомендации

№	Рекомендация
8.1	Пациентам, проходящим лечение от туберкулеза (ТБ), необходимо медико-санитарное просвещение и консультирование о течении заболевания и необходимости придерживаться лечения. <i>(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных.)</i>
8.2	Пациентам, проходящим лечение от ТБ, может быть предложен пакет вмешательств, способствующих приверженности лечению⁵⁸, в сочетании с выбором подходящего варианта лечения⁵⁹. <i>(Условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных.)</i>
8.3	Пациентам, проходящим лечение от ТБ, или поставщикам медицинских услуг может быть предложено одно или несколько из следующих вмешательств, способствующих приверженности лечению (дополняющих и не исключающих друг друга): <ul style="list-style-type: none">a. отслеживание хода лечения⁶⁰ и/или цифровой мониторинг приема препаратов⁶¹ <i>(условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);</i>b. материальная поддержка пациента⁶² <i>(условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных);</i>c. психологическая поддержка пациента⁶³ <i>(условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных);</i>d. обучение персонала⁶⁴ <i>(условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных).</i>

58 Вмешательства, способствующие приверженности лечению, включают в себя меры социальной поддержки, такие как материальная помощь (например, продукты питания, финансовые стимулы, компенсация транспортных расходов), психологическая поддержка, отслеживание хода лечения (например, посещения на дому или цифровая медицинская коммуникация, такая как СМС или телефонные звонки), мониторинг приема препаратов и обучение персонала. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления.

59 Варианты лечения включают в себя ЛНН, лечение под эпизодическим (не ежедневным) наблюдением, ЛВН или лечение без наблюдения.

60 К способам отслеживания хода лечения относится коммуникация с пациентом, в том числе на дому или посредством СМС и телефонных (голосовых) звонков.

61 Цифровой мониторинг приема препаратов – это устройство, измеряющее промежутки времени между открыванием контейнера с лекарствами. Монитор приема препаратов может подавать звуковые сигналы или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат, а также фиксировать время открывания контейнера с лекарствами.

62 Материальная поддержка может носить продовольственный или финансовый характер: в нее могут входить продукты питания, продовольственные корзины, пищевые добавки, продовольственные карточки, транспортные субсидии, стипендии, льготное обеспечение жильем или финансовые бонусы. Подобные меры поддержки направлены на покрытие косвенных расходов, понесенных пациентами или ухаживающими за ними лицами при получении медицинских услуг; также они могут быть направлены на смягчение последствий утраты дохода в связи с заболеванием.

63 Психологическая поддержка может оказываться в форме консультационных бесед или групповой терапии.

64 Обучение персонала может включать в себя обучение контролю за приверженностью лечению, таблицы или визуальные напоминания, учебные и настольные пособия для принятия решений и напоминания.

№	Рекомендация
8.4	<p>Пациентам, проходящим лечение от ТБ, могут быть предложены следующие варианты лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН), проводимое на базе местного сообщества или на дому, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении или лечением без наблюдения (<i>условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных</i>). b. ЛНН, проводимое обученными непрофессиональными помощниками или медицинскими работниками, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения (<i>условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных</i>). c. Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии технологий видеосвязи и возможности его надлежащей организации и осуществления силами пациентов и поставщиков медицинских услуг (<i>условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных</i>).
8.5	<p>Пациенты с ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) должны проходить лечение в основном на амбулаторной основе в противоположность моделям лечения, основанным главным образом на госпитализации.</p> <p><i>(Условная рекомендация, очень низкое качество фактических данных.)</i></p>
8.6	<p>Для пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, более предпочтительной является децентрализованная, а не централизованная модель лечения.</p> <p><i>(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.)</i></p>

8.2 Обоснование и фактические данные

Рекомендации, приведенные в данном разделе, относятся к трем вопросам в формате PICO.

Вопрос PICO № 14 (ЛЧ-ТБ, 2017 г.): *Приведут ли какие-либо вмешательства, способствующие приверженности лечению, к повышению или снижению вероятности перечисленных ниже результатов у пациентов с ТБ⁶⁵?*

Вопрос PICO № 15 (ЛУ-ТБ, 2011 г.): *Приведет ли амбулаторное лечение пациентов с МЛУ-ТБ к повышению или снижению вероятности перечисленных ниже результатов по сравнению со стационарным лечением⁶⁶?*

65 Результаты включают в себя: 1. Приверженность лечению (или его прерывание из-за несоблюдения режима лечения). 2. Обычные результаты лечения ТБ: излечение или завершение лечения, неуспешное лечение, рецидив, выживаемость/смерть. 3. Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты (тяжесть, тип, класс органов). 4. Стоимость для пациента (включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как транспорт и утрата заработка в связи с инвалидностью). 5. Стоимость для служб здравоохранения.

66 Результаты включают в себя: 1. Излечение (неуспешное лечение). 2. Своевременное начало надлежащего лечения. 3. Недопущение приобретения или усиления лекарственной устойчивости. 4. Выживаемость (смерть от ТБ). 5. Отсутствие заболевания после лечения, устойчиво здоровое состояние (рецидив). 6. Контроль за пациентом с ТБ для приверженности лечению (отказ от лечения или его прерывание из-за несоблюдения режима) Охват населения или доступ к надлежащему лечению лекарственно-устойчивого ТБ. 8. Конверсия мазка или культуры в ходе лечения. 9. Ускоренное определение лекарственной устойчивости. 10. Предотвращение ненужного лечения МЛУ-ТБ. 11. Охват населения или доступ к диагностике лекарственно-устойчивого ТБ. 12. Профилактика или прекращение передачи лекарственно-устойчивого ТБ другим людям, в том числе другим пациентам и медицинским работникам. 13. Минимально возможный период лечения. 14. Снижение токсичности и нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты. 15. Стоимость для пациента, включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как транспорт и утрата заработка в связи с инвалидностью. 16. Исчезновение признаков и симптомов ТБ; возможность возвращения к привычному образу жизни. 17. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с другими лекарственными средствами. 18. Стоимость для программы борьбы с ТБ.

Вопрос PICO № 16 (ЛЧ-ТБ, 2017 г.): *Приведет ли децентрализованное лечение и уход к повышению или снижению вероятности перечисленных ниже результатов у пациентов с МЛУ-ТБ⁶⁷?*

Контроль за лечением. В настоящее время ВОЗ определяет ЛНН как процесс, в котором любое лицо в режиме реального времени контролирует прием лекарств пациентом. Этот контролер не обязательно должен быть медицинским работником: он может быть другом, родственником или непрофессиональным работником, выполняющим роль куратора или помощника при лечении. Лечение под наблюдением также может осуществляться путем видеонаблюдения в режиме реального времени или записи видео. Однако в настоящем документе под ЛНН понимается лечение, осуществляемое под непосредственным наблюдением другого человека. В различных исследованиях применялись разные определения приверженности лечению, но в целом под приверженностью лечению подразумевался прием >90% препаратов в условиях непосредственного контроля со стороны другого человека.

Систематический обзор, проведенный для нужд настоящего руководства, был основан на обобщении данных РКИ (116–123) и обсервационных исследований (124–137), причем предпочтение отдавалось результатам РКИ. В ходе обзора было проведено сравнение ЛНН и СКЛ, осуществлявшихся в рамках стандартной практики лечения ТБ без какой-либо дополнительной поддержки. ЛНН могло осуществляться медицинским работником, членом семьи или местного сообщества на дому у пациента, либо в учреждениях местного сообщества, либо в поликлинике. Как правило, ЛНН осуществлялось ежедневно. ГРР сосредоточила основное внимание на данных РКИ, полученных в ходе систематического обзора. В случае ограниченного объема или отсутствия данных РКИ проводилось изучение и публикация результатов обсервационных исследований. Тем не менее интерпретировать параллели между ними необходимо с осторожностью ввиду ограниченности обсервационных данных, в которых совпадения сопряжены с различными факторами. Например, в неконтролируемых обсервационных исследованиях пациентам с более тяжелой формой ТБ или более высоким риском несоблюдения режима лечения чаще назначалось ЛНН, а пациентам с более легкой формой ТБ или меньшим риском несоблюдения – СКЛ. То же самое может относиться к выбору места проведения ЛНН, лица, осуществляющего ЛНН, или других вмешательств в когортных исследованиях. На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной в GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена от очень низкой до умеренной в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования.

При сравнении ЛНН без дополнительных вмешательств и СКЛ пациенты, находившиеся на ЛНН, демонстрировали лучшие показатели успеха лечения, приверженности лечению и конверсии мокроты по истечении 2 месяцев, а также имели несколько более низкие показатели потери для последующего наблюдения и приобретенной лекарственной устойчивости. При этом у пациентов, находившихся на ЛНН, отмечалась несколько более высокая частота рецидивов. ГРР сочла, что в целом фактические данные не позволяют сделать последовательный вывод о четком преимуществе ЛНН над СКЛ или наоборот. Тем не менее они показали, что некоторые подгруппы пациентов (например, пациенты с ТБ, живущие с ВИЧ), имеющие дополнительные характеристики, отрицательно влияющие на приверженность лечению, вероятно, выиграют от ЛНН больше, чем другие пациенты; кроме того, определенные типы осуществления ЛНН (например, определенные места проведения или лица, осуществляющие ЛНН), вероятно, будут эффективнее прочих. Фактические данные также показали, что вмешательства, способствующие приверженности лечению (например, различные комбинации обучения пациентов, обучения персонала, материальной поддержки,

67 Результаты включают в себя: 1. Приверженность лечению (или его прерывание из-за несоблюдения режима лечения). 2. Обычные результаты лечения ТБ: излечение или завершение лечения, неуспешное лечение, рецидив, выживаемость/смерть. 3. Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты (тяжесть, тип, класс органов). 4. Приобретение (усиление) лекарственной устойчивости. 5. Стоимость для пациента (включая прямые траты на лечение и другие расходы, такие как транспорт и утрата заработка в связи с инвалидностью). 6. Стоимость для служб здравоохранения.

психологической поддержки, отслеживания хода лечения и мониторинга приема лекарств), в сочетании с ЛНН или СКЛ позволили значительно улучшить результаты лечения по сравнению с ЛНН или СКЛ без дополнительных мероприятий (см. ниже). Для изучения ЛНН и СКЛ среди ВИЧ-положительных пациентов с ТБ были доступны только когортные исследования (138–154), причем многие из них были проведены до изобретения АРТ или вскоре после внедрения первых протоколов АРТ у ВИЧ-положительных пациентов с ТБ (150–153). Как указывалось выше, ЛНН могли проводить самые разные люди в самых различных условиях, включая дом пациента и поликлинику; иногда на начальном интенсивном этапе лечения ЛНН проводилось в условиях стационара. В нескольких исследованиях предусматривались стимулы и дополнительные возможности для пациентов либо ЛНН проводилось только лицам с более высоким риском потери для последующего наблюдения. ВИЧ-положительные пациенты с ТБ, находившиеся на СКЛ, демонстрировали более низкие показатели успешного лечения, завершения лечения и излечения. У них наблюдались более высокие показатели смертности, неуспешного лечения и потери для последующего наблюдения. Фактические данные показали, что ВИЧ-положительные пациенты с ТБ, рассматриваемые как подгруппа, получают больше пользы от ЛНН, чем обычные пациенты с ТБ, и что ВИЧ-положительным пациентам с ТБ не рекомендуется СКЛ без дополнительных мероприятий. ЛНН может иметь значительное преимущество перед СКЛ в этой когорте по таким причинам, как повышенная вероятность межлекарственных взаимодействий и более тяжелая форма заболевания. В ходе систематического обзора также было изучено ЛНН и СКЛ у пациентов с МЛУ-ТБ. Однако когортное исследование (141) дало весьма ограниченные данные. У пациентов с МЛУ-ТБ, находившихся на СКЛ, были отмечены более высокие показатели смертности и несоблюдения режима и более низкие показатели завершения лечения по сравнению с пациентами, находившимися на ЛНН, хотя эти различия были незначительными.

Лицо, осуществляющее ЛНН. Для изучения влияния лиц, осуществляющих ЛНН, по сравнению с влиянием СКЛ были доступны материалы РКИ (118, 120–122) и обсервационных исследований (126, 129, 131, 136, 139, 144, 146, 147, 149, 150, 154, 155). Эти лица были сгруппированы по следующим признакам: медицинские работники, непрофессиональные работники и члены семей. Группа медицинских работников была разнообразной и включала в себя персонал, работающий на различных уровнях систем здравоохранения и прошедший медицинскую подготовку. К медицинским работникам могли относиться медсестры, врачи или прошедшие обучение общинные медицинские работники. Группа непрофессиональных работников также была разнообразной и могла включать в себя учителей, общинных волонтеров или народных целителей. При ЛНН, осуществляемом непрофессиональными работниками, были отмечены более высокие показатели успешного лечения и излечения и несколько более низкие показатели потери для последующего наблюдения по сравнению с СКЛ. Пациенты, получавшие ЛНН под наблюдением члена семьи, имели более высокие показатели успешного лечения и более низкие показатели потери для последующего наблюдения по сравнению с пациентами, практиковавшими СКЛ. ЛНН под наблюдением медицинского работника имело более высокие показатели излечения и приверженности лечению, а также более низкие показатели рецидива и приобретения лекарственной устойчивости по сравнению с СКЛ. В ходе анализа также было рассмотрено влияние на результат лечения различных лиц, осуществляющих ЛНН, и проведено сравнение ЛНН, предоставляемого медицинскими и непрофессиональными работниками. В источниках были доступны только обсервационные исследования (126, 129, 146, 156–160). У пациентов, проводивших ЛНН под наблюдением непрофессионального работника, отмечались более высокие показатели успешного лечения и низкие показатели смертности и потери для последующего наблюдения, чем при наблюдении со стороны медицинского работника, хотя эта разница не была статистически значимой. На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной в GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена от очень низкой до высокой в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования. При ЛНН под наблюдением члена семьи по сравнению с наблюдением медицинского работника были обнаружены более высокие показатели смертности, потери

для последующего наблюдения и неуспешного лечения, а также более низкие показатели успешного лечения, излечения и приверженности лечению. Таким образом, хотя ЛНН, осуществляемое медицинским работником, обученным непрофессиональным работником или членом семьи, имеет преимущества перед СКЛ, наиболее предпочтительным вариантом ЛНН является контроль со стороны обученного непрофессионального работника или медицинского работника, а наименее предпочтительным – контроль со стороны члена семьи.

