Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу

Модуль 4: лікування та догляд

Друге видання

World Health Organization

Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу

Модуль 4: лікування та догляд

Друге видання

Всесвітня організація охорони здоров'я

Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд, друге видання

ISBN 978–92–4-012512-4 (електронна версія)
ISBN 978–92–4-012513-1 (друкована версія)

© Всесвітня організація охорони здоров'я 2026

Деякі права захищено. Ця праця доступна за ліцензією Creative Commons із зазначенням авторства – Без похідних творів / 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**).

Згідно з умовами цієї ліцензії, ви можете копіювати, розповсюджувати та адаптувати твір для некомерційних цілей за умови, що твір буде належним чином процитовано, як зазначено нижче. При будь-якому використанні цієї роботи не повинно бути жодних натяків на те, що ВООЗ схвалює будь-яку конкретну організацію, продукти або послуги. Використання логотипу ВООЗ заборонено. Якщо ви адаптуєте цю роботу, ви повинні ліцензувати її на умовах тієї ж або еквівалентної ліцензії Creative Commons. Якщо ви створюєте переклад цієї роботи, ви маєте додати наступне застереження разом із запропонованим посиланням: «Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) не є автором цього перекладу. ВООЗ не несе відповідальності за зміст або точність цього перекладу. Обов'язковим та автентичним виданням є оригінальне видання англійською мовою».

Будь-яке посередництво щодо суперечок, що виникають у зв'язку з ліцензією, має здійснюватися відповідно до правил посередництва Всесвітньої організації інтелектуальної власності (**http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/**).

Пропоноване цитування. Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд, друге видання. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2026 р. Ліцензія: **CC BY-NC-SA 3.0 IGO**.

Дані каталогізації документів перед їхньою публікацією (CIP). Дані CIP доступні на сайті **https://iris.who.int/**.

Продаж, права й ліцензування. Щоб придбати публікації ВООЗ, див. **https://www.who.int/publications/book-orders**. Інформація щодо подання запитів стосовно комерційного використання, а також стосовно прав і ліцензування міститься за посиланням: **https://www.who.int/copyright**.

Матеріали третіх сторін. Якщо ви хочете повторно використовувати матеріал з цієї праці, авторські права на який належать третій стороні, наприклад таблиці, рисунки або зображення, ви несете відповідальність за те, щоб визначити, чи потрібний дозвіл на таке повторне використання, і за отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій, що виникають унаслідок порушення прав на будь-який компонент роботи, що належить третім сторонам, повністю покладається на користувача.

Загальні заяви про відмову від відповідальності. Уживані в цій публікації терміни та подача матеріалу жодним чином не означають висловлення думки з боку ВООЗ щодо правового статусу будь-якої країни, території, міста чи регіону або їх органів влади, а також щодо визначення їхніх меж чи кордонів. Штрихпунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких, можливо, ще не досягнуто повної згоди.

Згадування конкретних компаній або певних продуктів виробників не означає, що ВООЗ підтримує або рекомендує їх на відміну від інших аналогічних, які не згадуються. За виключенням помилок або опущень назви запатентованих виробів вказуються з великої літери.

ВООЗ вжила всіх розумних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте опублікований матеріал розповсюджується без будь-яких явних або певних гарантій. Відповідальність за тлумачення та використання матеріалу покладається на читача. У жодному разі ВООЗ не несе відповідальності за будь-які збитки, що виникають у результаті його використання.

Розроблено та зверстано компанією Inis Communication

Зміст

Висловлення подяки V

Перелік скорочень VI

Визначення ix

Короткий огляд xi

Розділ 1. Лікування лікарсько-чутливого ТБ: 1

Вступ 3

Структура розділу 4

Коротке викладення рекомендацій ВООЗ щодо лікування лікарсько-чутливого ТБ 4

Рекомендації 7

A1. Лікування лікарсько-чутливого ТБ із використанням 6-місячної схеми 7

A2. Лікування лікарсько-чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем 15

A3. Лікування лікарсько-чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ 24

A4. Застосування ад'ювантних стероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту 26

A5. Схеми лікування позалегеневого туберкульозу у дітей та підлітків 27

A6. Моніторинг і оцінка 32

Прогалини у наукових дослідженнях 33

Список використаної літератури (Розділ 1) 35

Розділ 2 Лікування лікарсько-стійкого ТБ 41

Вступ 43

Короткий огляд рекомендацій ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ 50

Рекомендації 55

B1. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем 55

B2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем 112

B3. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем 147

B4. Лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ) 168

B5. Стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ 176
B6.Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ 181
B7.Хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС/Риф-ТБ 182
B8. Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ 184
Прогалини в наукових дослідженнях 191
Список використаної літератури (Розділ 2) 197
Розділ 3. Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки 209
Вступ 211
Резюме рекомендацій ВООЗ щодо догляду за пацієнтами з ТБ і надання їм підтримки 211
Рекомендації 215
C1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ 215
C2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ 224
C3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ 226
C4.Втручання паліативної допомоги для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ 233
Прогалини в наукових дослідженнях 239
Список використаної літератури (Розділ 3) 241
Додаток 1.Перелік рекомендацій 253
Додаток 2.Групи експертів 298
Додаток 3.Декларації інтересів 318
Додаток 4.Запитання PICO 346
Додаток 5.Короткий виклад доказів, профілі доказів за системою GRADE та таблиці прийняття рішень на основі доказів 377
Додаток 6. Звіти про систематичні огляди літератури з питань лікування та підтримки пацієнтів з туберкульозом 512

Висловлення подяки

Рекомендації та примітки в цьому зведеному документі є результатом спільних зусиль спеціалістів із різних галузей, які мають великий досвід у галузі політики охорони здоров'я, програмного лікування ТБ і догляду та лікування хворих на лікарського-чутливий ТБ (ЛЧ-ТБ) та лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ). Рекомендації, викладені в цьому документі, були розроблені під час засідань Групи з розробки настанови (ГРН), а потім були закріплені в цьому документі. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнає і вдячна за час та підтримку всіх осіб, що зробили свій внесок у ці зусилля.

Підготовку та написання цього документа – *Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд, друге видання»* – координував Fuad Mirzayev за підтримки Medea Gegia, Linh Nguyen, Samuel Schumacher та Sabine Verkuijl під керівництвом Matteo Zignol та під загальним керівництвом Tereza Kasaeva, директора Департаменту з питань ВІЛ, туберкульозу, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом (НТН), штаб-квартири ВООЗ. ВООЗ/НТН висловлює щиру вдячність усім експертам, які долучилися до підготовки цих настанов.

Відомості про членів Групи з розробки настанов, а також інших груп і партнерів, які долучилися до підготовки всіх відповідних оновлень рекомендацій щодо політики, наведено в **Додатку 2**.

Оновлення 2026 року профінансовано за рахунок грантів, наданих ВООЗ організацією Unitaid.

Перелік скорочень

ПР	Побічна реакція
КСБ	кислотостійкі бацили
СНІД	синдром набутого імунодефіциту
сСШ	скориговане співвідношення шансів
сСР	скориговане співвідношення ризиків
АРТ	антиретровірусна терапія
ІМТ	індекс маси тіла
ДІ	довірчий інтервал
ДМ	довірчі межі
ЦНС	центральна нервова система
DALY	рік життя з інвалідністю
DELIBERATE	деламанід та бедаквілін проти резистентного туберкульозу (клінічне випробування)
ЛС-ТБ	лікарсько-стійкий туберкульоз
ДМНП	диференційовані моделі надання послуг
ЛЧ-ТБ	лікарсько-чутливий туберкульоз
ТМЧ	тест медикаментозної чутливості
ЕКГ	електрокардіограма
EDRWeb	Електронний реєстр випадків лікарсько-стійкого туберкульозу (Південно-Африканська Республіка)
КПФД	комбіновані препарати з фіксованим дозуванням
GDF	Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами
ГРН	Група з розробки настанов
GRADE	Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій
КПН	Комітет з перегляду настанов
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
Нрез-ТБ	чутливий до рифампіцину, резистентний до ізоніазиду туберкульоз
НТН	Департамент з питань ВІЛ, туберкульозу, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом (НТН)
КВВЗГ	комплексне ведення випадків захворювання в громаді
КВДЗ	комплексне ведення дитячих захворювань
ІДП	індивідуальні дані пацієнтів (або набір даних)
IQR	інтерквартильний розмах
ВПС	втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження
LPA	лінійний зонд-аналіз
M. tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*
МЛС-ТБ	туберкульоз із множинною лікарською стійкістю
МЛС/Риф-ТБ	туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз

МІК	мінімальна інгібуюча концентрація
MSF	Лікарі без кордонів (Médecins Sans Frontières)
NExT	Нові методи лікування МЛС/Риф-ТБ (клінічне випробування)
НДО	недержавна організація
НТП	національна туберкульозна програма
ПМСД	первинна медико-санітарна допомога
ФК	фармакокінетичні
PICO	кількість населення, заходи, порівняння, результат
пре-ШЛС-ТБ	туберкульоз із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю
QTcF	скоригований за формулою Фредеріція QT інтервал
РКВ	рандомізоване контрольоване випробування
РР	різниця ризиків
РЕП	рифампіцин – етамбутол – піразинамід
ВР	відношення ризиків
Риф-ТБ	рифампіцин-резистентний туберкульоз
ТСЛ	терапія самостійного лікування (також лікування без контролю)
СРС	стандартизована різниця середніх
SMS	служба коротких повідомлень або текстове повідомлення
СЛ	стандарт лікування
НРЛ	Наднаціональна референс-лабораторія з ТБ
STREAM	Стандартна схема лікування протитуберкульозними препаратами для пацієнтів із МЛС-ТБ (випробування)
ТБ	туберкульоз
ТБМ	туберкульозний менінгіт
Союз	Міжнародний союз із боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень
ПЛТ	профілактичне лікування ТБ
ЛВВ	лікування з використанням відео
США	Сполучені Штати Америки
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров’я
ВООЗ/НТН	Департамент з питань ВІЛ, туберкульозу, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом (НТН)
ШЛС-ТБ	туберкульоз із широкою лікарською стійкістю