Место проведения ЛНН. В ходе РКИ и обсервационных исследований был изучен вопрос о том, как место проведения ЛНН влияет на исход лечения. Места проведения ЛНН были сгруппированы по следующим признакам: на базе местного сообщества, на дому у пациента и в медицинском учреждении (118, 120, 121, 124, 131, 136, 144, 146, 149, 150, 161–198). ЛНН на дому или на базе местного сообщества было определено как ЛНН, осуществляемое на базе местного сообщества вблизи от места проживания или работы пациента. В целом ЛНН на дому или на базе местного сообщества проводилось вблизи от местонахождения пациента. ЛНН в медицинском учреждении было определено как ЛНН, осуществляемое в медицинском центре, поликлинике или больнице. В некоторых случаях ЛНН на дому или на базе местного сообщества проводилось силами медицинских работников. На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной в GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена от очень низкой до высокой в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования. При сравнении мест проведения ЛНН лечение, проводившееся на дому или на базе местного сообщества, способствовало более высоким показателям успешного лечения, излечения, завершения лечения и конверсии мокроты по истечении 2 месяцев. При ЛНН, проводившемся на дому или на базе местного сообщества, также были отмечены более низкие показатели смертности и неблагоприятных исходов по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении. При сравнении ЛНН на дому/на базе местного сообщества и в медицинском учреждении с СКЛ данные РКИ не показали значительных различий между результатами. Однако в когортных исследованиях при ЛНН на дому/на базе местного сообщества были отмечены более высокие показатели успешного лечения и приверженности лечению и более низкие показатели потери для последующего наблюдения по сравнению с СКЛ. Обсервационные данные, полученные в ходе когортных исследований, также продемонстрировали более низкие показатели завершения лечения и несколько более высокие показатели неуспеха лечения и потери для последующего наблюдения при ЛНН в медицинском учреждении по сравнению с СКЛ. Таким образом, ЛНН на дому или на базе местного сообщества является более предпочтительным вариантом по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении и СКЛ. Сочетая данные о лицах, осуществляющих ЛНН, и местах проведения ЛНН, можно сделать вывод о том, что оптимальным вариантом будет проведение ЛНН на дому или на базе местного сообщества силами медицинского работника или обученного непрофессионального работника. ЛНН в медицинском учреждении, ЛНН, проводимое членами семьи, и лечение без наблюдения являются нежелательными вариантами.

Лечение под видеонаблюдением (ЛВН). Теме ЛВН были посвящены лишь два когортных исследования в странах с высоким уровнем дохода, при этом данные по странам с низким и средним уровнем дохода отсутствуют (199, 200). В этих исследованиях проводилось сравнение между ЛНН при непосредственном контакте и ЛВН в режиме реального времени. У пациентов, находившихся на ЛВН, не было отмечено статистически значимой разницы в показателях завершения лечения и смертности по сравнению с пациентами, находившимися на ЛНН при непосредственном контакте. На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной с помощью GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена как очень низкая. Несмотря на ряд сомнений, связанных с косвенным характером данных по ЛВН (поскольку исследования проводились в странах с высоким уровнем дохода) и неопределенностью фактических данных в отношении применения ЛВН, результаты двух когортных исследований показали, что ЛНН при непосредственном контакте не имеет

преимуществ перед ЛВН. ЛНН является стандартом медицинской помощи, к которому стремятся многие программы, даже если на практике из-за нехватки ресурсов им приходится ограничиваться СКЛ у многих пациентов. К преимуществам ЛВН относится возможность контролировать приверженность лечению дистанционно, даже когда люди находятся в дороге и не могут посетить лицо, осуществляющее ЛНН, или принять его у себя. ЛВН также позволяет более гибко приспособиться к режиму дня пациента, так как виртуальный контроль может осуществляться в разное время суток. ЛВН может помочь достичь лучшего уровня взаимодействия с пациентом при гораздо меньших затратах и меньших неудобствах по сравнению с ЛНН при очном контакте. ЛВН может использоваться в дополнение или вместо ЛНН при очном контакте или других вариантов лечения. Так, предполагается, что ЛВН будет не единственным вариантом контроля на протяжении всего курса лечения. Кроме того, необходимые для ЛВН технологии (широкополосный доступ в интернет и распространенность смартфонов) становятся все более доступными в условиях ограниченных ресурсов. Помимо этого, в последнее время появляются новые способы осуществления ЛВН (например, расширение возможностей для связи в режиме реального времени в дополнение к видеозаписям), поэтому в ближайшие годы в этой сфере должны появиться новые фактические данные и передовой опыт, в частности по итогам текущих РКИ. Преимущества ЛВН могут стать еще более очевидными, поскольку программы смогут выбирать формы ЛВН, наилучшим образом отвечающие их потребностям. В целом ЛВН может быть особенно полезным для облегчения нагрузки на систему здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода.

Комплекс комбинированных вмешательств, способствующих приверженности лечению. Анализ включал в себя как РКИ, так и обсервационные исследования, в которых изучалось воздействие комбинированных вмешательств, способствующих приверженности лечению (165–171, 200–206). На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной в GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена от очень низкой до умеренной в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования. При сравнении пациентов, находившихся на ЛНН или СКЛ с добавлением комбинированных вмешательств, способствующих приверженности лечению, с пациентами, получавшими только ЛНН или СКЛ, у первой группы наблюдались более высокие показатели успешного лечения, завершения лечения, излечения и приверженности лечению, а также более низкие показатели смертности и потери для последующего наблюдения. При этом использовались различные сочетания типов вмешательств (таблица 8.1). Они включали в себя разнообразные комбинации обучения пациентов, обучения персонала, материальной поддержки (например, предоставление продуктов питания, финансовых стимулов, компенсации транспортных расходов, бонусов за достижение целей лечения), психологической поддержки и консультирования. Вмешательства, способствующие приверженности лечению, также включали в себя отслеживание хода лечения (например, посещения на дому), цифровая медицинская коммуникация (например, СМС или телефонные звонки) или монитор приема препаратов. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления.

Таблица 8.1. Вмешательства, способствующие приверженности лечению

Вмешательство, способствующее приверженности лечению	Описание
Просвещение пациентов	Медико-санитарное просвещение и консультирование.
Обучение персонала	Обучение, таблицы или визуальные напоминания, учебные и настольные пособия для принятия решений и напоминания.
Материальная поддержка	Продовольственная или финансовая поддержка: продукты питания, продовольственные корзины, пищевые добавки, продовольственные карточки, транспортные субсидии, стипендии, льготное обеспечение жильем или финансовые бонусы. Подобные меры поддержки направлены на покрытие косвенных расходов, понесенных пациентами или ухаживающими за ними лицами при получении медицинских услуг; также они могут быть направлены на смягчение последствий утраты дохода, связанной с заболеванием.
Психологическая поддержка	Консультационные беседы или групповая терапия.
Отслеживание хода лечения	Коммуникация с пациентом, в том числе на дому или посредством службы коротких сообщений (СМС) и телефонных (голосовых) звонков.
Цифровой монитор приема препаратов	Цифровой монитор приема препаратов – это устройство, измеряющее промежутки времени между открыванием контейнера с лекарствами. Монитор приема препаратов может подавать звуковые сигналы или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат, а также фиксировать время открывания контейнера с лекарствами.

Отслеживание хода лечения и вмешательства в области цифрового здравоохранения более предпочтительны, чем ЛВН. В РКИ и обсервационных исследованиях использовались различные методы отслеживания хода лечения (199, 200, 207–219). Эти вмешательства могли включать в себя СМС, телефонные звонки или автоматические телефонные напоминания. Пациенты, которые пропустили прием или не забрали свои лекарства, получали письма с напоминаниями или посещались на дому медицинскими работниками. Мониторы приема препаратов или компьютерные системы также использовались в медицинских учреждениях для помощи медицинским работникам при отслеживании пациентов. Монитор приема препаратов может измерять промежутки времени между открыванием контейнера с лекарствами, подавать звуковые сигналы, фиксировать время открывания контейнера с лекарствами или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат. На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной в GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена как очень низкая или низкая в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования. При отслеживании хода лечения путем домашних посещений или мобильной телефонной связи (СМС или телефонных звонков) были отмечены более высокие показатели успешности лечения, приверженности лечению и конверсии мокроты на протяжении 2 месяцев, а также более низкие показатели смертности, потери для последующего наблюдения и приобретения лекарственной устойчивости. При отдельном анализе мобильных телефонных

вмешательств (СМС или телефонных звонков) использование напоминаний по мобильному телефону в сравнении с отсутствием вмешательств способствовало более высоким показателям успешности лечения, излечения и конверсии мокроты на протяжении 2 месяцев, а также более низким показателям неуспешного лечения. Мониторы приема препаратов обеспечивали лучшие показатели приверженности лечению и благоприятного исхода; при этом совместное использование СМС и мониторов приема препаратов также привело к повышению приверженности лечению по сравнению с отсутствием вмешательств. Вместе с тем следует отметить, что всем вмешательствам в области цифрового здравоохранения было посвящено лишь небольшое число исследований. При применении всех цифровых вмешательств и методов отслеживания хода лечения, включая ЛВН, необходимо сохранять механизмы поддержки пациентов и возможность взаимодействия пациентов с медицинскими работниками. Фактически эти вмешательства следует рассматривать в качестве инструментов, позволяющих улучшить связь с поставщиком медицинских услуг, а не в качестве замены других вмешательств, способствующих приверженности лечению. На практике ожидается, что СМС, телефонные звонки и ЛВН смогут заменять очное ЛНН в течение определенного периода времени, а не на весь срок лечения, и что они будут способствовать внедрению ориентированных на нужды и интересы пациента подходов к лечению. Использование мобильных телефонных вмешательств, методов отслеживания хода лечения и ЛВН также может способствовать повышению справедливости в области здравоохранения, если при этом будет сокращаться потребность в посещениях медицинского учреждения пациентом или домашних визитах врача. Однако возможность пациентов участвовать в этих программах зависит от их проживания в районе с хорошей телекоммуникационной инфраструктурой.

Материальная поддержка пациентов. Эффективность материальной поддержки изучалась как с помощью РКИ (178–181), так и в ходе обсервационных исследований (187, 220–227). Вмешательства включали в себя предоставление питания при проведении ЛНН, ежемесячные продуктовые карточки, продуктовые корзины, пищевые добавки и витамины. Продовольственная поддержка пациентов и членов их семей является важным стимулом для больных ТБ, а также помогает защитить пациентов от катастрофических расходов, связанных с ТБ. Продовольствие может не только использоваться как стимул, но и улучшить результаты с биологической точки зрения за счет сокращения недоедания и благодаря соответствующему улучшению иммунной функции. Прочая материальная поддержка может представлять собой финансовую поддержку в виде финансовых стимулов, транспортных субсидий, стипендий, льготного обеспечения жильем или финансовых бонусов после достижения целевых результатов лечения. На основе оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной с помощью GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена от очень низкой до высокой в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования. У пациентов, получавших материальную поддержку, отмечались более высокие показатели успешности лечения, завершения лечения и конверсии мокроты, а также более низкие показатели неуспешного лечения и потери для последующего наблюдения, чем у пациентов, не получавших такой поддержки. Следует отметить, что все вышеуказанные исследования проводились в странах с низким и средним уровнем дохода, поэтому, вероятно, в данных условиях подобные стимулы имели значительную ценность для пациентов. Однако материальная поддержка будет иметь большое значение для пациентов с ТБ даже в странах с более высоким уровнем дохода (особенно в странах без эффективной системы социального обеспечения), поскольку ТБ является болезнью бедности. Исследования, проведенные в рамках настоящего обзора, показали, что материальную поддержку, как правило, получают наиболее уязвимые группы населения, благодаря чему подобное вмешательство, вероятно, повышает социальную справедливость в отношении здоровья. Тем не менее, если эти стимулы не будут применяться на основе равноправия, несправедливость в отношении здоровья может даже увеличиться. Распределение материальной поддержки с большой вероятностью зависит от ситуации в конкретной стране и может приводить к различным последствиям как в пределах одной страны, так и при сравнении разных стран.

Обучение пациентов или просветительские консультации. Анализ преимуществ обучения пациентов включал в себя несколько РКИ (173–176) и одно обсервационное исследование (184). На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной в GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена от очень низкой до умеренной в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования. У пациентов, прошедших обучение или посещавших просветительские консультации, отмечались более высокие показатели успешности лечения, завершения лечения, излечения и приверженности лечению, а также более низкие показатели потери для последующего наблюдения. Следует отметить, что в данном случае под «консультированием» имеются в виду просветительские, а не психологические консультации. Обучение пациентов может включать в себя обучение в устной или письменной форме, осуществляемое медицинскими работниками или фармацевтами. Обучение может проводиться однократно (в момент завершения интенсивного этапа терапии) или повторно (при каждом визите для последующего наблюдения). На сеансе обучения может присутствовать только медицинский работник, а также члены семьи и участники круга общения пациента. Необходимо обеспечить проведение обучения и консультирования приемлемым в данной культуре образом. Кроме того, отдельным маргинализированным группам населения могут потребоваться особые способы обучения.

Обучение персонала. Обучение персонала может включать в себя взаимное обучение, наглядные пособия, помогающие начать разговор с пациентами, другие пособия для принятия решений и напоминания, а также обучение лабораторного персонала. Это вмешательство было изучено в ходе РКИ и обсервационных исследований (177, 178, 227, 228). На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной в GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена от очень низкой до умеренной в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования. Было отмечено, что обучение персонала приводит к более высоким показателям успешного лечения и несколько более низким показателям смертности и потери для последующего наблюдения. Расширение обучения персонала, вероятно, улучшит качество лечения пациентов и снизит вероятную стигматизацию пациентов со стороны медицинских работников, поскольку последние будут лучше понимать характер заболевания ТБ и его лечения.

Психологическая поддержка. Психологическая поддержка, изученная в рамках РКИ и обсервационных исследований, носила разнообразный характер и могла включать в себя группы самопомощи, консультации по прекращению употребления алкоголя и клубы пациентов с ТБ (165, 183, 229). На основании оценки, проведенной с использованием заранее определенных критериев и задокументированной в GRADEpro, степень уверенности в фактических данных была оценена от очень низкой до высокой в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования. У пациентов, имевших доступ к психологической поддержке, отмечались более высокие показатели завершения лечения и излечения, а также более низкие показатели неуспешного лечения и потери для последующего наблюдения. Тем не менее ГРР выразила опасения в связи с неточностью данных этих исследований, вызванное различной тяжестью заболевания участников групп, получавших поддержку. Кроме того, распределение пациентов по группам поддержки не всегда осуществлялось случайным образом. При анализе этих данных следует также учитывать, что количество видов психологической поддержки весьма велико, в связи с чем в настоящем обзоре они могут быть представлены ненадлежащим образом. Для обеспечения максимальной справедливости в отношении здоровья психологическая поддержка должна быть ориентирована на наиболее маргинализированные группы населения.

Амбулаторное лечение. Результаты применения моделей лечения МЛУ-ТБ, основанных главным образом на амбулаторном лечении на базе поликлиники, были сопоставлены с результатами применения моделей, основанных главным образом на лечении в стационаре. Используемые данные были получены в результате исследований экономической

эффективности в четырех странах (Эстония и Российская Федерация (Томская область) (230), Перу (231) и Филиппины (232)). Дизайн этих обсервационных исследований не позволил провести прямое сравнение эффективности моделей лечения. Принимая во внимание, что ни одно из вышеуказанных исследований не являлось РКИ, качество фактических данных было оценено как очень низкое. На основе вероятностного анализа данных по четырем странам были построены модели экономической эффективности для всех государств-членов ВОЗ, по которым имелась такая возможность (233).

Большое значение при этом уделялось экономии ресурсов и таким результатам лечения пациентов, как предотвращение летального исхода и передачи МЛУ-ТБ в результате несвоевременной диагностики и начала стационарного лечения. Для ведения пациентов, нуждающихся в стационарном лечении, всегда должно быть предусмотрено резервное медицинское учреждение. Эта мера может оказаться необходимой определенным высокорисковым группам пациентов, таким как дети на интенсивном этапе лечения, которым может потребоваться тщательный мониторинг в течение определенного периода времени.

Децентрализованное лечение. По мере расширения использования методики Xpert MTB/RIF количество пациентов, прошедших диагностику и начавших лечение от МЛУ-ТБ, будет расти. Обеспечение лечения и ухода в децентрализованных медицинских учреждениях представляет собой практический способ расширить масштабы лечения и ухода за пациентами с МЛУ-ТБ. В связи с этим был проведен систематический обзор лечения и ухода за пациентами с бактериологически подтвержденным или клинически диагностированным МЛУ-ТБ в децентрализованных и централизованных системах здравоохранения для сбора данных о том, может ли децентрализованный подход негативно сказаться на качестве лечения и ухода. В ходе обзора были проанализированы данные РКИ и обсервационных исследований, большинство из которых были проведены в странах с низким и средним уровнем дохода (229, 234–241). Этот обзор придал дополнительную ценность рекомендации из предыдущего руководства (7) о предпочтительности амбулаторных, а не стационарных моделей лечения пациентов с МЛУ-ТБ, при разработке которой были проанализированы только данные о лечении и уходе за пациентами в больницах и за их пределами. В настоящем обзоре децентрализованное лечение было определено как лечение, осуществляемое на базе местного сообщества по месту жительства пациента неспециализированными или периферийными медицинскими центрами, общинными медицинскими работниками или медсестрами, врачами общей практики, общинными волонтерами или помощниками при лечении. Качество фактических данных варьировалось от очень низкого до низкого в зависимости от оцениваемого результата и типа исследования.

Лечение могло проводиться в учреждениях местного сообщества, на дому у пациента или по месту его работы. Лечение и уход включали в себя инъекции на интенсивном этапе, ЛНН и поддержку пациентов. В данной группе пациенты, которым был необходим начальный этап лечения или у которых обнаруживались осложнения в ходе лечения, проходили короткий период госпитализации продолжительностью менее 1 месяца. Централизованное лечение было определено как стационарное лечение и уход, предоставляемые исключительно в специализированных центрах или специалистами по лечению ЛУ-ТБ на протяжении всего интенсивного этапа терапии либо до конверсии культуры или мазка. После этого пациенты могли получать децентрализованное лечение. Централизованное лечение обычно проводилось врачами-специалистами или медсестрами и могло осуществляться в том числе в централизованных поликлиниках (амбулаторных учреждениях, расположенных на базе централизованной больницы или рядом с ней). Анализ данных показал, что при децентрализованном лечении показатели успешного лечения и потери для последующего наблюдения улучшались по сравнению с централизованным лечением. Показатели рисков летального исхода и неуспешного лечения у пациентов, получавших децентрализованное и централизованное лечение, имели минимальные различия.

Объем данных о нежелательных реакциях, приверженности лечению, приобретенной лекарственной устойчивости и стоимости лечения был ограниченным. В проанализированных исследованиях участвовали как ВИЧ-отрицательные, так и ВИЧ-положительные пациенты, однако стратификация пациентов по ВИЧ-статусу не проводилась. ГРП также обсудила вопрос о качестве данных и высказала опасения относительно того, что медицинские работники могли отбирать для групп централизованного лечения тех пациентов, у которых, по их мнению, был хуже прогноз. Ни в одном из исследований не проводился контроль рисков необъективности.

8.3 Особенности применения в подгруппах

Варианты лечения. Несмотря на то что проанализированные фактические данные не позволили сделать вывод о преимуществах ЛНН перед СКЛ или наоборот для пациентов с ТБ, при анализе подгруппы пациентов с ТБ, живущих с ВИЧ, ЛНН продемонстрировало явное преимущество и значительное улучшение результатов лечения. Очевидно, ЛНН подходит не всем пациентам, но у определенных подгрупп пациентов с ТБ оно с большой вероятностью окажется более действенным. Другие факторы или группы пациентов (помимо ВИЧ-положительных пациентов с ТБ), имеющие большую или меньшую вероятность приверженности лечению и в связи с этим нуждающиеся в ЛНН, не входили в сферу охвата настоящего систематического обзора.

Децентрализованное лечение. Децентрализованное лечение может не подойти пациентам с тяжелой формой ТБ, крайне инфекционными формами ТБ и серьезными сопутствующими заболеваниями либо пациентам, испытывающим сложности с приверженностью лечению. В амбулаторных условиях необходимо принимать меры по обеспечению безопасности пациентов, находящихся на режимах лечения МЛУ-ТБ, особенно если эти режимы включают новые препараты. Приведенные рекомендации по децентрализованному лечению не исключают госпитализацию при необходимости. В данный обзор не были включены пациенты, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве.

8.4 Практические аспекты

Вмешательства, способствующие приверженности лечению. Поскольку одного контроля за лечением, как правило, недостаточно для обеспечения хороших результатов лечения ТБ, пациентам необходимы дополнительные вмешательства, способствующие приверженности лечению. Все пациенты, проходящие лечение от ТБ, должны проходить обучение. Кроме того, пациентам, проходящим лечение от ТБ, следует предлагать комплекс других вмешательств, способствующих приверженности лечению. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления. Возможно, у пациентов возникнет нежелание использовать новые технологии, что затруднит реализацию вмешательств с использованием теле- или видеосвязи. Тема безопасности данных при телефонных разговорах может вызвать опасения относительно конфиденциальности, поэтому необходимо будет рассмотреть вопрос о шифровании и других мерах по защите личных данных. Экономическая целесообразность вышеперечисленных видов вмешательств зависит от телекоммуникационной инфраструктуры, наличия телефонных аппаратов и стоимости телефонной связи. Подобные программы уже осуществляются многими организациями, поэтому программам борьбы с ТБ может быть полезно сотрудничество и обмен информацией с другими программами оказания медицинских услуг, имеющими налаженную инфраструктуру. Со стороны исполнителей (например, национальных или местных органов власти, партнеров в области здравоохранения) может возникнуть нежелание финансировать меры, стимулирующие пациентов. Исполнители могут с большей готовностью оплачивать материальную поддержку небольших подгрупп, имеющих особо высокую степень риска (например, пациентов с МЛУ-ТБ). Тем не менее одним из компонентов Стратегии по ликвидации туберкулеза (234) является «обеспечение социальной защиты и борьба с бедностью» среди пациентов с ТБ. В частности, в этом документе содержится призыв принять меры для

«облегчения бремени утраты дохода и немедицинских расходов, связанных с поиском и получением медицинской помощи». К таким предлагаемым мерам защиты относятся социальные выплаты, продовольственные карточки и продовольственные корзины. Выявленные в ходе настоящего обзора преимущества материальной поддержки подтверждают вышеуказанные компоненты Стратегии по ликвидации туберкулеза (234). Для распределения материальной поддержки необходимо создать инфраструктуру правительственных и/или неправительственных организаций (НПО), включая механизмы борьбы с мошенничеством (например, надежные уникальные персональные идентификаторы), и обеспечить надлежащий учет для обеспечения справедливого распределения стимулов среди людей, нуждающихся в них в наибольшей степени. Странам следует выбирать стимулы, наилучшим образом подходящие к их ситуации.

Варианты лечения. ЛНН на базе местного сообщества или на дому имеет преимущества по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении, хотя члены семьи пациента не должны быть первоочередными или единственными кандидатами на проведение ЛНН. Лучше всего проводить ЛНН на дому или на базе местного сообщества силами обученных непрофессиональных работников или медицинских работников. Обеспечение медицинским персоналом процесса ЛНН на базе местного сообщества или на дому может быть сопряжено с трудностями ввиду увеличения требуемого количества медицинских работников, а также роста затрат на временную оплату работы персонала и ежедневных поездок по местным сообществам или на дом к пациентам. Более экономически эффективным в этом плане представляется проведение ЛНН на базе местного сообщества или на дому силами обученных местных непрофессиональных работников. Также может быть рассмотрен вариант совместного осуществления ЛНН на базе местного сообщества или на дому силами непрофессиональных и медицинских работников. По сравнению с другими формами ЛНН лечение на базе местного сообщества или на дому с наибольшей вероятностью окажется приемлемым и доступным для пациентов. Тем не менее проведение ЛНН на базе местного сообщества или на дому все же может быть связано со стигматизацией. Регулярные визиты медицинского работника к пациенту могут приводить к стигматизации, а ощущение «надзора» может вызывать у пациента подавленность. Прочие формы ЛНН (например, под руководством эмоционально поддерживающего родственника или близкого друга) могут быть более приемлемыми для пациента, но также сопряженными со стигматизацией. Учитывая сложную социодинамику семьи, родственники не всегда являются наилучшими кандидатами на роль лица, осуществляющего контроль за лечением, поэтому в каждом отдельном национальном или местном контексте необходимо тщательно анализировать уместность привлечения членов семьи в качестве контролеров лечения. В том случае, если ЛНН осуществляется силами членов семьи, этих людей необходимо тщательно идентифицировать и обучать. При этом сохраняется необходимость в дополнительном контроле со стороны местных помощников или медицинских работников, поскольку при проведении лечения не следует полагаться исключительно на членов семьи. Даже если ЛНН проводится членами семьи, у пациентов сохраняется потребность в социальной поддержке. В начале лечения медицинские работники должны учесть потенциальные факторы риска, влияющие на несоблюдение режима лечения, чтобы принять решение о выборе варианта лечения для пациента. Для некоторых групп пациентов, менее склонных к приверженности лечению, ЛНН может оказаться более полезным, чем для других. Еще одним фактором, который следует учитывать при выборе вариантов лечения, является то обстоятельство, что у некоторых пациентов с жестким графиком работы или семейных обязанностей может не быть возможности придерживаться ЛНН. Любой предлагаемый пациенту вариант лечения должен сопровождаться надлежащей медицинской помощью, включающей в себя регулярную выдачу противотуберкулезных препаратов, консультации с врачом или другими медицинскими работниками в случае необходимости, бесплатное лечение ТБ и предоставление пациенту необходимой информации о лечении ТБ.