Протитуберкульозні препарати

B або Bdq	бедаквілін
C або Cfz	клофазимін
Cs	циклосерин
D або Dlm	деламанід
E	етамбутол
Eto	етіонамід
FQ	фторхінолон
H	ізоніазид
Hh	високодозований ізоніазид
Ipm–Cln	іміпенем–циластатин
L або Lzd	лінезолід
Lfx	левофлоксацин
M або Mfx	моксифлоксацин
Mpm	меропенем
P або Rpt	рифапентин
Pa	претоманід
PAS	*p*-аміносаліцилова кислота
Pto	протіонамід
R	рифампіцин
Z або PZA	піразинамід

Схеми лікування туберкульозу

BDLC	бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін
BDLLfx	бедаквілін, деламанід, лінезолід і левофлоксацин
BDLLfxC	бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і клофазимін
BPaL	бедаквілін, претоманід і лінезолід
BPaLC	бедаквілін, претоманід, лінезолід і клофазимін
BPaLM	бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин
BLLfxCZ	бедаквілін, лінезолід, левофлоксацин, клофазимін і піразинамід
BDLLfxZ	бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і піразинамід
BLMZ	бедаквілін, лінезолід, моксифлоксацин і піразинамід
HPMZ	ізоніазид, рифапентин, моксифлоксацин і піразинамід
HRZE	ізоніазид, рифампіцин, піразинамід і етамбутол
HRZEto	ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол і етіонамід
(H)REZ–Lfx	(ізоніазид – за потреби), рифампіцин, етамбутол, піразинамід і левофлоксацин
(H)RZE	рифампіцин, етамбутол, піразинамід

Визначення термінів

Побічна реакція: будь-яке несприятливе медичне явище, яке може виникнути у хворого на туберкульоз (ТБ) під час лікування фармацевтичним препаратом, але яке не обов'язково має причинно-наслідковий зв'язок із лікуванням.

Бактеріологічно підтверджений: особа, біологічний зразок якої позитивний за результатами рекомендованого Всесвітньою організацією охорони здоров'я швидкого діагностичного тесту, посіву або мікроскопії мазка.

Клінічно діагностований ТБ: випадок у людини, яка не відповідає критеріям бактеріологічного підтвердження, але в якої було діагностовано ТБ-хворобу, й було вирішено призначити пацієнтові повний курс протитуберкульозного лікування. Це визначення охоплює випадки туберкульозу легень, діагностовані на підставі рентгенологічних змін, а також випадки позалегеневого туберкульозу, діагностовані на підставі характерної клінічної картини або результатів гістологічного дослідження. Випадки туберкульозу, діагностовані клінічно, у яких згодом (до початку лікування або після його початку) отримано позитивний результат бактеріологічного дослідження, слід перекласифікувати як випадки туберкульозу з бактеріологічним підтвердженням.

Лікарсько-стійкий туберкульоз (ЛС-ТБ): захворювання на туберкульоз у людини, інфікованої штамом комплексу *M. tuberculosis*, стійким до будь-якого з досліджених протитуберкульозних препаратів. За наявності результатів тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до окремих препаратів їх слід реєструвати.

Лікарсько-чутливий туберкульоз (ЛЧ-ТБ): захворювання на туберкульоз у людини, щодо якої немає доказів інфікування штамом комплексу *M. tuberculosis*, стійким до рифампіцину або ізоніазиду. До цієї категорії належать особи, яким не проводили ТМЧ, а також особи, у яких за результатами ТМЧ виявлено штам комплексу *M. tuberculosis*, чутливий як до рифампіцину, так і до ізоніазиду.

Тест медикаментозної чутливості (ТМЧ): тестування in vitro штаму комплексу *M. tuberculosis* за допомогою молекулярних, генотипових методів для виявлення резистентних мутацій або фенотипічних методів для визначення чутливості до лікарських засобів.

Запущений (або прогресивний) туберкульоз легень: наявність двобічного кавернозного ураження чи великого ушкодження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК). У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається наявністю каверн або двобічного ураження на РОГК.

Туберкульоз із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ): захворювання на туберкульоз у людини, інфікованої штамом комплексу
M. tuberculosis, стійким до рифампіцину (який також може бути стійким до ізоніазиду), а також щонайменше до одного фторхінолону (левофлоксацину або моксифлоксацину) і щонайменше до одного іншого препарату групи А (бедаквіліну або лінезоліду).

Позалегеневий туберкульоз: захворювання на туберкульоз, за якого уражаються органи, крім паренхіми легень або трахеобронхіального дерева (наприклад, плевра, лімфатичні вузли, травний тракт, сечостатевий тракт, шкіра, суглоби й кістки, мозкові оболонки).

Туберкульоз із резистентністю до ізоніазиду та чутливістю до рифампіцину (Нрез-ТБ): захворювання на туберкульоз, спричинене штамом комплексу *M. tuberculosis*, стійким до ізоніазиду, але чутливим до рифампіцину.

Туберкульоз із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ): захворювання на туберкульоз у людини, інфікованої штамом
комплексу *M. tuberculosis*, стійким одночасно до рифампіцину та ізоніазиду.

МЛС/Риф-ТБ: МЛС-ТБ є підгрупою рифампіцин-резистентного туберкульозу (Риф-ТБ), тому ці два поняття часто об'єднують під терміном «МЛС/Риф-ТБ».

Новий випадок: Уперше зареєстрований епізод ТБ в людини, яка ніколи не лікувалась від ТБ або приймала протитуберкульозні препарати менше як 1 місяць.

Новий епізод: захворювання на туберкульоз у людини, яку класифікують як новий випадок, рецидивний випадок або випадок із невідомим попереднім анамнезом лікування (тобто будь-який випадок, крім повторно зареєстрованого).

Паліативна допомога: профілактика й полегшення фізичних, психологічних, соціальних і духовних страждань дорослих та дітей з тяжкими захворюваннями й психосоціальна підтримка їхніх сімей. Паліативна допомога підвищує якість життя, сприяє збереженню гідності та забезпечує комфорт, а також може позитивно впливати на перебіг захворювання. Вона забезпечує супровід пацієнта та його сім'ї протягом усього перебігу захворювання й має бути інтегрована в заходи з профілактики, ранньої діагностики та лікування серйозних проблем зі здоров'ям, таких як туберкульоз, і доповнювати їх.

Туберкульоз із пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ): захворювання на туберкульоз, спричинене штамом комплексу *M. tuberculosis*, стійким до рифампіцину (який також може бути стійким до ізоніазиду), а також щонайменше до одного фторхінолону (левофлоксацину або моксифлоксацину).

Туберкульоз легень: захворювання на туберкульоз, за якого уражаються паренхіма легень або трахеобронхіальне дерево. *Примітка: Випадок одночасного легеневого та позалегеневого туберкульозу для цілей епідеміологічного нагляду слід реєструвати й обліковувати як випадок туберкульозу легень. Міліарний туберкульоз класифікують як туберкульоз легень.*

Рифампіцин-резистентний туберкульоз (Риф-ТБ): захворювання на туберкульоз у людини, інфікованої штамом комплексу *M. tuberculosis*, стійким до рифампіцину. *Примітка. Такі штами можуть бути чутливими або стійкими до ізоніазиду (у разі стійкості до ізоніазиду й рифампіцину йдеться про МЛС-ТБ), а також стійкими до інших протитуберкульозних препаратів першого або другого ряду.*

Серйозна побічна реакція: несприятливе явище, яка може призвести до смерті чи небезпечного для життя досвіду, до госпіталізації чи продовження госпіталізації, до стійкої чи значної інвалідності або до вродженої аномалії. Цей термін охоплює серйозні побічні реакції, які не одразу призводять до одного з цих результатів, але потребують втручання для запобігання такого результату. Серйозні побічні реакції можуть потребувати радикального втручання, такого як припинення прийому препарату, який, ймовірно, спричинив цю реакцію.

Тяжка позалегенева форма туберкульозу: наявність міліарного туберкульозу, туберкульозного менінгіту, кістково-суглобового або перикардіального туберкульозу. У дітей і підлітків, молодших за 15 років, до тяжких відносять позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольовані утворення середостіння без компресії).

Соціальна підтримка: в цьому документі визначають як підтримку пацієнтів із ТБ, яка охоплює інформаційно-просвітницьку підтримку (медичне навчання й консультування), психологічну або емоційну підтримку, матеріальну підтримку й підтримку товариства.

Хворий на ТБ: людина, яка перебуває на лікуванні з приводу ТБ.

Туберкульоз (ТБ): Захворювання людини, спричинене мікобактеріями комплексу *M. tuberculosis*, до якого належать близькоспоріднені види: *M. africanum, M. bovis, M. canetti, M. caprae, M. microti, M. mungi, M. orygis, M. pinnipedii, M. suricattae та M. tuberculosis.* Найпоширенішим та найважливішим збудником захворювання у людини є *M. tuberculosis*.