Амбулаторное лечение. Затраты для различных смоделированных ситуаций отличались в значительной степени. В некоторых ситуациях стоимость предотвращения одного года жизни

с поправкой на инвалидность (DALY) при амбулаторной модели лечения оказывалась выше, чем при стационарной модели в других ситуациях. Тем не менее в подавляющем большинстве учреждений (не менее 90%), для которых проводилось моделирование экономической эффективности, стоимость предотвращения каждого DALY при амбулаторном лечении была ниже, чем при стационарном. Различия в экономической эффективности для различных ситуаций наиболее тесно коррелируют с разницей стоимости общих медицинских услуг и других расходов, не связанных с препаратами. Несмотря на ограниченность имеющихся данных, нет никаких фактических данных, которые противоречили бы этой рекомендации и указывали на то, что лечение в рамках стационарной модели приводит к более благоприятным результатам.

При использовании амбулаторной модели общая экономическая эффективность лечения пациента от МЛУ-ТБ может быть повышена. Выгоды включают в себя экономию ресурсов и снижение количества летальных исходов среди первичных и вторичных случаев по меньшей мере до такого же показателя, как и в стационарных моделях лечения. Подобный результат получен для амбулаторного лечения на базе поликлиники (в этом случае пациент посещает медицинское учреждение); в некоторых условиях амбулаторное лечение на дому (осуществляемое работником местного сообщества) может повысить экономическую эффективность еще больше. Выгод от сокращения масштабов передачи инфекции можно ожидать лишь в случае принятия надлежащих мер инфекционного контроля как в доме пациента, так и в амбулатории. Потенциальное воздействие инфекции на людей может быть сведено к минимуму за счет сокращения длительности или отмены госпитализации (по возможности), сокращения количества визитов амбулаторных пациентов, недопущения переполненности палат и местожидания, а также приоритизации подходов, предусматривающих лечение ТБ на уровне местных сообществ (214). В одном из исследований амбулаторного лечения использовался режим, составленный в эпоху, когда сочетания препаратов еще не были оптимизированы; вероятно, из-за этого достигнутые результаты оказались хуже тех, которых можно было бы добиться. Госпитализация пациентов без соответствующих показаний также может иметь важные социальные и психологические последствия, которые необходимо принимать во внимание.

Получению амбулаторной помощи на базе поликлиники могут препятствовать существенные барьеры, включая расстояние до медицинского учреждения и другие расходы отдельных пациентов. Необходимо избегать перекладывания расходов с поставщика медицинских услуг на пациента; возможно, осуществление лечения должно сопровождаться предоставлением соответствующих дополнительных возможностей. Несмотря на то что направление пациентов на соответствующую терапию должно снизить бактериальную нагрузку и показатели передачи ЛУ-ТБ, для снижения риска передачи заболевания в домохозяйствах, местных сообществах и медицинских учреждениях необходимо включить в амбулаторную модель лечения меры инфекционного контроля на дому и в амбулатории. Программы борьбы с ТБ должны рассмотреть вопрос о том, могут ли они перераспределить ресурсы стационарной схемы в пользу амбулаторной, чтобы осуществить необходимые изменения в ведении пациентов. Выбор между этими вариантами повлияет на экономическую эффективность выполнения данной рекомендации в рамках конкретной программы.

Децентрализованное лечение. НПТ должны располагать стандартными руководствами по определению пациентов, которым показано децентрализованное лечение. При выборе централизованного или децентрализованного лечения следует уделять большое внимание предпочтениям пациентов.

Децентрализованное лечение пациентов с МЛУ-ТБ требует надлежащего контроля за лечением, обучения и социальной поддержки пациентов, обучения персонала, практики инфекционного контроля и обеспечения качества. Для пациентов с МЛУ-ТБ, находящихся на децентрализованном лечении, следует рассмотреть рекомендованные в этом разделе оптимальные варианты контроля за лечением и вмешательств, способствующих приверженности лечению.

В ряде исследований, включенных в обзор, рассматривались затраты на лечение. Однако при этом обнаружилось, что оценки затрат варьируются в широких пределах, поэтому вынесение каких-либо конкретных рекомендаций с точки зрения затрат невозможно. Поскольку программы лечения ТБ значительно отличаются друг от друга, их потребности в ресурсах, вероятно, также будут различными, а следовательно будут отличаться и затраты на эти программы в разных странах. ГРР подняла ряд вопросов, требующих рассмотрения программами борьбы с ТБ. Несмотря на то что госпитализация обычно считается более дорогостоящей, чем амбулаторное лечение, стоимость хороших амбулаторных программ также может быть существенной. Кроме того, затраты на амбулаторное лечение могут существенно различаться в зависимости от набора предоставляемых услуг. Одной из мер экономии при децентрализованном лечении может стать ускорение доступа пациентов к лечению. Финансовые выгоды децентрализованного лечения включают в себя выявление пациентов до наступления тяжелой стадии заболевания, которая потребовала бы более интенсивной медицинской помощи. Выгодой для общественного здравоохранения может стать начало лечения пациентов до того, как они передадут ТБ контактирующим с ним людям.

Если пациент проживает совместно с представителем группы высокого риска (например, с ЛЖВ или маленьким ребенком), при его отправке домой для лечения могут возникнуть сложности. Однако риски для таких групп значительно варьируются в зависимости от того, обеспечивает ли программа борьбы с ТБ профилактическое лечение лиц с высокой степенью риска. В настоящий момент продолжаются исследования по профилактической терапии МЛУ-ТБ.

Еще один требующий рассмотрения вопрос о применении этой рекомендации заключается в том, что в некоторых странах лечение пациентов с МЛУ-ТБ в децентрализованных условиях может быть незаконным, особенно когда в курс лечения входят инъекции. Подобные вопросы юридического характера требуют решения.

Пробелы в исследованиях

Проведенные при подготовке настоящего руководства обзоры позволили не только обобщить имеющиеся фактические данные, но и выявить ряд пробелов в существующей базе знаний о важнейших направлениях лечения и ухода при лекарственно-устойчивом ТБ. В исследованиях пациентов степень уверенности в предполагаемом эффекте обычно оценивалась как низкая или очень низкая; большинство рекомендаций в настоящем руководстве носят условный характер в основном по этой причине. Некоторые пробелы присутствовали еще в предыдущем руководстве по лечению ТБ (10, 11) и сохранились до настоящего момента. При заполнении таблиц принятия решений на основании фактических данных по методике GRADE было отмечено недостаточное количество исследований, иллюстрирующих, каким образом пациенты, лица, осуществляющие уход за ними, и другие заинтересованные стороны оценивают различные варианты и результаты лечения (например, период времени до конверсии мокроты, излечение, неуспешное лечение и рецидив, летальный исход и серьезные нежелательные реакции). Анализ внедрения, исследования используемых ресурсов, дополнительных издержек, приемлемости, экономической эффективности, справедливости, оценок и предпочтений пациентов и медицинских работников, а также включение показателей качества жизни помогут ответить на многие первоочередные вопросы, связанные с программным ведением лекарственно-устойчивого ТБ.

Пробелы в исследованиях, последовательно выявленные несколькими ГРР, сгруппированы по соответствующим разделам настоящего руководства, хотя некоторые из них связаны между собой.

Раздел 1. Режимы лечения изониазид-устойчивого ТБ

Разработка настоящего руководства стала возможной благодаря доступности глобальных ИДП по H_y -ТБ. Как и в случае с другими анализами ИДП, проводившимися в последние годы для использования в рекомендациях ВОЗ по лечению, анализ ИДП по H_y -ТБ упростил сравнение различных групп пациентов и корректировку независимых переменных, а также позволил улучшить интерпретацию результатов (63). Необходимо, чтобы исследователи и национальные программы продолжали вносить данные о пациентах в ИДП по H_y -ТБ. Это повысит их ценность как источника информации при разработке дальнейших стратегий лечения.

Все рекомендации были условными и основывались на очень низкой степени уверенности в предполагаемом эффекте; в связи с этим необходимы дальнейшие исследования для уточнения стратегии оптимизации лечения H_y -ТБ. ГРР определила ряд приоритетных направлений для исследований, включая следующие.

- Необходимость проведения РКИ для оценки эффективности, безопасности и переносимости режимов лечения H_y -ТБ, а также случаев с дополнительной устойчивостью к другим препаратам, таким как этамбутол или пипразинамид (например, полирезистентностью).

- Исследование для уточнения потенциальных преимуществ и рисков лечения высокодозным изониазидом.
- Качественные исследования по оптимизации состава и продолжительности режимов у детей и взрослых, в частности по применению высокодозного изониазида, фторхинолонов и других препаратов второго ряда, а также сокращению продолжительности приема пиразинамида.
- Модельные исследования оценочного числа пролеченных больных на одного излеченного для эмпирического использования режима лечения H_y-ТБ, сопоставление рисков и преимуществ.
- Качественные исследования по продлению курса лечения у ВИЧ-положительных пациентов.
- Качественные исследования по оценке режимов лечения внелегочного или диссеминированного ТБ.
- Экономическая эффективность разработки КПФД исключительно для режима REZ (с включением левофлоксацина или без него).
- Мониторинг ответа пациента на лечение в зависимости от генотипа устойчивости к изониазиду (например, мутация *katG* по сравнению с *inhA*) на примере отдельных пациентов или распределения генотипов в популяции.
- Экономическая эффективность различных подходов к ТЛЧ, включая быстрое тестирование всех пациентов с ТБ на устойчивость к изониазиду и рифампицину до начала лечения.
- Совместные практические исследования с участием местных сообществ и других заинтересованных сторон (например, практикующих врачей на местах, общинных работников) для изучения социокультурных факторов, которые могут способствовать приверженности лечению и влиять на его результаты.
- Воздействие базовой мультилекарственной устойчивости к фторхинолонам/изониазиду на результаты лечения.
- Точность анализа LPA на устойчивость к препаратам второго ряда у рифампицин-чувствительных пациентов.

Раздел 2. Короткий полностью пероральный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ, включающий бедаквилин

Необходимы дальнейшие исследования в следующих областях.

- Эффективность/безопасность вариантов короткого режима лечения МЛУ-ТБ с заменой инъекционного препарата на пероральный (например, бедаквилин) и сокращением общей продолжительности лечения до 6 месяцев или менее.
- Сравнение эффективности этих вариантов короткого режима было бы полезным:
 - для подгрупп пациентов, которые часто систематически исключаются из испытаний или когортных исследований страновых программ, – дети, пациенты с дополнительной устойчивостью или внелегочными формами ТБ, а также беременные/кормящие женщины;
 - в условиях высокой базовой устойчивости к препаратам, не относящимся к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда (например, к пиразинамиду и высокодозному изониазиду).

- Дополнительные РКИ и отношения шансов для коротких полностью пероральных режимов лечения МЛУ-ТБ, также позволяющие провести сравнение между короткими и длительными полностью пероральными режимами.
- Программные данные по другим странам, помимо ЮАР.
- Данные по детям, беременным женщинам, пожилым людям, пациентам с сахарным диабетом и другим особым группам населения.
- Данные по пациентам с распространенным поражением.
- Информация о частоте и механизмах приобретения устойчивости к бедаквилину, а также о генетических маркерах, указывающих на вероятную устойчивость.
- Определение оптимальных дополняющих препаратов, которые поддерживают действие бедаквилина и ограничивают приобретение устойчивости к нему, включая анализ необходимости поддержки длительного потенциального остаточного воздействия единственного препарата (принимая во внимание чрезвычайно длительный период полувыведения) при одновременном прекращении приема бедаквилина и дополняющих препаратов.

Раздел 3. Длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ

Необходимы дальнейшие исследования в следующих областях.

- Оптимальное сочетание препаратов и подходов к дизайну режима лечения МЛУ/РУ-ТБ для взрослых и детей с дополнительной устойчивостью к ключевым препаратам или без таковой.
- РКИ, которых на данный момент проведено недостаточное количество, особенно с применением новых препаратов и режимов. Публикация результатов первых испытаний фазы III по лечению МЛУ-ТБ вызвала дискуссию о клинической релевантности выбранного для этих исследований дизайна и ожидаемых результатов, которые иногда требовали дополнительного внепрограммного анализа данных для изучения потенциальных дополнительных преимуществ от экспериментальных вмешательств.
- Включение в РКИ ключевых подгрупп (особенно детей, беременных и кормящих женщин, ВИЧ-положительных пациентов) и отдельная статистика по результатам их лечения.
- Исследования фармакокинетики и безопасности для определения оптимальных дозировок препаратов (особенно во время беременности) и эффекта от спонтанного изменения существующих форм дозировки.
- Полное документирование нежелательных реакций и стандартизация данных по классам органов, серьезности и тяжести, а также степени уверенности в связи препарата и нежелательной реакции, что позволит провести обоснованное сравнение взаимосвязей между нежелательными реакциями и воздействием различных препаратов в разных исследованиях, подгруппах пациентов и режимах.
- Определение минимального количества препаратов и продолжительности лечения (особенно у пациентов, ранее проходивших лечение от МЛУ-ТБ).
- Улучшенные методы диагностики и ТЛЧ (например, выбор теста на устойчивость к пипразинамиду), особенно в отношении препаратов, для которых в настоящее время не существует быстрых молекулярных методов.

- Особенно полезными будут дальнейшие исследования и разработки в отношении следующих препаратов:
 - *левофлоксацин*: оптимизация дозировки (новая информация по этому вопросу в ближайшее время будет предоставлена исследованием Opti-Q (242));
 - *бедаквилин*: применение у детей для определения оптимальных фармакокинетических свойств; пересмотренная стоимость – анализ эффективности на основе метаанализа ИДП; оптимизация продолжительности лечения у взрослых и детей, а также применение во время беременности;
 - *линезолид*: оптимизация дозировки и продолжительности лечения у взрослых и детей; прогностические признаки возникновения нежелательных реакций у пациентов;
 - *клофазимин*: оптимизация дозировки, особенно у детей; какие-либо дополнительные преимущества при использовании ударной дозы; наличие методов ТЛЧ;
 - *циклосерин и теризидон*: различия в эффективности препаратов; подходы к тестированию на чувствительность к ним; передовой опыт психиатрической помощи пациентам, принимающим эти лекарства;
 - *деламанид*: углубление знаний о его роли в режимах лечения МЛУ-ТБ, в том числе у детей (фармакокинетика/фармакодинамика), ЛЖВ и беременных женщин; механизмы развития лекарственной устойчивости; оптимизация продолжительности лечения у взрослых и детей;
 - *пиразинамид*: молекулярное тестирование на устойчивость (с использованием LPA или другого метода);
 - *карбапенемы*: учитывая их эффективность, отмеченную в обзорах фактических данных, важно провести дальнейшие исследования их роли в режимах лечения МЛУ-ТБ, включая потенциальную роль и экономическую эффективность эртапенема (который может вводиться внутримышечно) в качестве замены меропенема и имипенем-циластатина;
 - *амикацин*: безопасность и эффективность применения трижды в неделю в повышенной дозировке (порядка 25 мг/кг/сут) (84).
- Идентификация факторов, определяющих оптимальную продолжительность лечения (например, предыдущий анамнез лечения, базовые модели устойчивости, локализация заболевания, возраст).
- Изучение стратегий оптимизации баланса между преимуществами и недостатками различной продолжительности режимов с помощью метода стратификации рисков.

Раздел 4. Режим ВРАL для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам

Необходимы дальнейшие исследования в следующих областях.

- Эффективность, безопасность и переносимость ВРАL по сравнению с другими полностью пероральными режимами.
- Данные по другим регионам и странам (помимо ЮАР).
- Описание механизма и молекулярных маркеров устойчивости к претоманиду, а также эпиднадзор за возникновением устойчивости с уделением надлежащего внимания воздействию отдельных мутаций.
- Полное документирование характеристик нежелательных реакций на претоманид и частоты их возникновения с акцентом на гепатотоксичность и токсический эффект

в отношении репродуктивной системы у человека (токсический эффект претоманида в отношении репродуктивной функции был обнаружен при испытаниях на животных, но его потенциальное воздействие на фертильность человека еще не прошло надлежащую оценку).

- Изучение относительной эффективности претоманида и деламанида (и их дополнительных преимуществ в режимах с несколькими препаратами).
- Оптимальная дозировка и продолжительность применения линезолида в режимах лечения лекарственно-устойчивого ТБ (исследование ZeNix).

Раздел 5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии

Необходимы дальнейшие исследования в следующих областях.

- Анализ прогностических признаков и биомаркеров неуспешного лечения (связанных со штаммом, режимом лечения и пациентом), а также бактериологического ответа будет полезен для выявления более ресурсосберегающих вариантов и сокращения времени для принятия решений у следующих подгрупп пациентов:
 - пациенты в возрасте до 15 лет;
 - пациенты с внелегочным ТБ (различные формы);
 - пациенты на коротких режимах лечения МЛУ-ТБ (стандартизованный вариант или вариант только с пероральными препаратами).
- Продолжение оценки расширения потенциальных функций быстрого молекулярного тестирования следующего поколения за пределы диагностического тестирования в целях контроля ответа на лечение.
- Оценка технических проблем внедрения более доступных систем жидкой культуры.

Раздел 6. Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на противотуберкулезной химиотерапии препаратами второго ряда

- Пробелы не выявлены.

Раздел 7. Хирургическое вмешательство у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ

Необходимы дальнейшие исследования в следующих областях.

- Роль хирургического вмешательства, т. е. решения о времени и типе хирургического вмешательства, моделях лекарственной устойчивости.
- Улучшение сбора данных, составления отчетности и стандартизации данных по хирургическому вмешательству, включая длительную выживаемость после операции.

Раздел 8. Уход и поддержка для пациентов с МЛУ-ТБ

Необходимы дальнейшие исследования в следующих областях.

- Вмешательства в области поддержки пациентов и контроля за лечением, наилучшим образом подходящие для конкретных групп населения.
- Вмешательства в области поддержки пациентов, наиболее эффективные в странах с низким и средним уровнем дохода.
- Анализ экономической эффективности различных типов стимулов.
- Исследование эффективности ЛВН в странах с низким и средним уровнем дохода, поскольку доступные данные относятся к странам с высоким уровнем дохода.
- Наиболее приемлемые виды психологической поддержки.
- Оценка рисков передачи ТБ в различных условиях, т. е. какое лечение (в стационарных или амбулаторных условиях) дает больший риск передачи заболевания.
- Дополнительные исследования экономической эффективности децентрализованного и централизованного лечения.
- Систематический сбор и публикация данных о децентрализованном лечении. Децентрализованное лечение предлагается многими программами, но лишь немногие из них публикуют данные.

Библиография⁶⁸

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329368>).
2. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918>).
3. Crofton, Sir John, Chaulet, Pierre, Maher, Dermot, Grosset, Jacques, Harris, William. et al. (1997). Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210 Rev.1). Geneva: World Health Organization; 1997 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/63465>).
4. Руководство по организации пилотных проектов, направленных на лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) (WHO/CDS/TB/2000.279). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2000 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/91688>).
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2006.361). Geneva: World Health Organization; 2006 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246249>).
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – emergency update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43965>).
7. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update (WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva: World Health Organization; 2011 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44597>).
8. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/84879>).
9. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/137334>).
10. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250125>).
11. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/329298>).
12. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). Geneva World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/137334>).

68 Все ссылки приводятся по состоянию на 5 марта 2021 г.

13. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis [веб-сайт]. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://mailchi.mp/who/callfordata?e=b2e9b7b05d>).
14. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest*. 2001;119(6):1730–6. doi: 10.1186/1471-2334-8-6.
15. Nolan C, Goldberg S. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(11):952–8. PMID: 12475140.
16. Kim YH, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Lim SY et al. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2008;8(6). doi: 10.4046/trd.2019.0065.
17. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(4):265–75. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30078-X.
18. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(7):1431–46. doi: 10.1093/jac/dkr159.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly*. 2001;50(34):733–5. PMID: 11787580.
20. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. *S Afr J Commun Disord*. 1996;43(1):3–6.
21. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkeköl FÖ, Baççioğlu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med*. 2006;100(10):1834–42.
22. Bloss E, Kukša L, Holtz TH, Riekstina V, Skripčonoka V, Kammerer S et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000–2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(3):275–81.
23. Oxlade O, Falzon D, Menzies D. The impact and cost-effectiveness of strategies to detect drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012;39(3):626–34.
24. Автоматизированная технология амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени для быстрого, одновременного выявления туберкулеза и устойчивости к рифампицину: анализ Xpert MTB/RIF для диагностики легочного и внелегочного ТБ у взрослых и детей (WHO/HTM/TB/2013.16). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>).
25. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.07). Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246131>).
26. Bollela VR, Namburete NI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero J. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(8):1099–104.
27. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind S, LN F et al. American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603–62.
28. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1154–63.

29. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052>).
30. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>).
31. Molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance: rapid communication. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330395>).
32. Zignol M, Dean AS, Alikhanova N, Andres S, Cabibbe AM, Cirillo DM et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1185–92.
33. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance (WHO/HTM/TB/2016.07). Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246131>).
34. Ramachandran G, Kumar AKH, Srinivasan R, Geetharani A, Sugirda P, Nandhakumar B et al. Effect of rifampicin & isoniazid on the steady state pharmacokinetics of moxifloxacin. *Indian J Med Res*. 2012;136(6):979.
35. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(2):101–19.
36. HIV drug interactions [веб-сайт]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (<https://www.hiv-druginteractions.org/checker>).
37. Lempens P, Meehan CJ, Vandelanootte K, Fissette K, de Rijk P, Van Deun A et al. Isoniazid resistance levels of *Mycobacterium tuberculosis* can largely be predicted by high-confidence resistance-conferring mutations. *Sci Rep*. 2018;8(3246).
38. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):e147–e95.
39. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Geneva World Health Organization 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260494>).
40. Global Drug Facility (GDF) Products Catalog. Geneva: Stop TB Partnership; 2020 (http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/product_catalog.asp).
41. Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK, Capparelli EV, Kearns GL, van den Anker J et al. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):748–53 (<https://insights.ovid.com/article/00006454-201307000-00014>).
42. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (WHO/ HTM/TB/2014.03). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112360>).
43. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P et al. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):684–92.
44. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Ait-Khaled N, Abena Foe JL, Trébucq A. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(5):517–24.

45. Trébuch A, Schwoebel V, Kashongwe Z, Bakayoko A, Kuaban C, Noeske J et al. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(1):17–25.
46. Piubello A, Harouna SH, Souleymane MB, Boukary I, Morou S, Daouda M et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(10):1188–94.
47. Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1201–13.
48. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results (WHO/CDS/TB/2018.2). Geneva World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/publications/2018/Position_statement_shorter_MDR_TB_regimen/en/).
49. Ismail NA, Mvusi L, Nanoo A, Dreyer A, Omar SV, Babatunde S et al. Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(7):779–87.
50. Interim clinical guidance for the implementation of injectable-free regimens for rifampicin-resistant tuberculosis in adults, adolescents and children. Pretoria, South Africa, South Africa Department of Health. 2018.
51. WHO handbook for guideline development – 2nd edition. Geneva World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>).
52. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, (eds.). GRADE handbook Hamilton, Canada, GRADE Working Group 2013 (<https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>).
53. Brill MJE, Svensson EM, Pandie M, Maartens G, Karlsson MO. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(2):212–7.
54. Svensson EM, Dooley KE, Karlsson MO. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6406–12.
55. Svensson EM, Aweeka F, Park J-G, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2780–7.
56. Cerrone M, Bracchi M, Wasserman S, Pozniak A, Meintjes G, Cohen K et al. Safety implications of combined antiretroviral and anti-tuberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(1):23–41.
57. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide (WHO/CDS/TB/2018.19). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>).
58. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB (WHO/CDS/TB/2018.5). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260470>).
59. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J.* 2019;54(6):1901522.
60. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation (WHO/HTM/TB/2015.28). Geneva: World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204465>).

61. Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, Banerjee R, Bauer M, Bayona JN et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001300.
62. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(7):e1002591.
63. Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, Baghaei P et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018;392(10150):821–34.
64. Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax.* 2014;69(5):458–64.
65. Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis [веб-сайт]. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/).
66. Nunn AJ, Phillips PP, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(13):1201–13.
67. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. *ClinicalTrials.gov.* 2016 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01424670>).
68. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E, Balanag V, Ticona E, Segura P et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):249–59.
69. Khan U, Huerga H, Khan AJ, Mitnick CD, Hewison C, Varaine F et al. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis.* 2019;19(733).
70. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250614>).
71. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). Geneva World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/258941>).
72. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(4):383–94.
73. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J.* 2015;45(1):161–70.
74. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, Master I, Hlangu S, Reddy T et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2020; 6 March 2020.
75. Dooley KE, Miyahara S, von Groote-Bidlingmaier F, Sun X, Hafner R, Rosenkranz SL et al. Early bactericidal activity of different isoniazid doses for drug resistant TB (INHinsight): a randomized open-label clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1416–24.
76. Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TTH, Hammel JP, Torok ME, Van Wart SA et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3244–53.

77. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis*. 2010;90(6):375–92.
78. Sun F, Ruan Q, Wang J, Chen S, Jin J, Shao L et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(10):6297–301.
79. Akkerman OW, Odish OF, Bolhuis MS, de Lange WC, Kremer HP, Luijckx G-JR et al. Pharmacokinetics of bedaquiline in cerebrospinal fluid and serum in multidrug-resistant tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):523–4.
80. Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udawadia ZF, Peloquin CA, Gler MT et al. Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(10):e00913–19.
81. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1985;10(6):532–4.
82. Эtiquette к препарату Sirturo (бедаквилин) [веб-сайт]. Maryland, United States of America: United States Food and Drug Administration; 2012 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf).
83. Всемирная организация здравоохранения. Примерный перечень основных лекарственных средств: 21-й перечень, 2019 г. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331990>).
84. Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.6). Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/260440>).
85. Delyba [веб-сайт]. Amsterdam, The Netherlands European Medicines Agency; 2013 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delyba>).
86. Sirturo (bedaquiline) [веб-сайт]. Amsterdam, The Netherlands European Medicines Agency; 2020 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo>).
87. Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2012 (http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA_Background.pdf).
88. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44840>).
89. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382(10):893–902.
90. Появление туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью [веб-сайт]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2006 (<https://www.who.int/mediacentre/news/notes/2006/np23/ru/>).
91. World Bank Atlas [веб-сайт]. Washington, DC: World Bank Group: Open Knowledge Repository; (<https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/2175>).
92. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(6):640–5.
93. Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. (обновление от декабря 2014 г.) [WHO/HTM/TB/2013.2]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789244505342_rus.pdf).