Втручання щодо сприяння прихильності до лікування охоплюють соціальну підтримку, як-от: навчання пацієнтів або інформаційна підтримка й консультування; матеріальна підтримка (наприклад, їжа, фінансові засоби, транспортні збори); психологічна підтримка; відстежувачі, як-от домашні відвідування або цифрова комунікація щодо питань здоров'я (наприклад, служба коротких повідомлень [СМС], телефонні дзвінки); контролери приймання препаратів; і навчання персоналу. Втручання слід вибирати на основі оцінки потреб, цінностей і переконань окремого пацієнта, а також ресурсів та умов реалізації надавача послуг.

Варіанти організації лікування: охоплюють різні прийнятні форми підтримки під час лікування, зокрема регулярну підтримку під час лікування в громаді або за місцем проживання, а також лікування з використанням відео (ЛВВ). До цих варіантів також належать менш бажані форми організації лікування, зокрема підтримка під час лікування в закладі охорони здоров'я та самостійне лікування, тобто лікування без нагляду.

Підтримка під час лікування: у цьому документі цей термін використовують для позначення підходу до підтримки пацієнтів, які приймають призначені дози протитуберкульозних препаратів, з метою забезпечення дотримання режиму лікування та досягнення максимальної ефективності лікування. Підтримку під час лікування слід надавати в межах допомоги, орієнтованої на потреби людини, з урахуванням індивідуальних потреб і вподобань пацієнта, а також прийнятності для нього відповідних заходів підтримки. Вона охоплює аспекти підтримки, мотивації та розуміння пацієнтів без примусу. Історично цю групу втручань було позначено як «лікування під безпосереднім наглядом (ЛБН)».

Короткий огляд

Департамент з питань ВІЛ, туберкульозу, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом (НТН), Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) об'єднує всі чинні рекомендації щодо лікування туберкульозу (ТБ) та догляду за пацієнтами в єдиному комплексі консолідованих настанов. Настанови містять рекомендації щодо всіх напрямів програмного ведення випадків туберкульозу, зокрема скринінгу, профілактичного лікування туберкульозу, діагностики, підтримки пацієнтів, а також лікування лікарсько-чутливого туберкульозу (ЛЧ-ТБ) і лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) у всіх пацієнтів. Консолідовані настанови складаються з модулів, присвячених окремим напрямам програмної діяльності.

Перше видання документа *«Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд»(1*) було опубліковано у 2025 році. У цьому оновленому другому виданні консолідованих настанов зацікавлені сторони зможуть розрізняти:

- попередні рекомендації, які залишаються чинними (позначені як «Без змін»);
- попередні рекомендації, які було оновлено (позначені як «ОНОВЛЕНО»);
- нові рекомендації, розроблені на підставі додаткових досліджень з урахуванням усього спектра відомих переваг і потенційної шкоди, результатів моделювання та інших даних, що використовуються для ухвалення рішень (позначені як «НОВЕ»).

Методи розроблення та формулювання рекомендацій відповідали стандартам ВООЗ щодо розроблення настанов. Вони ґрунтувалися на актуальних оглядах доказових даних, доповнених додатковою інформацією про цінності та вподобання, здійсненність і прийнятність, а також вартість. Підхід GRADE (Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій) використовували для оцінювання достовірності оцінки ефекту як високої, помірної, низької або дуже низької, а також для визначення сили рекомендацій, які класифікували як сильні або умовні.

Цілі

Цілями цієї переглянутої настанови є:

- надати оновлені рекомендації, засновані на доказових даних, щодо лікування та догляду за людьми з лікарсько-чутливим туберкульозом (ЛЧ-ТБ) і лікарсько-стійким туберкульозом (ЛС-ТБ), зокрема дітьми та підлітками, людьми, які живуть із ВІЛ, а також людьми з коінфекцією вірусом гепатиту С (ВГС);
- об'єднати в одному довідковому документі всі чинні рекомендації ВООЗ щодо схем лікування туберкульозу, моніторингу, моделей надання допомоги та підтримки пацієнтів, чітко позначивши рекомендації, які в цьому виданні є новими, оновленими або залишилися без змін;
- сприяти узгодженню національних політик і програм боротьби з туберкульозом зі «Стратегією ВООЗ подолання туберкульозу» (*2)*
  шляхом заохочення застосування безпечніших, коротших, ефективніших схем лікування, більш орієнтованих на потреби людини;
- визначити пріоритетні прогалини в дослідженнях, щоб сформувати доказову базу для наступного покоління рекомендацій щодо лікування туберкульозу та догляду за пацієнтами.

Цільова аудиторія

Ці настанови призначені насамперед для осіб, відповідальних за формування політики у міністерствах охорони здоров'я, та керівників національних туберкульозних програм (НТП), які розробляють національні настанови щодо лікування туберкульозу або беруть участь у плануванні програм лікування туберкульозу.

Рекомендації також призначені для використання:

- медичними працівниками, зокрема лікарями, медичними сестрами, фармацевтами та фахівцями з освіти, які працюють у державних і недержавних організаціях, залучених до надання допомоги людям із туберкульозом;
- технічними установами та партнерами, які підтримують планування, впровадження й моніторинг послуг із лікування туберкульозу;
- клініцистами, дослідниками та академічними установами, залученими до надання клінічної допомоги людям із туберкульозом, навчання та проведення досліджень;
- представниками громадянського суспільства, громадськими організаціями, спільнотами, яких торкнувся туберкульоз, і людьми, які перенесли туберкульоз та беруть участь в адвокації, наданні послуг і забезпеченні підзвітності.

Методи

З 2007 року процес розроблення настанов у ВООЗ перебуває під наглядом Комітету ВООЗ з перегляду настанов (КПН), який дотримується міжнародно визнаних стандартів, зокрема підходу GRADE, щоб забезпечити структуровану й прозору методологію формування політики. Рекомендації щодо політики, наведені в цьому документі, розроблено відповідно до стандартів та оновлених процедур, описаних у *посібнику ВООЗ із розроблення настанов* (*3*).

Спочатку була створена Керівна група ВООЗ з розробки настанов, яка визначила конкретні сфери, що потребують сучасних доказових даних, а також організувала зустріч експертів для узагальнення та незалежного аналізу нових доказів і розробки рекомендацій. Також було створено групу зовнішніх експертів для перегляду оновлених рекомендацій на основі вкладу Групи з розробки настанови (ГРН). До складу Групи з розроблення настанов (ГРН) входять дослідники, епідеміологи, кінцеві користувачі (клініцисти та представники НТП), представники громад і експерти із синтезу доказових даних. Відповідно до процедур і практик, установлених КПН, декларації про конфлікт інтересів (*4*) розглядали та опрацьовували згідно з вимогами ВООЗ (*4*), які передбачають перевірку резюме та критичне оцінювання декларацій про конфлікт інтересів. Крім того, за результатами оцінки конфліктуючих інтересів, повний список членів ГРН та їхні біографії були опубліковані на вебсайті ВООЗ. Після цього розпочався період публічного повідомлення та коментування, протягом якого ВООЗ дозволила представникам громадськості надавати коментарі, що стосуються будь-яких інтересів, які могли залишитися непоміченими або про які не повідомлялося під час попередніх оцінок.

Під час віртуального засідання ГРН члени Групи приймали рішення шляхом обговорення та досягнення консенсусу. Якщо консенсусу шляхом обговорення досягти не вдавалося, члени ГРН голосували щодо відповідних рішень, які ухвалювалися більшістю голосів.

Підготовка до оцінки доказів

Підхід GRADE застосовували для оцінювання достовірності оцінки ефекту (достовірності доказових даних) за чотирма рівнями: високим, помірним, низьким або дуже низьким, а також для визначення сили рекомендацій: сильної або умовної. Пропозиція щодо сфери застосування настанови була подана і схвалена КПН ВООЗ. Детальна інформація про підготовчу роботу, що передувала оновленню, була оприлюднена для громадськості через публічні коментарі, зосереджуючись на таких аспектах:

- обґрунтування необхідності надання актуальних рекомендацій, зокрема визначення обсягу оновлення;
- визначення пріоритетності та формулювання ключових запитань;
- перелік потенційних членів Групи з розроблення настанов (ГРН), відомості про їхні установи та групи, які вони представляють, щодо яких проводили оцінювання конфлікту інтересів відповідно до політик Управління ВООЗ з питань дотримання вимог, управління ризиками та етики.

Під час підготовки до засідання ГРН провели чотири вебінари на платформі Zoom®), щоб остаточно узгодити обсяг роботи та запитання PICO (кількість населення, заходи, порівняння та результати), оцінити важливість результатів, що становлять інтерес, і обговорити попередні результати аналізу даних. Члени ГРН узгодили запитання PICO, зокрема щодо підгруп населення, складу схем лікування, їхньої тривалості та результатів. Запитання сформулювали так, щоб оцінити ефекти застосування нових схем лікування

в певних групах населення, а також значення додавання окремих протитуберкульозних препаратів, подовження тривалості їх застосування та поєднання цих препаратів з погляду ефективності й безпеки.

У запитаннях PICO розглядали шість окремих результатів: стійкий успіх лікування; невдача лікування та рецидив; смерть (з будь-якої причини); втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (ВПС); серйозні побічні реакції або побічні реакції, що становлять особливий інтерес; посилення лікарської стійкості (набуття додаткової лікарської стійкості).

Членам ГРН запропонували оцінити важливість кожного результату як «критичного», «важливого» або «неважливого» для формулювання рекомендацій щодо застосування конкретних схем лікування, які оцінювалися.