94. Drug approval package: Pretomanid [веб-сайт]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm).
95. Kurbatova EV, Gammino VM, Bayona J, Becerra M, Danilovitz M, Falzon D et al. Frequency and type of microbiological monitoring of multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(11):1553–5.
96. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1160–70.
97. Руководство по биологической безопасности лабораторных исследований при туберкулезе (WHO/HTM/TB/2012.11). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112652>).
98. Friedrich SO, Rachow A, Saathoff E, Singh K, Mangu CD, Dawson R et al. Assessment of the sensitivity and specificity of Xpert MTB/RIF assay as an early sputum biomarker of response to tuberculosis treatment. *Lancet Respir Med*. 2013;1(6):462–70.
99. Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of *Mycobacterium tuberculosis* DNA with higher levels of rifapentine exposure. *J Clin Microbiol*. 2016;54(12):3028–33.
100. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schechter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):968–75.
101. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9728):1798–807.
102. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R et al. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(11):1700–6.
103. El Sahly H, Teeter L, Pawlak R, Musser J, Graviss E. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas. *J Infect*. 2006;53(1):5–11.
104. Leimane V, Dravniece G, Riekstina V, Sture I, Kammerer S, Chen MP et al. Treatment outcome of multidrug/ extensively drug-resistant tuberculosis in Latvia, 2000–2004. *Eur Respir J*. 2010;36(3):584–93.
105. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungousova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J*. 2007;30(4):623–6.
106. Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Poggi S, Güemes Gurtubay J, Alberti F et al. Multidrug-resistant tuberculosis in AIDS patients at the beginning of the millennium. *Medicina (Mex)*. 2006;66(5):399–404.
107. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S et al. Treatment outcome and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa, 1992–2002. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(10):1182–9.
108. Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S, Mankatittham W, Sirinak C, Sattayawuthipong W et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infect Dis*. 2009;9(42).
109. Jamal L, Guibu I, Tancredi M, Ramalho M, Vasconcelos G, Cota I et al. Reliability and usefulness of TB/HIV co-infection data proceeding from developing countries. Bangkok, Thailand: International Conference on AIDS; 2004.

110. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков: рекомендации с позиций общественного здравоохранения. Пересмотренное издание 2010 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2010 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/90862>).
111. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):697–706.
112. Havlir D, Ive P, Kendall M, Luetkemeyer A, Swindells S, Kumwenda J et al. International randomized trial of Immediate vs. early ART in HIV+ patients treated for TB: ACTG 5221 STRIDE study. Boston, United States of America 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011 (краткие сведения о конференциях CROI до 2014 г. больше не доступны в интернете по состоянию на 5 марта 2021 г.).
113. Blanc F, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis: “34% reduction in mortality in early arm”. Vienna, Austria: 18th International AIDS Conference; 2010 (http://www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm).
114. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang CY et al. Surgery as an Adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):887–95.
115. Harris RC, Khan MS, Martin LJ, Allen V, Moore DAJ, Fielding K et al. The effect of surgery on the outcome of treatment for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1) (<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1585-0>).
116. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet.* 1995;345(8964):1545–8.
117. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93(5):552–7.
118. MacIntyre CR, Goebel K, Brown GV, Skull S, Starr M, Fullinfaw RO. A randomised controlled clinical trial of the efficacy of family-based direct observation of anti-tuberculosis treatment in an urban, developed- country setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):848–54.
119. Tuberculosis Research Centre. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1(6):509–17.
120. Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet.* 2001;357(9257):664–9.
121. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. A randomised controlled trial of lay health workers as direct observers for treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(6):550–4.
122. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet.* 1998;352(9137):1340–3.
123. Tandon M, Gupta M, Tandon S, Gupta KB. DOTS versus self administered therapy (SAT) for patients of pulmonary tuberculosis: a randomised trial at a tertiary care hospital. *Indian J Med Res.* 2002;56(1):19–21.
124. Akksilp S, Rasmithat S, Maher D, Sawert H. Direct observation of tuberculosis treatment by supervised family members in Yasothorn Province, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(12):1061–5.

125. Balasubramanian V, Solapure S, Gaonkar S, Mahesh Kumar KN, Shandil RK, Deshpande A et al. Effect of coadministration of moxifloxacin and rifampin on *Mycobacterium tuberculosis* in a murine aerosol infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3054–7.
126. Mathema B, Pande S, Jochem K, Houston R, Smith I, Bam D et al. Tuberculosis treatment in Nepal: a rapid assessment of government centers using different types of patient supervision. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(10):912–9.
127. Ormerod L, Horsfield N, Green R. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988–2000. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(8):662–5.
128. Tsuchida K, Koyanagi H. Outcome of directly observed therapy for tuberculosis in Yokohama City, Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(8):730–4.
129. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekaran V et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Tuberc*. 2005;52(2):73–7.
130. Daniel OJ. Pre-and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teaching hospital experience. *Trop Doct*. 2006;36(3):163–5.
131. Okanurak K, Kitayaporn D, Wanarangsikul W, Koompong C. Effectiveness of DOT for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study in Bangkok, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(7):762–8.
132. Abassi A, Mansourian AR. Efficacy of DOTS strategy in treatment of respiratory tuberculosis in Gorgan, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2007;13(3):664–9.
133. Siemion-Szcześniak I, Kuś J. Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis. *Adv Respir Med*. 2009;77(1):11–22.
134. Caylà JA, Rodrigo T, Ruiz-Manzano J, Caminero JA, Vidal R, García JM et al. Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respir Res*. 2009;10(1):121.
135. Zvavamwe Z, Ehlers VJ. Experiences of a community-based tuberculosis treatment programme in Namibia: a comparative cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(3):302–9.
136. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res*. 2009;9(1):169.
137. Abuaku B, Tan H, Li X, Chen M, Huang X. Treatment default and death among tuberculosis patients in Hunan, China. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(4):281–7.
138. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini S, Mametja LD. Evaluation of adherence to national treatment guidelines among tuberculosis patients in three provinces of South Africa. *S Afr Med J*. 2014;104(5):362–8.
139. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994;330(17):1179–84.
140. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001;120(5):1514–9.
141. Olle-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of Hôpital Albert Schweitzer. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5(2):137–41.
142. Pungrassami P, Johnsen SP, Chongsuvivatwong V, Olsen J. Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? *Trop Med Int Health*. 2002;7(3):271–9.

143. Jasmer RM, Seaman CB, Gonzalez LC, Kawamura LM, Osmond DH, Daley CL. Tuberculosis treatment outcomes: directly observed therapy compared with self-administered therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(5):561–6.
144. Cavalcante SC, Soares ECC, Pacheco AGF, Chaisson RE, Durovni B, Team DE. Community DOT for tuberculosis in a Brazilian favela: comparison with a clinic model. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(5):544–9.
145. Radilla-Chávez P, Laniado-Laborín R. Results of directly observed treatment for tuberculosis in Ensenada, Mexico: not all DOTS programs are created equally. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(3):289–92.
146. Anuwatnonthakate A, Limsomboon P, Nateniyom S, Wattanaamornkiat W, Komsakorn S, Moolphate S et al. Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. *PLoS One.* 2008;3(8):e3089.
147. Kapella BK, Anuwatnonthakate A, Komsakorn S, Moolphate S, Charusuntonsri P, Limsomboon P et al. Directly observed treatment is associated with reduced default among foreign tuberculosis patients in Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(2):232–7.
148. Vieira AA, Ribeiro SA. Compliance with tuberculosis treatment after the implementation of the directly observed treatment, short-course strategy in the city of Carapicuíba, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2011;37(2):223–31.
149. Ong'ang'o JR, Mwachari C, Kipruto H, Karanja S. The effects on tuberculosis treatment adherence from utilising community health workers: a comparison of selected rural and urban settings in Kenya. *PLoS One.* 2014;9(2):e88937.
150. Das M, Isaakidis P, Armstrong E, Gundipudi NR, Babu RB, Qureshi IA et al. Directly-observed and self-administered tuberculosis treatment in a chronic, low-intensity conflict setting in India. *PLoS One.* 2014;9(3):e92131.
151. Alwood K, Keruly J, Moore-Rice K, Stanton DL, Chaulk CP, Chaisson RE. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 1994;8(8):1103–8.
152. Alvarez-Uria G, Midde M, Pakam R, Naik PK. Directly-observed intermittent therapy versus unsupervised daily regimen during the intensive phase of antituberculosis therapy in HIV infected patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014(937817).
153. Juan G, Lloret T, Perez C, Lopez P, Navarro R, Ramón M et al. Directly observed treatment for tuberculosis in pharmacies compared with self-administered therapy in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(2):215–21.
154. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Valles X, Galdós-Tangüis H. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):458–64.
155. Balasubramanian VN, Oommen K, Samuel R. DOT or not? Direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(5):409–13.
156. Colvin M, Gumede L, Grimwade K, Maher D, Wilkinson D. Contribution of traditional healers to a rural tuberculosis control programme in Hlabisa, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S86–S91.
157. Singh AA, Parasher D, Shekhavat GS, Sahu S, Wares DF, Granich R. Effectiveness of urban community volunteers in directly observed treatment of tuberculosis patients: a field report from Haryana, North India [Notes from the Field]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(6):800–2.
158. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, Jongpaibulpatana J, Anuwatnonthakate A. Effectiveness of and results from directly observed treatment of tuberculosis patients by health-care workers vs. family members, Vachira Phuket Hospital, 2005–2006. *J Health Syst Res.* 2008;2(2):1127–34.

159. Tripathy SK, Kumar P, Sagili KD, Enarson DA. Effectiveness of a community-based observation of anti-tuberculosis treatment in Bangalore City, India, 2010–2011. *Public Health Action*. 2013;3(3):230–4.
160. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? *Trop Med Int Health*. 1997;2(7):700–4.
161. Lwilla F, Schellenberg D, Masanja H, Acosta C, Galindo C, Aponte J et al. Evaluation of efficacy of community-based vs. institutional-based direct observed short-course treatment for the control of tuberculosis in Kilombero district, Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2003;8(3):204–10.
162. Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O. Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(10):1248–54.
163. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpanathan S, Dlamini E, Newell J et al. Direct observation of treatment for tuberculosis: a randomized controlled trial of community health workers versus family members. *Trop Med Int Health*. 2004;9(5):559–65.
164. Newell JN, Baral SC, Pande SB, Bam DS, Malla P. Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9514):903–9.
165. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and “compliance”: lessons from rural Haiti. *Semin Respir Infect*. 1991;6(4):254–60.
166. Soares ECC, Vollmer WM, Cavalcante SC, Pacheco AG, Saraceni V, Silva JS et al. Tuberculosis control in a socially vulnerable area: a community intervention beyond DOT in a Brazilian favela. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(12):1581–6.
167. Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, Cave MD, Saukkonen JJ, Metchock B et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1360–6.
168. Yassin MA, Datiko DG, Tulloch O, Markos P, Aschalew M, Shargie EB et al. Innovative community-based approaches doubled tuberculosis case notification and improve treatment outcome in Southern Ethiopia. *PLoS One*. 2013;8(5):e63174.
169. Chan P-C, Huang S-H, Yu M-C, Lee S-W, Huang Y-W, Chien S-T et al. Effectiveness of a government-organized and hospital-initiated treatment for multidrug-resistant tuberculosis patients – a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(2):e57719.
170. Gärden B, Samarina A, Stavchanskaya I, Alsterlund R, Övregaard A, Taganova O et al. Food incentives improve adherence to tuberculosis drug treatment among homeless patients in Russia. *Scand J Caring Sci*. 2013;27(1):117–22.
171. Davidson BL. A controlled comparison of directly observed therapy vs self-administered therapy for active tuberculosis in the urban United States. *Chest*. 1998;114(5):1239–43.
172. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk ALC, Barnsley J, Arenovich T, van Lettow M et al. A knowledge translation intervention to improve tuberculosis care and outcomes in Malawi: a pragmatic cluster randomized controlled trial. *Implement Sci*. 2015;10(38).
173. Datiko DG, Lindtjørn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5443.
174. Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(5):497–505.
175. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. *Respiration*. 2005;72(4):375–80.