Вірогідність доказів та сила рекомендацій

Під час оцінювання достовірності доказових даних враховують низку чинників, які можуть підвищувати або знижувати її рівень. Найвищий рівень достовірності зазвичай присвоюють доказовим даним, отриманим у рандомізованих контрольованих випробуваннях, тоді як доказові дані зі спостережних досліджень, зокрема програмні дані, зазвичай мають низький або дуже низький рівень достовірності. Що вищий рівень достовірності доказових даних, то ймовірніше, що можна сформулювати сильну рекомендацію (таблиця А). Критерії, які ГРН використовувала для визначення якості наявних доказових даних, узагальнено в таблицях зведених даних щодо доказів (додаток 5). Достовірність оцінок ефекту (достовірність доказових даних) оцінювали та, з огляду на такі чинники, як ризик систематичної похибки, неузгодженість або неоднорідність результатів, опосередкованість і неточність, відповідно знижували або підвищували її рівень.

Таблиця А. Достовірність доказових даних та її вплив на оцінку ефекту

Вірогідність доказів	Визначення
Висока	Подальші дослідження навряд чи змінять нашу впевненість щодо оцінки ефекту.
Помірна	Подальші дослідження, імовірно, суттєво вплинуть на нашу впевненість в оцінці ефекту та можуть змінити саму оцінку.
Низька	Подальші дослідження, швидше за все, суттєво вплинуть на нашу впевненість щодо оцінки ефекту та, ймовірно, змінять оцінку.
Дуже низька	Будь-яка оцінка ефекту дуже невизначена.

За підходом GRADE рекомендація класифікується як «настійна» або «умовна». Сила рекомендації визначається балансом між бажаними та небажаними ефектами, цінностями та уподобаннями, використанням ресурсів, міркуваннями рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятністю та можливістю впровадження втручання. Щодо настійних рекомендацій, то ГРН упевнена, що бажані ефекти від дотримання рекомендацій переважують небажані ефекти. Щодо умовних рекомендацій, то ГРН вважає, що бажані ефекти, ймовірно, переважують небажані ефекти. Сила рекомендації по-різному впливає на людей, на яких поширюються ці рекомендації (Таблиця В).

Таблиця В. Позиції, взяті до уваги, та опис сили та умовності рекомендацій

Користувачі	Сильна рекомендація	Умовна рекомендація
З боку пацієнтів	У цій ситуації більшість людей бажають дотримуватися рекомендованого порядку дій і лише невелика частина не бажає. Формальні засоби ухвалення рішень навряд чи потрібні, щоб допомогти людям ухвалювати рішення відповідно до свої цінностей та уподобань.	У цій ситуації більшість людей бажають дотримуватися запропонованого курсу дій, але багато хто не бажає цього робити.
З боку клініцистів	Більшість пацієнтів мають отримати втручання. Дотримання цієї рекомендації відповідно до цієї настанови може використовуватися як критерій якості або показник ефективності.	Визнайте, що для окремих пацієнтів підходять різні варіанти й що пацієнтам необхідно допомогти дійти рішення щодо ведення ТБ, яке відповідає їхнім цінностям та уподобанням. Можуть бути корисними допоміжні засоби ухвалення рішень для надання людям допомоги в ухваленні рішення відповідно до їхніх цінностей та уподобань.
З боку розробників політики	У більшості ситуацій рекомендація може бути прийнята як нормативна.	Розробка нормативних документів потребуватиме ґрунтовних дискусій та участі різних зацікавлених сторін.

Повні профілі доказових даних GRADE та таблиці переходу від доказових даних до рішень наведено в Додатку 5.

Оцінка якості доказових даних

У процесі розроблення настанов ВООЗ використовують спеціальні критерії для оцінювання характеристик сукупності доказових даних. До таких критеріїв належать, зокрема, систематична похибка в межах досліджень (методологічна якість), узгодженість, точність, прямота та застосовність доказових даних.

Публікація, впровадження та оцінювання

Ця настанова була підготовлена відповідно до вимог КПН. Їх буде опубліковано на вебсайті ВООЗ для безоплатного завантаження як частину комплексних консолідованих настанов ВООЗ із туберкульозу. Інформацію про них широко поширюватимуть на міжнародних і регіональних конференціях, а також під час нарад керівників програм у всіх регіонах. Паралельно з настановами ВООЗ також випустить операційне керівництво з більш практичними деталями для підтримки програмного впровадження нових або переглянутих рекомендацій. ВООЗ, а також технічні партнери й партнери з фінансування надаватимуть НТП підтримку в підготовці національного плану програмного ведення випадків ЛС-ТБ.

Виконавці повинні створити сприятливе політичне та програмне середовище, включаючи національну та місцеву політику і стандартні операційні процедури, щоб сприяти впровадженню рекомендацій, викладених у цій настанові. Це повинно включати сприяння загальному охопленню послугами охорони здоров'я та надання державного фінансування для лікування ЛС-ТБ. Крім того, необхідно виділяти спеціальні ресурси, в тому числі для розвитку персоналу та надання послуг на рівні громади. Важливо забезпечити навчання медичних працівників, які безпосередньо надають допомогу пацієнтам, і студентів з ключових питань, зокрема діагностики, розроблення схем лікування, підтримки пацієнтів, моніторингу відповіді на лікування та ведення побічних реакцій. НТП повинні забезпечувати конструктивну взаємодію з ураженими групами населення, їхніми громадами, приватним сектором та іншими відповідними програмами і міністерствами охорони здоров'я як під час планування, так і під час виконання

рекомендацій. Виконання цих рекомендацій ВООЗ буде відстежуватися в межах щорічного збору даних Глобального моніторингу даних ВООЗ з туберкульозу.

Що нового в цьому виданні

У другому виданні (2026) консолідованих настанов щодо лікування та догляду збережено всі чинні рекомендації з першого видання (*5*), об'єднано рекомендації з консолідованих настанов ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей і підлітків (*6*), а також додано нові й оновлені рекомендації, розроблені ГРН під час засідання в листопаді 2025 року.

Лікування лікарсько-чутливого ТБ (Розділ 1)

До цих настанов включено такі рекомендації щодо ведення туберкульозу в дітей і підлітків:

- **A1.6a–c (без змін):** стосуються застосування етамбутолу як четвертого препарату стандартної схеми лікування дітей із туберкульозом легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом залежно від умов, а також ведення немовлят віком від 0 до 3 місяців із підозрою на туберкульоз легень або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом одного з цих захворювань.
- **A5.1 (без змін):** схема лікування 2HRZE/10HR для дітей із підозрою на туберкульозний менінгіт або остеоартикулярний туберкульоз чи з підтвердженим діагнозом одного з цих захворювань.
- **A5.2 (без змін):** шестимісячна інтенсивна схема лікування (6HRZEto) як альтернатива стандартній дванадцятимісячній схемі для дітей і підлітків із туберкульозним менінгітом (ТБМ).

Лікування лікарсько-стійкого ТБ (Розділ 2)

Узагальнені доказові дані клінічних випробувань BEAT Tuberculosis і endTB-Q, а також дані розширеного спостереження в межах випробування TB-PRACTECAL стали підґрунтям для більш диференційованого підходу до лікування туберкульозу легень із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ), за якого вибір схеми лікування тепер залежить від тяжкості захворювання.

- **B1.1 (ОНОВЛЕНА):** шестимісячна схема BPaL/M/C. Схему BPaLM і надалі пропонують для більшості пацієнтів із туберкульозом із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ). Рекомендацію було переглянуто та доповнено двома новими підрекомендаціями щодо лікування туберкульозу легень із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю: **B1.1a (НОВА):** пропонується шестимісячна схема BPaL для пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання. **B1.1b (НОВА):** пропонується шестимісячна схема BPaLC (із клофазиміном) для пацієнтів із тяжким перебігом захворювання.
- **B1.2 (ОНОВЛЕНА):** шестимісячна схема BDLLfx/C. Схему BDLLfx/C збережено як варіант лікування для пацієнтів, яким не можна призначати BPaLM. Додано дві нові підрекомендації щодо застосування варіанта BDLC для лікування туберкульозу легень із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю: **B1.2a (НОВА):** пропонується шестимісячна схема BDLC для пацієнтів із нетяжким перебігом туберкульозу легень із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю. **B1.2b (НОВА):** не рекомендується застосовувати схему BDLC для пацієнтів із тяжким перебігом туберкульозу легень із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю, оскільки в таких випадках імовірність посилення лікарської стійкості є вищою.

Лікування та підтримка пацієнтів з туберкульозом (Розділ 3)

C4.1 (НОВА): заходи з надання паліативної допомоги людям із туберкульозом легень із МЛС/Риф-ТБ. На підставі результатів рандомізованого контрольованого випробування паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер, проведеного в Уганді, ВООЗ тепер рекомендує інтегрувати оцінювання потреб у паліативній допомозі та відповідні заходи, які здійснюють підготовлені фахівці, у процес лікування МЛС/Риф-ТБ, забезпечуючи їх паралельно з ефективним лікуванням туберкульозу. Ця рекомендація передбачає запровадження нового розділу (C4) у главі, присвяченій догляду та підтримці людей із туберкульозом, і є першою рекомендацією ВООЗ, що стосується потреб у паліативній допомозі людей, які проходять лікування туберкульозу.

Що не змінилося

Усі інші рекомендації з першого видання 2025 року залишаються чинними в цьому виданні без змін. До них належать усі рекомендації щодо лікування лікарсько-чутливого туберкульозу (ЛЧ-ТБ) (розділ 1); дев'ятимісячні схеми лікування виключно пероральними препаратами, триваліші схеми лікування, схема лікування туберкульозу, чутливого до рифампіцину, але резистентного до ізоніазиду (Нрез-ТБ), моніторинг лікування МЛС/Риф-ТБ, антиретровірусна терапія (АРТ), хірургічне лікування та одночасне застосування препаратів для лікування гепатиту С (ВГС) у розділі 2, а також чинні рекомендації щодо догляду та підтримки (С1–С3).

Розділи та підрозділи

Документ із консолідованими настановами поділено на три розділи з відповідними підрозділами, як показано нижче. У кожному підрозділі наведено відповідні рекомендації, їхнє обґрунтування, доказові дані, інформацію про підгрупи та міркування щодо впровадження.

Розділ 1. Лікування лікарсько-чутливого ТБ

A1. Лікування лікарсько-чутливого ТБ із використанням 6-місячної схеми

A2. Лікування лікарсько-чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем

A3. Лікування лікарсько-чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) у людей, які живуть із ВІЛ

A4. Застосування ад'ювантних стероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту

A5. Схеми лікування позалегеневого туберкульозу у дітей та підлітків

Розділ 2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ

B1. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем (ОНОВЛЕНО та НОВИЙ)

B2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем

B3. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем

B4. Лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ)

B5. Стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ

B6. Початок АРТ в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

B7. Хірургічне втручання у пацієнтів, які проходять лікування МЛС/Риф-ТБ

B8. Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ

Розділ 3. Лікування та підтримка пацієнтів з туберкульозом

C1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ

C2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ

C3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ

C4. Втручання паліативної допомоги для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ (НОВИЙ)

Перелік рекомендацій

Усі рекомендації, об'єднані в цьому другому виданні (2026), наведено в таблиці С нижче. Для кожної рекомендації зазначено її ідентифікатор, який використовується в цьому виданні (додаток 1), текст рекомендації, силу рекомендації та рівень достовірності доказових даних, на яких вона ґрунтується (курсивом), а також коротку примітку про її статус: нова в цьому виданні, оновлена в цьому виданні або незмінена порівняно з попередньою настановою ВООЗ. Також зазначено рік, коли рекомендацію було вперше сформульовано або востаннє суттєво оновлено.

Примітка щодо позначення рекомендацій

У цьому другому виданні рекомендації позначено так:

- **НОВА** – рекомендація, яку вперше сформульовано на засіданні ГРН у листопаді 2025 року та опубліковано в цьому виданні. Такі рекомендації позначено зеленим тлом.
- **ОНОВЛЕНА** – рекомендація, формулювання, обсяг, сила або рівень достовірності доказових даних якої зазнали суттєвих змін у цьому виданні. Такі рекомендації позначено рожевим тлом.
- **Без змін** – рекомендація, формулювання якої залишилося незмінним і яку перенесено з попередньої настанови ВООЗ із туберкульозу. Рік у дужках указує на рік, коли рекомендацію було вперше сформульовано або, за потреби, востаннє суттєво оновлено. Такі рекомендації позначено сірим тлом.

Повну історію змін кожної рекомендації наведено в додатку 1.

Таблиця С. Перелік рекомендацій

Розділ 1. Лікування лікарсько-чутливого ТБ

Ідентифікатор	Рекомендація	Сила / рівень достовірності	Статус (рік)
А1. Лікування ЛЧ-ТБ із використанням 6-місячної схеми			
А1.1	Новим пацієнтам з легеневим туберкульозом слід призначати схему, яка містить рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR.	*Сильна / високий*	**Без змін (2010)**
А1.2	За можливості, оптимальною частотою дозування для нових пацієнтів з ТБ легень є щоденне введення препарату протягом усього курсу лікування.	*Сильна / високий*	**Без змін (2010)**
А1.3	У всіх пацієнтів із лікарсько-чутливим туберкульозом легень не рекомендується застосовувати режим дозування тричі на тиждень ані в інтенсивній, ані в підтримувальній фазі лікування. Рекомендована частота приймання препаратів – щодня.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2017)**
А1.4	Для лікування пацієнтів із лікарсько-чутливим туберкульозом рекомендовано застосовувати комбіновані препарати з фіксованим дозуванням (КПФД), а не окремі препарати.	*Умовна / низький*	**Без змін (2017)**
А1.5	У пацієнтів із новими випадками туберкульозу легень, які отримують схему лікування з рифампіцином протягом усього курсу, не рекомендується подовжувати інтенсивну фазу лікування, якщо після її завершення результат мікроскопії мазка мокротиння є позитивним.	*Сильна / високий*	**Без змін (2010)**

Іденти-фікатор	Рекомендація	Сила / рівень достовір-ності	Статус (рік)
A1.6a	Дітей із туберкульозом легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом, які проживають у регіонах із низькою поширеністю ВІЛ та/або низькою поширеністю резистентності до ізоніазиду, а також дітей із негативним ВІЛ-статусом можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців, застосовуючи стандартні дози препаратів.	*Сильна / помірний*	**Без змін (2010/2014/2022)**
A1.6b	Дітей і підлітків із тяжким ураженням легень слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців, застосовуючи стандартні дози препаратів.	*Сильна / помірний*	**Без змін (2010/2014/2022)**
A1.6c	Немовлятам віком від 0 до 3 місяців із підозрою на туберкульоз легень або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом одного з цих захворювань слід невідкладно призначити шестимісячну схему лікування (2HRZ(E)/4HR). Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення про коригування доз має ухвалювати лікар, який має досвід ведення дітей із туберкульозом.	*Сильна / низький*	**Без змін (2010/2014/2022)**
A2. Лікування ЛЧ-ТБ із використанням 4-місячних схем			
A2.1	Люди віком 12 років і старше з чутливим ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду	*Умовна / помірний*	**Без змін (2022)**
A2.2	У дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф-ТБ) треба використовувати 4 схему лікування (2HRZ(E)/2HR).	*Сильна / помірний*	**Без змін (2022)**
A3. Лікування ЛЧ-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ.			
A3.1	Пацієнтам із туберкульозом, які живуть з ВІЛ, слід призначати таку ж тривалість щоденного лікування ТБ, як і ВІЛ-негативним пацієнтам з ТБ.	*Сильна / високий*	**Без змін (2012)**
A3.2	Людям, які живуть із ВІЛ, слід розпочинати антиретровірусну терапію (АРТ) якомога раніше, упродовж двох тижнів від початку лікування туберкульозу, незалежно від кількості клітин CD4 (дорослі та підлітки – сильна рекомендація, низький або помірний рівень достовірності доказових даних; діти та немовлята – сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказових даних).	*Сильна / низький або помірний (дорослі та підлітки). Сильна / дуже низький (діти та немовлята).*	**Без змін (2021)**

Ідентифікатор	Рекомендація	Сила / рівень достовірності	Статус (рік)
А4. Ад'ювантні стероїди при туберкульозному менінгіті та перикардиті			
А4.1	У пацієнтів з туберкульозним менінгітом слід застосовувати початкову допоміжну терапію кортикостероїдами – дексаметазоном або преднізолоном – зі зниженням дози протягом 6–8 тижнів.	*Сильна / помірний*	**Без змін (2017)**
А4.2	У пацієнтів із туберкульозним перикардитом може бути застосована початкова допоміжна терапія кортикостероїдами.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2017)**
А5. Схеми лікування позалегеневого туберкульозу у дітей та підлітків			
А5.1	Дітей із підозрою на туберкульозний менінгіт або остеоартикулярний туберкульоз чи з підтвердженим діагнозом одного з цих захворювань слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 10 місяців. Загальна тривалість лікування має становити 12 місяців.	*Сильна / низький*	**Без змін (2010/2014/2022)**
А5.2	У дітей і підлітків із бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим туберкульозним менінгітом (за відсутності підозри на туберкульоз із МЛС/Риф-ТБ чи доказів його наявності) можна застосовувати шестимісячну інтенсивну схему лікування (6HRZEto) як альтернативу дванадцятимісячній схемі (2HRZE/10HR).	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2022)**

Розділ 2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ

Ідентифікатор	Рекомендація	Сила / рівень достовірності	Статус (рік)
B1. Лікування ЛС-ТБ з використанням 6-місячних схем			
B1.1	ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (BPaLM), замість 9-місячної або подовженої (18-місячної) схеми у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.	*Умовна / дуже низький*	**ОНОВЛЕНА (2026)**
B1.1a	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, претоманід і лінезолід (BPaL), замість схеми BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу.	*Умовна / дуже низький*	**НОВА (2026)**
B1.1b	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, претоманід, лінезолід і клофазимін (BPaLC), замість схеми BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу.	*Умовна / дуже низький*	**НОВА (2026)**
B1.2	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід (600 мг), левофлоксацин і клофазимін (BDLLfx/C), у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, незалежно від наявності резистентності до фторхінолонів.	*Умовна / дуже низький*	**ОНОВЛЕНА (2026)**
B1.2a	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу замість рекомендованих наразі триваліших схем лікування (18 місяців або довше).	*Умовна / дуже низький*	**НОВА (2026)**
B1.2b	ВООЗ не рекомендує застосовувати шестимісячну схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу замість рекомендованих наразі триваліших схем лікування (18 місяців або довше).	*Умовна / дуже низький*	**НОВА (2026)**
B2. Лікування ЛС-ТБ з використанням 9-місячних схем			
B2.1	ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена резистентність до фторхінолонів.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2022)**
B2.2	ВООЗ рекомендує застосування 9-місячних повністю пероральних схем лікування (BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ) замість нині рекомендованих довших схем лікування (>18 місяців) для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключено стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем лікування перевагу надають BLMZ перед BLLfxCZ, а BLLfxCZ – перед BDLLfxZ.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2025)**