176. Liefoghe R, Suetens C, Meulemans H, Moran MB, De Muynck A. A randomised trial of the impact of counselling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999;3(12):1073–80.
177. Baral SC, Aryal Y, Bhattra R, King R, Newell JN. The importance of providing counselling and financial support to patients receiving treatment for multi-drug resistant TB: mixed method qualitative and pilot intervention studies. *BMC Public Health.* 2014;14(46).
178. Martins N, Morris P, Kelly PM. Food incentives to improve completion of tuberculosis treatment: randomised controlled trial in Dili, Timor-Leste. *BMJ.* 2009;339(b4248).
179. Lutge E, Lewin S, Volmink J, Friedman I, Lombard C. Economic support to improve tuberculosis treatment outcomes in South Africa: a pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14(154).
180. Jahnavi G, Sudha CH. Randomised controlled trial of food supplements in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Singapore Med J.* 2010;51(12):957–62.
181. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD006086.
182. Álvarez Gordillo GdC, Álvarez Gordillo JF, Dorantes Jiménez JE. Estrategia educativa para incrementar el cumplimiento del régimen antituberculoso en Chiapas, México. *Rev Panam Salud Publica.* 2003;14(6):402–8.
183. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through “TB clubs” in rural North Ethiopia. *Soc Sci Med.* 2003;56(10):2009–18.
184. Dick J, Lombard C. Shared vision – A health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment [planning and practice]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1(2):181–6.
185. Banerjee A, Harries AD, Mphasa N, Nyirenda TE, Veen J, Ringdal T et al. Evaluation of a unified treatment regimen for all new cases of tuberculosis using guardian-based supervision. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(4):333–9.
186. Becx-Bleumink M, Wibowo H, Apriani W, Vrakking H. High tuberculosis notification and treatment success rates through community participation in central Sulawesi, Republic of Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(10):920–5.
187. Dobler CC, Korver S, Batbayar O, Oyuntsetseg S, Tsolmon B, Wright C et al. Success of community-based directly observed anti-tuberculosis treatment in Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(6):657–62.
188. Dudley L, Azevedo V, Grant R, Schoeman JH, Dikweni L, Maher D. Evaluation of community contribution to tuberculosis control in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S48–S55.
189. Maciel ELN, Guidoni LM, Brioshi AP, Prado TNd, Fregona G, Hadad DJ et al. Household members and health care workers as supervisors of tuberculosis treatment. *Rev Saude Publica.* 2010;44(2):339–43.
190. Miti S, Mfungwe V, Reijer P, Maher D. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S92–S8.
191. Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J, Moeti T, Binkin N, Kenyon T. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7(9):S80–S5.
192. Niazi AD, Al-Delaimi AM. Impact of community participation on treatment outcomes and compliance of DOTS patients in Iraq. *East Mediterr Health J.* 2003;9(4):709–17.

193. Wares D, Akhtar M, Singh S. DOT for patients with limited access to health care facilities in a hill district of eastern Nepal. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(8):732–40.
194. Arora VK, Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. *Indian J Tuberc.* 2003;50:143–50.
195. Kironde S, Meintjies M. Tuberculosis treatment delivery in high burden settings: does patient choice of supervision matter? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(7):599–608.
196. van den Boogaard J, Lyimo R, Irongo CF, Boeree MJ, Schaalma H, Aarnoutse RE et al. Community vs. facility-based directly observed treatment for tuberculosis in Tanzania's Kilimanjaro Region. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(12):1524–9.
197. Manders AJE, Banerjee A, Van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FML. Can guardians supervise TB treatment as well as health workers? A study on adherence during the intensive phase. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(9):838–42.
198. Akhtar S, Rozi S, White F, Hasan R. Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):90–6.
199. Chuck C, Robinson E, Macaraig M, Alexander M, Burzynski J. Enhancing management of tuberculosis treatment with video directly observed therapy in New York City. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(5):588–93.
200. Wade VA, Karnon J, Elliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: A mixed methods evaluation. *PLoS One.* 2012;7(11):e50155 (<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0050155>).
201. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(3):365–73.
202. Morisky DE, Malotte CK, Choi P, Davidson P, Rigler S, Sugland B et al. A patient education program to improve adherence rates with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q.* 1990;17(3):253–66.
203. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugisho É et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso. *Santé Publique.* 2009;21(5):485–97.
204. Thiam S, LeFevre AM, Hane F, Ndiaye A, Ba F, Fielding KL et al. Effectiveness of a strategy to improve adherence to tuberculosis treatment in a resource-poor setting: a cluster randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(4):380–6.
205. Hsieh C-J, Lin L-C, Kuo BI-T, Chiang C-H, Su W-J, Shih J-F. Exploring the efficacy of a case management model using DOTS in the adherence of patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Nurs.* 2008;17(7):869–75.
206. Atkins S, Lewin S, Jordaan E, Thorson A. Lay health worker-supported tuberculosis treatment adherence in South Africa: an interrupted time-series study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):84–9.
207. Iribarren S, Chirico C, Echevarria M, Cardinali D. TextTB: A parallel design randomized control pilot study to evaluate acceptance and feasibility of a patient-driven mobile phone based intervention to support adherence to TB treatment. *J Mob Technol Med.* 2012;1(4S):23–4.
208. Krishnaswami KV, Somasundaram PR, Tripathy SP, Vaidyanathan B, Radhakrishna S, Fox W. A randomised study of two policies for managing default in out-patients collecting supplies of drugs for pulmonary tuberculosis in a large city in South India. *Tubercle.* 1981;62(2):103–12.
209. Kunawararak P, Pongpanich S, Chantawong S, Pokaew P, Traisathit P, Srithanaviboonchai K et al. Tuberculosis treatment with mobile-phone medication reminders in northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2011;42(6):1444–51.
210. Mohan A, Nassir H, Niazi A. Does routine home visiting improve the return rate and outcome of DOTS patients who delay treatment? *East Mediterr Health J.* 2003;9(4):702–8.

211. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. *Indian J Tuberc.* 1993;40:185–90.
212. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. *Med Care.* 1994;32(4):380–9.
213. Moulding TS, Caymittes M. Managing medication compliance of tuberculosis patients in Haiti with medication monitors. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(4):313–9.
214. Liu X, Lewis JJ, Zhang H, Lu W, Zhang S, Zheng G et al. Effectiveness of electronic reminders to improve medication adherence in tuberculosis patients: a cluster-randomised trial. *PLoS Med.* 2015;12(9):e1001876.
215. Bronner LE, Podewils LJ, Peters A, Somnath P, Nshuti L, van der Walt M et al. Impact of community tracer teams on treatment outcomes among tuberculosis patients in South Africa. *BMC Public Health.* 2012;7(12):621.
216. Snidal SJ, Barnard G, Atuhairwe E, Amor YB. Use of eCompliance, an innovative biometric system for monitoring of tuberculosis treatment in rural Uganda. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(6):1271–9.
217. Thomson KA, Cheti EO, Reid T. Implementation and outcomes of an active defaulter tracing system for HIV, prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT), and TB patients in Kibera, Nairobi, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105(6):320–6.
218. Al-Hajjaj MS, Al-Khatim IM. High rate of non-compliance with anti-tuberculosis treatment despite a retrieval system: a call for implementation of directly observed therapy in Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4(4):345–9.
219. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in the Northern Cape Province. *Telemed e-Health.* 2012;18(1):24–31.
220. Ngamvithayapong-Yanai J, Luangjina S, Nedsuwan S, Kantipong P, Wongyai J, Ishikawa N. Engaging women volunteers of high socioeconomic status in supporting socioeconomically disadvantaged tuberculosis patients in Chiang Rai, Thailand. *WPSAR.* 2013;4(1):34–8.
221. Zou G, Wei X, Witter S, Yin J, Walley J, Liu S et al. Incremental cost-effectiveness of improving treatment results among migrant tuberculosis patients in Shanghai. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(8):1056–64.
222. Lu H, Yan F, Wang W, Wu L, Ma W, Chen J et al. Do transportation subsidies and living allowances improve tuberculosis control outcomes among internal migrants in urban Shanghai, China? *WPSAR.* 2013;4(1):19–24.
223. Wei X, Zou G, Yin J, Walley J, Yang H, Kliner M et al. Providing financial incentives to rural-to-urban tuberculosis migrants in Shanghai: an intervention study. *Infect Dis Poverty.* 2012;1(1):9.
224. Cantalice Filho JP. Food baskets given to tuberculosis patients at a primary health care clinic in the city of Duque de Caxias, Brazil: effect on treatment outcomes. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):992–7.
225. Sripad A, Castedo J, Danford N, Zaha R, Freile C. Effects of Ecuador's national monetary incentive program on adherence to treatment for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(1):44–8.
226. Tsai W-C, Kung P-T, Khan M, Campbell C, Yang W-T, Lee T-F et al. Effects of pay-for-performance system on tuberculosis default cases control and treatment in Taiwan. *J Infect.* 2010;61(3):235–43.
227. Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives [notes from the field]. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(1):96–8.
228. Safdar N, Hinderaker SG, Baloch NA, Enarson DA, Khan MA, Morkve O. Childhood tuberculosis deskguide and monitoring: An intervention to improve case management in Pakistan. *BMC Health Serv Res.* 2011;1(11):187.

229. Shin S, Livchits V, Connery HS, Shields A, Yanov S, Yanova G et al. Effectiveness of alcohol treatment interventions integrated into routine tuberculosis care in Tomsk, Russia. *Addiction*. 2013;108(8):1387–96.
230. Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K, Centis R, Khurieva N, Jakobowiak W et al. Cost and cost-effectiveness of multidrug-resistant tuberculosis treatment in Estonia and Russia. *Eur Respir J*. 2012;40(1):133–42.
231. Suárez PG, Floyd K, Portocarrero J, Alarcón E, Rapiti E, Ramos G et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardised second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet*. 2002;359(9322):1980–9.
232. Tupasi TE, Gupta R, Quelapio MID, Orillaza RB, Mira NR, Mangubat NV et al. Feasibility and cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis: a cohort study in the Philippines. *PLoS Med*. 2006;3(9):e352.
233. Fitzpatrick C, Floyd K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(1):63–80.
234. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/175840>).
235. Cox H, Hughes J, Daniels J, Azevedo V, McDermid C, Poolman M et al. Community-based treatment of drug-resistant tuberculosis in Khayelitsha, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(4):441–8.
236. Gler MT, Podewils LJ, Munez N, Galipot M, Quelapio MID, Tupasi TE. Impact of patient and program factors on default during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(7):955–60.
237. Loveday M, Wallengren K, Brust J, Roberts J, Voce A, Margot B et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(2):163–71.
238. Musa BM, John D, Habib AG, Kuznik A. Cost-optimization in the treatment of multidrug resistant tuberculosis in Nigeria. *Trop Med Int Health*. 2016;21(2):176–82.
239. Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, Azevedo V, Wilkinson L, Ndjeka N et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(2):172–8.
240. Narita M, Alonso P, Lauzardo M, Hollender ES, Pitchenik AE, Ashkin D. Treatment experience of multidrug-resistant tuberculosis in Florida, 1994–1997. *Chest*. 2001;120(2):343–8.
241. Ho J, Byrne AL, Linh NN, Jaramillo E, Fox GJ. Decentralized care for multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2017;95(8):584–93.
242. Efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q) [веб-сайт]. Maryland, USA: US National Library of Medicine; 2019 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397>).

Дополнительная таблица

Сводная информация об изменениях в рекомендациях ВОЗ относительно лечения МЛУ/РУ-ТБ, внесенных в настоящее обновление по сравнению с руководством 2019 г.

Примечание. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза представляет собой компиляцию существующих и новых рекомендаций по лечению и ведению МЛУ/РУ-ТБ и в этом качестве включает в себя как новые рекомендации, опубликованные в 2019 г., так и существующие рекомендации, опубликованные ранее. В текущую редакцию (2020 г.) были включены две новые рекомендации: 2.1 и 4.1, – а также внесены незначительные изменения в формулировку существующей рекомендации 3.1. Рекомендация 2.1 является обновленной версией предыдущей рекомендации о коротких режимах лечения МЛУ/РУ-ТБ, в то время как рекомендация 4.1 представляет собой ответ на новый вопрос РICO, касающийся режима BPaL. Рекомендации о продолжительности длительных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ (3.15, 3.16 и 3.17) были объединены с разделом, посвященным составу длительных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ (3.1–3.14), при этом формулировка рекомендаций о продолжительности лечения не изменилась. Все остальные рекомендации были оставлены без изменений.

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.	Рекомендации, включенные в текущую редакцию
Раздел 1. Режимы лечения изониазид-устойчивого туберкулеза	Раздел 1. Режим лечения рифампицин-чувствительного и изониазид-устойчивого туберкулеза
Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом рекомендуется лечение рифампицином, этамбутолом, пипразинамидом и левофлоксацином в течение 6 месяцев (<i>условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>).	1.1 Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом (Ну-ТБ) рекомендуется лечение рифампицином, этамбутолом, пипразинамидом и левофлоксацином в течение 6 месяцев. (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>) (без изменений)
Не рекомендуется добавлять в режим лечения пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом стрептомицин или другие инъекционные препараты (<i>условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>).	1.2. Не рекомендуется добавлять в режим лечения пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным, изониазид-устойчивым туберкулезом стрептомицин или другие инъекционные препараты. (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>) (без изменений)

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.

Раздел 2. Состав длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительном режиме лечения, необходимо включить в него все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами после прекращения приема бедаквилина⁶⁹. Если для лечения используются только один или два препарата группы А, то в режим необходимо включить оба препарата группы В. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

Канамицин и капреомицин не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Левифлоксацин или моксифлоксацин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

Рекомендации, включенные в текущую редакцию

Раздел 3. Длительные режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза

3.1 У пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительном режиме лечения, необходимо включить в него все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной высокой эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами в случае прекращения приема бедаквилина. Если для лечения используются только один или два препарата группы А, то в режим необходимо включить оба препарата группы В. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп А и В, их необходимо дополнить препаратами группы С. (*Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.*)

(Замена «после» на «в случае» в отношении прекращения приема бедаквилина).

3.2 Канамицин и капреомицин не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.

(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

(без изменений)

3.3 Левифлоксацин или моксифлоксацин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.

(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

(без изменений)

69 Группа А = левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид; группа В = клоfazимин, циклосерин/теризидон; группа С = этамбутол, деламанид, пиразинамид, имипенем-циластатин, меропенем, амикацин (стрептомицин), этионамид/протионамид, парааминосалициловая кислота (см. также таблицу 2.1).