Ідентифікатор	Рекомендація	Сила / рівень достовірності	Статус (рік)
B2.3	ВООЗ не рекомендує застосування 9-місячних схем DCLLfxZ або DCMZ порівняно з наразі рекомендованими тривалими (>18 місяців) схемами у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, чутливим до фторхінолонів.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2025)**
B2.4	У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2022)**
B3. Лікування ЛС-ТБ з використанням довгострокових схем			
B3.1	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, слід включати всі три препарати групи A та щонайменше один препарат групи B, щоб на початку лікування застосовували щонайменше чотири протитуберкульозні препарати, ймовірно ефективні для конкретного пацієнта, а в решту періоду лікування, у разі припинення застосування бедаквіліну, до схеми входили щонайменше три препарати. Якщо використовується лише один або два препарати групи A, мають бути включені обидва препарати групи B. Якщо схему неможливо скласти лише з препаратів груп A і B, для його доповнення додають препарати групи C.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B3.2	Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B3.3	Левофлоксацин або моксифлоксацин потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.	*Сильна / помірний*	**Без змін (2019)**
B3.4	Бедаквілін слід включати до триваліших схем лікування МЛС-ТБ у пацієнтів віком від 18 років (сильна рекомендація, помірна достовірність доказових даних). Бедаквілін також можна включати до триваліших схем лікування МЛС-ТБ у пацієнтів віком 6–17 років (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних). У дітей віком до 6 років із МЛС/Риф-ТБ можна застосовувати повністю пероральну схему лікування, що містить бедаквілін (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних).	*Сильна / помірний (≥ 18 років). Умовна / дуже низький (6–17 років; < 6 років).*	**Без змін (2019/2022)**
B3.5	Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.	*Сильна / помірний*	**Без змін (2019)**
B3.6	Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B3.7	Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**

Ідентифікатор	Рекомендація	Сила / рівень достовірності	Статус (рік)
B3.8	Деламанід можна включати до триваліших схем лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ віком від 3 років (умовна рекомендація, помірна достовірність доказових даних). У дітей віком до 3 років із МЛС/Риф-ТБ деламанід можна застосовувати як складову триваліших схем лікування (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних).	*Умовна / помірний (≥ 3 років).* *Умовна / дуже низький (< 3 років)*	**Без змін (2019/2022)**
B3.9	Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B3.10	Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B3.11	Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B3.12	Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B3.13	Парааміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B3.14	Клавуланову кислоту заборонено включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.	*Сильна / низький*	**Без змін (2019)**
B3.15	Для більшості пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, рекомендована загальна тривалість лікування становить 18–20 місяців; її можна коригувати залежно від відповіді пацієнта на лікування.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B3.16	Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**

Ідентифікатор	Рекомендація	Сила / рівень достовірності	Статус (рік)
B3.17	Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2019)**
B4. Лікування чутливого до рифампіцину, резистентного до ізоніазиду туберкульозу (Нрез-ТБ)			
B4.1	Пацієнтам із підтвердженим туберкульозом, чутливим до рифампіцину та резистентним до ізоніазиду (Нрез-ТБ), рекомендується призначати лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином тривалістю 6 місяців.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2018)**
B4.2	Пацієнтам із підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом до схеми лікування не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні засоби.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2018)**
B5. Стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ			
B5.1	У хворих на МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на додаток до мікроскопії мазка мокротиння для контролю відповіді на лікування. Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць.	*Сильна / помірний (точність тесту)*	**Без змін (2018)**
B6. Початок АРТ в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ			
B6.1	Усім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, рекомендується якомога раніше призначати антиретровірусну терапію (протягом перших 8 тижнів після початку протитуберкульозного лікування), незалежно від кількості клітин CD4.	*Сильна / дуже низький*	**Без змін (2011)**
B7. Хірургічне втручання у пацієнтів, які проходять лікування МЛС/Риф-ТБ			
B7.1	У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2016)**
B8. Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ			
B8.1	У пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС ВООЗ рекомендує одночасно призначати лікування ВГС та ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2025)**

Розділ 3. Лікування та підтримка пацієнтів з туберкульозом

Ідентифікатор	Рекомендація	Сила / рівень достовірності	Статус (рік)
C1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ			
C1.1	Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, слід надавати медичне навчання й консультування щодо захворювання та підвищення прихильності до лікування.	*Сильна / помірний*	**Без змін (2017)**
C1.2	Комплекс втручань щодо сприяння прихильності до лікування може бути запропонований пацієнтам, що отримують лікування ТБ у поєднанні з вибором відповідного варіанту лікування.	*Умовна / низький*	**Без змін (2017)**
C1.3	Пацієнтам, які отримують лікування ТБ, та/або медичним працівникам можна пропонувати один або кілька з наведених нижче заходів для підтримки прихильності до лікування (ці заходи доповнюють один одного й не є взаємовиключними): (a) засоби для відстеження пацієнтів та/або цифрові пристрої для моніторингу приймання лікарських засобів (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних); (b) матеріальна підтримка пацієнта (умовна рекомендація, помірна достовірність доказових даних); (c) психологічна підтримка пацієнта (умовна рекомендація, низька достовірність доказових даних); (d) навчання персоналу (умовна рекомендація, низька достовірність доказових даних).	*Умовна / від дуже низького до помірного (залежно від втручання)*	**Без змін (2017)**
C1.4	Наступні варіанти надання лікування можуть бути запропоновані пацієнтам, які проходять лікування ТБ: (a) Підтримку під час лікування в громаді або за місцем проживання рекомендовано надавати замість підтримки під час лікування в закладі охорони здоров'я або самостійного лікування без нагляду (умовна рекомендація, помірна достовірність доказових даних). (b) Рекомендовано надавати підтримку під час лікування за участю навчених немедичних працівників або медичних працівників, а не членів сім'ї чи без підтримки (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних). (c) Лікування з використанням відео (ЛВВ) може замінити підтримку під час лікування в очному форматі, якщо технологія відеозв'язку доступна, а медичні працівники та пацієнти можуть належним чином організувати її використання (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказових даних).	*Умовна / від дуже низького до помірного (залежно від варіанта)*	**Без змін (2017)**
C2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ			
C2.1	Пацієнтів з МЛС-ТБ потрібно лікувати переважно амбулаторно, а не за моделями догляду що базуються здебільшого на госпіталізації.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2011)**
C2.2	Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МЛС-ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2017)**

Ідентифікатор	Рекомендація	Сила / рівень достовірності	Статус (рік)
C3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ			
C3.1	У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного догляду.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2022)**
C3.2	Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного догляду.	*Умовна / дуже низький*	**Без змін (2022)**
C4. Втручання паліативної допомоги для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ			
C4.1	У пацієнтів із легеневим МЛС/Риф-ТБ ВООЗ рекомендує, на додаток до ефективного лікування, проводити оцінювання потреб у паліативній допомозі та відповідні заходи за участю навчених фахівців згідно з настановами ВООЗ із паліативної допомоги.	*Умовна / помірний*	**НОВА (2026)**

B – бедаквілін; C – клофазимін; D – деламанід; ЛС-ТБ – лікарсько-стійкий туберкульоз; ЛЧ-ТБ – лікарсько-чутливий туберкульоз; E – етамбутол; H – ізоніазид; ВГС – вірус гепатиту С; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; Нрез-ТБ – туберкульоз, чутливий до рифампіцину та резистентний до ізоніазиду; L – лінезолід; Lfx – левофлоксацин; M – моксифлоксацин; МЛС-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; МЛС/Риф-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; P – рифапентин; Pa – претоманід; пре-ШЛС-ТБ – туберкульоз із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю; R – рифампіцин; Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз; ТБ – туберкульоз; ЛВВ – лікування з використанням відео; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я; Z – піразинамід.

Список використаної літератури для Короткого огляду

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://iris.who.int/handle/10665/380799). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://iris.who.int/handle/10665/331326).
3. WHO handbook for guideline development, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014 (https:// iris.who.int/handle/10665/145714).
4. Declaration of interests [website]. World Health Organization; 2026 (https://www.who.int/about/ethics/ declaration-of-interests).
5. WHO consolidated operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://iris.who.int/handle/10665/381095). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/352522). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Розділ 1

Лікування лікарсько-чутливого ТБ

Вступ

Протягом кількох десятиріч Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розробляє та випускає рекомендації щодо лікування (ТБ). Рекомендації ВООЗ щодо лікування людей, які страждають на лікарсько-чутливий ТБ (ЛЧ-ТБ), були викладені в *Настанові з лікування лікарсько-чутливого туберкульозу та догляду за хворими*, перегляди за 2010 та 2017 рр. *(1, 2)*. Основна увага в цих настановах приділялася 6-місячній схемі лікування, що складається з чотирьох протитуберкульозних препаратів першого ряду, а саме ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду – рекомендованих для лікування ЛЧ-ТБ. Ця схема лікування добре відома й широко застосовується в усьому світі протягом десятиліть; у разі її застосування успішного результату лікування досягають приблизно 85 % пацієнтів. Ця схема ґрунтується на фундаментальних дослідженнях лікування ТБ, проведених Британською радою з медичних досліджень у другій половині 20 сторіччя (*3*). На додаток до рекомендації щодо схеми лікування, перегляди настанови 2010 та 2017 років охоплювали низку рекомендацій стосовно методів лікування та лікарських форм, що використовуються для лікування, частоти введення терапії, особливих ситуацій та догляду за пацієнтом під час лікування. У цьому виданні узагальнений та оновлений розділ настанов щодо лікування ЛЧ-ТБ об'єднує без змін усі чинні рекомендації, засновані на доказових даних, із настанов 2010 та 2017 років. Крім того, до нього додано новий розділ, підготовлений за результатами наступного етапу розроблення настанов у 2021 році, – рекомендації щодо чотиримісячних схем лікування ЛЧ-ТБ.

Цей розділ узагальнених настанов містить рекомендації щодо лікування ЛЧ-ТБ для всіх вікових груп. Усі рекомендації щодо догляду за пацієнтами та підтримки під час лікування як ЛЧ-ТБ, так і ЛС-ТБ об'єднано в окремому розділі *«Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки»*. Рекомендації, що стосуються дітей і підлітків та також увійшли до модуля з ведення туберкульозу в дітей і підлітків (*4*), включено й до цього розділу.

Оновлення настанов щодо лікування ЛЧ-ТБ має важливе значення в контексті «Стратегії подолання туберкульозу» (*5*), яка передбачає лікування та підтримку всіх людей із ТБ.

Цілями цієї переглянутої настанови є:

- надати переглянуті рекомендації, що ґрунтуються на нових даних про лікування ЛЧ-ТБ; а також
- надати коротку інформацію про зміни, внесені в нову настанову, разом з усіма наявними та чинними рекомендаціями ВООЗ щодо лікування ЛЧ-ТБ.

Вказівки, що зазначені в цьому розділі, містять конкретні рекомендації ВООЗ щодо загального лікування, ведення, догляду та спостереження за пацієнтами з ЛЧ-ТБ. У цьому розділі наведено рекомендації, розроблені різними групами з розроблення настанов (ГРН), скликаними ВООЗ. Для узагальнення доказових даних, формулювання рекомендацій щодо політики та відповідних пояснень застосовано підхід GRADE (Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій). Рекомендації та пояснення, наведені в цьому розділі щодо лікування ЛЧ-ТБ, є результатом спільної роботи фахівців різних спеціальностей, які мають ґрунтовні знання та досвід у сфері політики громадського здоров'я, управління туберкульозними програмами, догляду за пацієнтами з ТБ та ведення таких пацієнтів, а також представників громад, яких торкнулася проблема ТБ, і людей, які перенесли туберкульоз.

Рекомендації, включені до цього документа, є складовою зведених настанов ВООЗ із ТБ й першочергово призначені для використання національними НПБТ, державними управліннями охорони здоров'я та іншими ключовими зацікавленими сторонами, що беруть участь у плануванні, впровадження та моніторингу заходів щодо програмного ведення ЛЧ-ТБ.

Ці рекомендації розроблено за результатами кількох засідань ГРН (у 2009, 2016 та 2021 роках), а згодом об'єднано в цьому розділі. Рекомендація щодо використання 4-місячних схем стало результатом засідань ГРН, що відбулися у 2021 році. Решту рекомендацій узагальнено на основі роботи ГРН, засідання яких відбулися у 2009, 2016 та 2021 роках. Їх викладено в оновленнях настанов 2010, 2017 та 2022 років, а також у документах «*Оперативні рекомендації щодо лікування туберкульозу в дітей*» (2010) (*6*) і «*Настанови для національних туберкульозних програм щодо ведення туберкульозу в дітей*» (2014) (*7*).

Структура розділу

Розділ із рекомендаціями містить п'ять основних підрозділів, присвячених лікуванню ЛЧ-ТБ. Розглянуті аспекти:

- лікування ЛЧ-ТБ із використанням 6-місячної схеми;
- лікування ЛЧ-ТБ з використанням 4-місячних схем;
- лікування ЛЧ-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) у людей, які живуть із ВІЛ;
- застосування ад'ювантних стероїдів під час лікування туберкульозного менінгіту (ТБМ) і туберкульозного перикардиту;
- схеми лікування позалегеневого ТБ у дітей і підлітків.

Кожен розділ починається з поточних рекомендацій ВООЗ щодо цього аспекту. Потім вона надає інформацію про докази, які використовують для інформування про рекомендації, узагальнює аналізи, які було проведено на основі доказів, та описує міркування щодо конкретних підгруп, для моніторингу й оцінки та реалізації. Прогалини в дослідженнях, визначені для кожного з розділів, наведено наприкінці документа. У додатках подано докладнішу інформацію про методи, групи з розроблення настанов (ГРН) (2009, 2016 та 2021 років), звіти про систематичні огляди й аналіз даних, профілі доказових даних, неопубліковані дані та плани статистичного аналізу. Кожен розділ відображає дискусії, які проводили на засіданнях ГРН. Додаткову інформацію про впровадження втручань із догляду за пацієнтами представлено у відповідному модулі зведеного операційного керівництва ВООЗ щодо лікування та догляду пацієнтів з ТБ *(8)*, який є окремим документом, розробленим для сприяння зусиллям щодо впровадження.

Коротке викладення рекомендацій ВООЗ щодо лікування чутливого ТБ

Рекомендації щодо лікування ЛС-ТБ, наведені нижче в таблиці 1.1, відтворено з попереднього видання цих настанов (у випадках, коли під час огляду не було виявлено нових доказових даних або пошук таких даних не проводився) або з узагальнених настанов ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 5. Ведення туберкульозу в дітей і підлітків.

Таблиця 1.1. Перелік рекомендацій щодо лікування ЛЧ-ТБ

A1. Лікування чутливого ТБ із використанням 6-місячної схеми	
A1.1	Новим пацієнтам з легеневим туберкульозом слід призначати схему, яка містить рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*
A1.2	За можливості, оптимальною частотою дозування для нових пацієнтів з ТБ легень є щоденне введення препарату протягом усього курсу лікування. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*

A1.3	У всіх пацієнтів із лікарсько-чутливим туберкульозом легень не рекомендується застосування дозування тричі на тиждень ані в інтенсивній, ані у фазі продовження лікування, і щоденне дозування залишається рекомендованою частотою прийому. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
A1.4	Застосування (КПФД) таблеток з фіксованою комбінацією доз рекомендовано замість окремих лікарських форм при лікуванні пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом. *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*
A1.5	У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*
A1.6a	Дітей із легеневим ТБ або туберкульозним периферичним лімфаденітом, які проживають в умовах низької поширеності ВІЛ та/або низької поширеності резистентності до ізоніазиду, а також ВІЛ-негативних дітей можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців із подальшим лікуванням за двокомпонентною схемою (HR) протягом 4 місяців у стандартних дозах. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
A1.6b	Дітей і підлітків із тяжким ураженням легень слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців, застосовуючи стандартні дози препаратів. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
A1.6c	Немовлятам віком від 0 до 3 місяців із підозрою на легеневий ТБ або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом слід невідкладно розпочати лікування за шестимісячною схемою (2HRZ(E)/4HR). Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення про коригування доз має ухвалювати лікар, який має досвід ведення дітей із туберкульозом. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*
A2. Лікування лікарсько-чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем	
A2.1	Люди віком 12 років і старше з чутливим ТБ легень можуть отримувати 4-місячну схему із застосуванням ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду (2HPMZ/ 2HPM). *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
A2.2	У дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф-ТБ) треба використовувати 4 схему лікування (2HRZ(E)/2HR). *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
A3. Лікування чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) у людей, які живуть із ВІЛ.	
A3.1	Пацієнтам із туберкульозом, які живуть з ВІЛ, слід призначати таку ж тривалість щоденного лікування ТБ, як і ВІЛ-негативним пацієнтам з ТБ. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*
A3.2	У людей, які живуть із ВІЛ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4. *Дорослі та підлітки (сильна рекомендація, низький або середній рівень достовірності доказів); діти та немовлята (сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів).*

А4. Застосування ад'ювантних стероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту	
А4.1	У пацієнтів з туберкульозним менінгітом слід застосовувати початкову допоміжну терапію кортикостероїдами – дексаметазоном або преднізолоном – зі зниженням дози протягом 6–8 тижнів. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
А4.2	У пацієнтів із туберкульозним перикардитом може бути застосована початкова допоміжна терапія кортикостероїдами. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
А5. Схеми лікування позалегеневого туберкульозу у дітей та підлітків	
А5.1	Дітей із підозрою на туберкульозний менінгіт або остеоартикулярний туберкульоз чи з підтвердженим діагнозом одного з цих захворювань слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 10 місяців. Загальна тривалість лікування має становити 12 місяців. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*
А5.2	У дітей і підлітків із бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим туберкульозним менінгітом (за відсутності підозри на туберкульоз із МЛС/Риф-ТБ чи доказів його наявності) можна застосовувати шестимісячну інтенсивну схему лікування (6HRZEto) як альтернативу дванадцятимісячній схемі (2HRZE/10HR). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

АРТ – антиретровірусна терапія; E – етамбутол; Eto – етіонамід; КПФД – комбіновані препарати з фіксованим дозуванням; H – ізоніазид; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; M – моксифлоксацин; МЛС/Риф-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; P – рифапентин; R – рифампіцин; ТБ – туберкульоз; Z – піразинамід.

Рекомендації

A1. Лікування чутливого ТБ із використанням 6-місячної схеми

Рекомендація A1.1

№	Рекомендація
A1.1	Новим пацієнтам з легеневим туберкульозом слід призначати схему, яка містить рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*

Примітки

- Рекомендація також стосується позалегеневого ТБ, за винятком ТБ центральної нервової системи, кісток або суглобів, для яких певні групи експертів пропонують тривалішу терапію.
- ВООЗ рекомендує, щоб національні програми з боротьби з ТБ (НПБТ) забезпечували нагляд і підтримку для всіх хворих на ТБ, щоб забезпечити завершення повного курсу терапії.
- ВООЗ рекомендує проводити дослідження (або спостереження) щодо лікарської стійкості для моніторингу впливу програми лікування та для розробки стандартних схем.

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана чинною в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у Додатку 1). Рекомендація копіюється без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та доказові дані

Систематичний огляд та метааналіз охоплювати 21 472 учасників у 312 групах 57 рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ), проведених у різних регіонах світу з 1965 року *(9)*. У трьох із 57 випробувань пацієнти були випадковим чином розподілені або в групу 2-місячного лікування рифампіцином, або в групу 6-місячного лікування рифампіцином; показники невдачі лікування, рецидивів і набутої лікарської стійкості порівнювалися прямо у двох групах дослідження. У багатофакторному регресійному аналізі кожна група з 57 випробувань розглядалася як окрема когорта, а результати були скориговані з урахуванням потенційно втручальних чинників пацієнта та лікування.