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.

Бедаквилин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет (*настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте*). Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

Линезолид необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

Клофазимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. (*Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте*.)

Этамбутол можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

Деламанид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 3 лет (*условная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

Рекомендации, включенные в текущую редакцию

3.4 Бедаквилин необходимо включать в длительные режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ) у пациентов в возрасте от 18 лет. (*Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте*.) Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет. (*Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте*.)

(без изменений)

3.5 Линезолид необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. (*Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

(без изменений)

3.6 Клофазимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. (*Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте*.)

(без изменений)

3.7 Этамбутол можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. (*Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте*.)

(без изменений)

3.8 Деламанид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 3 лет. (*Условная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

(без изменений)

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.	Рекомендации, включенные в текущую редакцию
<p>Пиразинамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (<i>условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>).</p>	<p>3.9 Пиразинамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>) (без изменений)</p>
<p>Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>)</p>	<p>3.10 Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>)⁷⁰ (без изменений)</p>
<p>Амикацин можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет в случае подтверждения чувствительности к нему и принятия адекватных мер по отслеживанию нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином в тех же дозировках (<i>условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>).</p>	<p>3.11 Амикацин можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет в случае подтверждения чувствительности к нему и принятия адекватных мер по отслеживанию нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином в тех же дозировках. (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>) (без изменений)</p>
<p>Этионамид или протионамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов (<i>условная рекомендация против использования, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>).</p>	<p>3.12 Этионамид или протионамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов. (<i>Условная рекомендация против использования, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>) (без изменений)</p>

70 Имипенем-циластатин и меропенем применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин-клавулановая кислота не считается дополнительным эффективным противотуберкулезным препаратом и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.	Рекомендации, включенные в текущую редакцию
<p>Парааминосалициловую кислоту можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов (<i>условная рекомендация против использования, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>).</p>	<p>3.13 Парааминосалициловую кислоту можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если невозможно составить режим из более предпочтительных препаратов. (<i>Условная рекомендация против использования, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>) (без изменений)</p>
<p>Клавулановую кислоту не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ (<i>настоятельная рекомендация против использования, низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>).</p>	<p>3.14 Клавулановую кислоту не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ. (<i>Настоятельная рекомендация против использования, низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>) (без изменений)</p>
<p>Раздел 3. Продолжительность длительных режимов лечения МЛУ-ТБ</p>	<p>Раздел 3. Длительные режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза</p>
<p>Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, общая предлагаемая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (<i>условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>).</p>	<p>3.15 Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая общая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию. (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.</i>) (изменения в формулировку не вносились, но рекомендация была объединена с разделом 3 выше «Рекомендации в отношении применения длительных режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза»)</p>

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.

Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая продолжительность лечения после достижения конверсии культуры составляет 15–17 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ с амикацином или стрептомицином, предлагаемая продолжительность интенсивного этапа составляет 6–7 месяцев; ее длительность может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте*).

Раздел 4. Применение стандартизованного короткого режима лечения МЛУ-ТБ

Рекомендации, включенные в текущую редакцию

3.16 Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая продолжительность лечения после достижения конверсии культуры составляет 15–17 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию. (*Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.*)

(изменения в формулировку не вносились, но рекомендация была объединена с разделом 3 выше «Рекомендации в отношении применения длительных режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза»)

3.17 Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ с амикацином или стрептомицином, предлагаемая продолжительность интенсивного этапа составляет 6–7 месяцев; ее длительность может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию. (*Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.*)

(изменения в формулировку не вносились, но рекомендация была объединена с разделом 2.2 выше «Рекомендации в отношении применения длительных режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза»)

Раздел 2. Короткий полностью пероральный режим лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивого туберкулеза, включающий бедаквилин

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.	Рекомендации, включенные в текущую редакцию
<p>У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, которые ранее не принимали на протяжении более чем 1 месяца препараты второго ряда, используемые в коротком режиме лечения МЛУ-ТБ, или у которых была исключена устойчивость к фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда, вместо длительных режимов может использоваться короткий режим лечения МЛУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев (<i>условная рекомендация, низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>).</p>	<p>2.1 Для пациентов с подтвержденным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) и исключенной устойчивостью к фторхинолонам, не получавшим лечение используемыми в данном режиме противотуберкулезными препаратами второго ряда в течение более чем 1 месяца, рекомендуется короткий полностью пероральный режим, включающий бедаквилин, в течение 9–12 месяцев. (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных</i>.)</p> <p>(обновленная рекомендация)</p>
<p><i>Не включена в руководство 2019 г.</i></p>	<p>Раздел 4. Режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам</p>
<p><i>Не включена в руководство 2019 г.</i></p>	<p>4.1. Режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения продолжительностью 6–9 месяцев может применяться в условиях операционного исследования у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и устойчивостью к фторхинолонам, которые либо не принимали бедаквилин и линезолид ранее, либо принимали эти препараты в течение не более чем 2 недель (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте</i>.)</p> <p>(новая рекомендация)</p>
<p>Раздел 5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии</p>	<p>Раздел 5. Мониторинг ответа пациентов на лечение МЛУ-ТБ с использованием культуры микобактерии</p>

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.	Рекомендации, включенные в текущую редакцию
<p>У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительных режимах лечения, для мониторинга ответа на лечение рекомендуется посев культуры мокроты в дополнение к микроскопии мазка мокроты. Желательно повторять посевы культуры мокроты ежемесячно (<i>настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в точности анализа</i>).</p>	<p>5.1. У пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительных режимах лечения, для мониторинга ответа на лечение рекомендуется посев культуры мокроты в дополнение к микроскопии мазка мокроты (<i>настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в точности анализа</i>). Желательно повторять посевы культуры мокроты ежемесячно. (без изменений)</p>
<p>Раздел 6. Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на противотуберкулезной химиотерапии препаратами второго ряда</p>	<p>Раздел 6. Начало антиретровирусной терапии у пациентов, находящихся на противотуберкулезной химиотерапии препаратами второго ряда</p>
<p>Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и ЛУ-ТБ, нуждающимся в противотуберкулезных препаратах второго ряда, независимо от количества клеток CD4. Приступить к ней следует как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения (<i>настоятельная рекомендация, очень низкое качество фактических данных</i>).</p>	<p>6.1. Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и лекарственно-устойчивым туберкулезом, нуждающимся в противотуберкулезных препаратах второго ряда, независимо от количества клеток CD4. Приступить к ней следует как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения. (<i>Настоятельная рекомендация, очень низкое качество фактических данных</i>). (без изменений)</p>
<p>Раздел 7. Хирургическое вмешательство у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ</p>	<p>Раздел 7. Хирургическое вмешательство у пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ</p>
<p>У пациентов с РУ-ТБ или МЛУ-ТБ одновременно с рекомендуемым режимом лечения МЛУ-ТБ может применяться выборочная частичная резекция легких (лобэктомия или клиновидная резекция) (<i>условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных</i>).</p>	<p>7.1. У пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ) или туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) одновременно с рекомендуемым режимом лечения МЛУ-ТБ может применяться выборочная частичная резекция легких (лобэктомия или клиновидная резекция). (<i>Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных</i>). (без изменений)</p>
<p>Раздел 8. Уход и поддержка для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ</p>	<p>Раздел 8. Уход и поддержка для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ</p>

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.	Рекомендации, включенные в текущую редакцию
<p>Пациентам, проходящим лечение от ТБ, необходимо медико-санитарное просвещение и консультирование о течении заболевания и необходимости придерживаться лечения (<i>настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных</i>).</p>	<p>Пациентам, проходящим лечение от туберкулеза (ТБ), необходимо медико-санитарное просвещение и консультирование о течении заболевания и необходимости придерживаться лечения. (<i>Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных.</i>) (без изменений)</p>
<p>Пациентам, проходящим лечение от ТБ, может быть предложен пакет вмешательств, способствующих приверженности лечению⁷¹, в сочетании с выбором подходящего варианта лечения (<i>условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных</i>)⁷².</p>	<p>Пациентам, проходящим лечение от ТБ, может быть предложен пакет вмешательств, способствующих приверженности лечению⁷¹, в сочетании с выбором подходящего варианта лечения⁷². (без изменений)</p>

71 Вмешательства, способствующие приверженности лечению, включают в себя меры социальной поддержки, включая материальную поддержку (например, продукты питания, финансовые стимулы, компенсацию транспортных расходов), психологическую поддержку, отслеживание хода лечения (например, посещения на дому или цифровая медицинская коммуникация, такая как СМС или телефонные звонки), мониторинг приема препаратов и обучение персонала. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления.

72 Варианты лечения включают лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН), лечение под эпизодическим (не ежедневным) наблюдением, лечение под видеонаблюдением врача (ЛВН) или лечение без наблюдения.

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.

Пациентам, проходящим лечение от ТБ, или поставщикам медицинских услуг может быть предложено одно или несколько из следующих вмешательств, способствующих приверженности лечению (дополняющих и не исключающих друг друга):

- a) отслеживание хода лечения⁷³ и/или цифровой монитор приема препаратов⁷⁴ (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*);
- b) материальная поддержка пациента⁷⁵ (*условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных*);
- c) психологическая поддержка пациента⁷⁶ (*условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных*);
- d) обучение персонала⁷⁷ (*условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных*).

Рекомендации, включенные в текущую редакцию

8.3 Пациентам, проходящим лечение от ТБ, или поставщикам медицинских услуг может быть предложено одно или несколько из следующих вмешательств, способствующих приверженности лечению (дополняющих и не исключающих друг друга):

- a) отслеживание хода лечения⁷³ и/или цифровой монитор приема препаратов⁷⁴ (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*);
- b) материальная поддержка пациента⁷⁵ (*условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных*);
- c) психологическая поддержка пациента⁷⁶ (*условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных*);
- d) обучение персонала⁷⁷ (*условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных*).

(без изменений)

73 К способам отслеживания хода лечения относится коммуникация с пациентом, в том числе на дому или посредством службы коротких сообщений (СМС) и телефонных (голосовых) звонков.

74 Цифровой монитор приема препаратов – это устройство, измеряющее промежутки времени между открыванием контейнера с лекарствами. Монитор приема препаратов может подавать звуковые сигналы или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат, а также фиксировать время открывания контейнера с лекарствами.

75 Материальная поддержка может носить продовольственный или финансовый характер: в нее могут входить продукты питания, продовольственные корзины, пищевые добавки, продовольственные карточки, транспортные субсидии, стипендии, льготное обеспечение жильем или финансовые бонусы. Подобные меры поддержки направлены на покрытие косвенных расходов, понесенных пациентами или ухаживающими за ними лицами при получении медицинских услуг; также они могут быть направлены на смягчение последствий утраты дохода, связанной с заболеванием.

76 Психологическая поддержка может оказываться в форме консультационных бесед или групповой терапии.

77 Обучение персонала может включать в себя обучение контролю за приверженностью лечению, таблицы или визуальные напоминания, учебные и настольные пособия для принятия решений и напоминания.

Рекомендации, включенные в редакцию 2019 г.

Пациентам, проходящим лечение от ТБ, могут быть предложены следующие варианты лечения:

- a) Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН), проводимое на базе местных сообществ или на дому, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении или лечением без наблюдения (*условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных*).
- b) ЛНН, проводимое обученными непрофессиональными помощниками или медицинскими работниками, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*).
- c) Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии технологий видеосвязи и возможности его надлежущей организации и осуществления силами пациентов и поставщиков медицинских услуг (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*).

Пациенты с МЛУ-ТБ должны проходить лечение в основном на амбулаторной основе в противоположность моделям лечения, основанным главным образом на госпитализации (*условная рекомендация, очень низкое качество фактических данных*).

Для пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, более предпочтительной является децентрализованная, а не централизованная модель лечения (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*).

Рекомендации, включенные в текущую редакцию

8.4 Пациентам, проходящим лечение от ТБ, могут быть предложены следующие варианты лечения:

- a) Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН), проводимое на базе местного сообщества или на дому, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении или лечением без наблюдения (*условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных*).
- b) ЛНН, проводимое обученными непрофессиональными помощниками или медицинскими работниками, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*).
- c) Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии технологий видеосвязи и возможности его надлежущей организации и осуществления силами пациентов и поставщиков медицинских услуг (*условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*).

(без изменений)

8.5 Пациенты с ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) должны проходить лечение в основном на амбулаторной основе в противоположность моделям лечения, основанным главным образом на госпитализации. (*Условная рекомендация, очень низкое качество фактических данных*.)

(без изменений)

8.6 Для пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, более предпочтительной является децентрализованная, а не централизованная модель лечения. (*Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных*.)

(без изменений)

Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Государства-члены

Австрия
Азербайджан
Албания
Андорра
Армения
Беларусь
Бельгия
Болгария
Босния
и Герцеговина
Венгрия
Германия
Греция
Грузия
Дания
Израиль
Ирландия
Исландия
Испания
Италия
Казахстан
Кипр
Кыргызстан
Латвия
Литва
Люксембург
Мальта
Монако

Нидерланды
Норвегия
Польша
Португалия
Республика
Молдова
Российская Федерация
Румыния
Сан-Марино
Северная Македония
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное
Королевство
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чехия
Швейцария
Швеция
Эстония

Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро

UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00;
факс: +45 45 33 70 01
Эл. адрес: eurocontact@who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int