Три дослідження з прямим порівнянням показали, що ризик розвитку рецидиву після 6-місячного лікування рифампіцином був значуще нижчим, ніж після 2-місячного лікування рифампіцином. Якщо країна перейде з 2-місячної на 6-місячну схему лікування рифампіцином, за підрахунками, вигода становитиме, 112 запобіжених рецидивів на 1000 хворих на ТБ.

Регресійний аналіз показує, що перехід на 6-місячну схему значно знизить частоту невдачі лікування та набутої лікарської стійкості, на додаток до частоти рецидивів.[1] Цей аналіз показав, що схеми з 5-7-місячним курсом рифампіцину мають у 0,43 раза більшу частоту невдачі лікування та в 0,32 раза більшу частоту рецидивів, ніж схеми з 1-2-місячним курсом рифампіцину. Серед осіб з невдачею лікування або рецидивом у разі застосування схем із 5-7-місячним курсом рифампіцину частота набутої лікарської стійкості у 0,28 раза вище, ніж у разі застосування схем із 1-2-місячним курсом рифампіцину.

Пацієнти зі стійкістю до ізоніазиду отримають значні переваги, якщо 2-місячну схему лікування рифампіцину буде замінено 6-місячною схемою. Серед пацієнтів із монорезистентністю до ізоніазиду на початку лікування у 38% виник рецидив після лікування 2-місячними схемами рифампіцину, що значно вище, ніж частота рецидивів у 5,5% після лікування 6-місячними схемами рифампіцину. Отже, перехід на 6-місячну схему рифампіцину запобігає 325 випадкам рецидиву на 1000 пацієнтів зі стійкістю до ізоніазиду, які розпочали лікування.

Навіть серед пацієнтів з панчутливим ТБ частка рецидивів після 2-місячної схеми лікування рифампіцином становила 8,2%, що значно вище, ніж 3,1% після 6-місячної схеми лікування рифампіцином.

Коли перший курс терапії розглядався разом з повторним лікуванням в пацієнтів з невдачею лікуванням або рецидивом, було підраховано, що 6-місячна схема рифампіцину запобігає 3–12 випадкам смерті на 1000 хворих на ТБ в порівнянні з 2-місячним схемами рифампіцину в 7 країнах в модулюванні з діапазоном лікарської стійкості серед нових пацієнтів. Крім того, можна запобігти 0,6-4,4 випадку невдачі лікування й рецидивів у пацієнтів з медикаментозною стійкістю, відмінною від МЛС-ТБ, в розрахунку на 1000 хворих на ТБ, але виникне додатково 0,6-1,3 випадку МЛС-ТБ.

Регресійний аналіз виявив зниження загальної частоти набутої лікарської стійкості серед пацієнтів, у яких була невдалою 6-місячна схема лікування рифампіцином або розвинулися рецидиви після неї; проте картина набутої лікарської стійкості відрізнялася від такої у пацієнтів, які отримували 2-місячну схему лікування рифампіцином. Ризик набуття лікарської стійкості, відмінної від МЛС-ТБ, вищий за 2-місячної схеми лікування рифампіцином, але ризик набуття МЛС-ТБ вищий за 6-місячної схеми лікування рифампіцином. Серед осіб, у яких була невдача лікування, частка МЛС-ТБ прогнозується на рівні 4–56% після початкового лікування 2-місячною схемою рифампіцину та 50–94% після початкового лікування 6-місячною схемою рифампіцину

Міркування щодо підгруп

Взаємодія рифампіцину з антиретровірусною терапією (АРТ) викликає занепокоєння. Перехід на 6-місячну схему лікування рифампіцином означає, що ці взаємодії між лікарськими засобами треба враховувати протягом 6 місяців, а не тільки протягом перших 2 місяців терапії. Проте 6-місячна схема лікування рифампіцином має помітні переваги для людей, які живуть із ВІЛ, а взаємодії між лікарськими засобами можна контролювати *(10)*.

Рекомендації щодо впровадження

Щоб звести до мінімуму захворюваність на МЛС-ТБ, дуже важливо, щоб національні програми з боротьби з ТБ забезпечували належний нагляд за прийомом рифампіцину. Здійснення нагляду за прийомом препарату пацієнтами під час 4-місячної фази продовження потребуватиме додаткових ресурсів у тих регіонах, де препарати під час фази продовження приймалися пацієнтами самостійно – це інвестиції, які можуть бути компенсовані економією коштів від розвитку рецидивів (і, отже, повторного призначення лікування). У 2008 році 23 країни (зокрема чотири країни з високим тягарем ТБ) продовжували використовувати 2-місячну схему лікування рифампіцином для нових пацієнтів. У цих країнах у 2007 році було зареєстровано 706 905 нових випадків, або 13% від загальної кількості зареєстрованих нових випадків ТБ цього року.

[1] У цих трьох рандомізованих контрольованих випробуваннях різниця у частоті невдачі лікування та набутої лікарської стійкості не була статистично значущою.

Рекомендація A1.2

№	Рекомендація
A1.2	За можливості, оптимальною частотою дозування для нових пацієнтів з ТБ легень є щоденне введення препарату протягом усього курсу лікування. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана чинною в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у Додатку 1). Рекомендація копіюється без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та доказові дані

Систематичний огляд та метааналіз охоплювати 21 472 учасників у 312 групах 57 РКВ, проведених у різних регіонах світу з 1965 року *(9)*. У багатофакторному регресійному аналізі кожна група з 57 РКВ розглядалася як окрема когорта, а результати були скориговані з урахуванням потенційно втручальних чинників пацієнта та лікування. Тільки в одному дослідженні за участю 223 пацієнтів було оцінено схему, що містить рифампіцин, яка була призначена двічі на тиждень протягом усієї терапії; це дослідження не було включено до метааналізу.

Не було виявлено значущого збільшення частоти невдачі лікування, рецидивів або набутої лікарської стійкості, коли щоденне дозування протягом усієї терапії порівнювали з подальшими уривчастими схемами в нових хворих на ТБ загалом, а саме: щодня, потім тричі на тиждень; щодня, потім двічі на тиждень; або тричі на тиждень протягом усієї терапії.

Однак регресійний аналіз показав, що в пацієнтів, які отримували лікування тричі на тиждень протягом усієї терапії, частота набутої лікарської стійкості була в 3,3 раза вищою, ніж у пацієнтів, які отримували щоденне лікування протягом усього лікування.

Метааналіз не виявив відмінностей у частоті невдачі лікування, рецидивів або набутої лікарської стійкості в панчутливих нових пацієнтів, які отримували лікування за цими схемами дозування. Проте використання інтенсивної фази тричі на тиждень у пацієнтів з резистентністю до ізоніазиду, яка існувала до початку лікування, було пов'язано в іншому метааналізі зі значуще вищим ризиком невдачі лікування та набутої медикаментозної резистентності *(11)*.

Рекомендації щодо впровадження

Якщо признається в стаціонарі, щоденне лікування лягає більшим тягарем на програми з боротьби з ТБ та пацієнтів, ніж уривчаста терапія. Уривчасті схеми потребують сильніших програм з якіснішим наглядам за пацієнтами, але всі схеми повинні надаватися з повним наглядом та підтримкою пацієнта.

Дослідження уподобань пацієнтів щодо схем дозування систематично не розглядалися. Не вважається, що вища доза ізоніазиду, яка використовується в уривчастій терапії, призводить до підвищеної частоти побічних реакцій. Доза рифампіцину не змінювалася в разі використання уривчастої терапії.

У міжнародному багатоцентровому рандомізованому випробуванні (Union Study A) Jindani, Nunn & Enarson виявили, що дозування препарату тричі на тиждень призводить до значного зниження показників конверсії посіву за 2 місяці *(12)*. Під час розробки рекомендацій цей показник був оцінений ГРН (2009) як важливий, але не критичний для ухвалення рішень, і був частиною систематичного огляду доказів.

Для нових пацієнтів без ВІЛ-інфекції докази з високою вірогідністю продемонстрували відсутність суттєвої різниці між схемами, які призначалися щодня протягом усього лікування; щодня, а потім із перервами під час фази продовження лікування або тричі на тиждень протягом усього лікування.

Щоденне дозування оптимальне, тому що воно, ймовірно, забезпечує найкращу прихильність до лікування в програмних умовах. Хоча визначення терміну різниться в різних країнах, вважається, що «щоденне дозування» означає щонайменше п'ять разів на тиждень. Крім того, метааналізи показали перевагу щоденної (в порівнянні з прийомом тричі на тиждень) терапії під час інтенсивної фази для пацієнтів зі стійкістю до ізоніазиду, які існувала до початку лікування, й для запобігання набутій лікарській стійкості в пацієнтів загалом.

Рекомендація A1.3

№	Рекомендація
A1.3	У всіх пацієнтів із лікарсько-чутливим туберкульозом легень не рекомендується застосування дозування тричі на тиждень ані в інтенсивній, ані у фазі продовження лікування, і щоденне дозування залишається рекомендованою частотою прийому. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році, а потім переглянута в настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у Додатку 1). Вона скопійована без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та доказові дані

Використання уривчастого дозування протитуберкульозних препаратів було впроваджено в деяких географічних регіонах, щоб покращити прихильність до лікування та знизити навантаження на систему охорони здоров'я, що виникає через щоденний нагляд за прийомом препаратів. Однак було незрозуміло, як це уривчасте дозування може вплинути на результати лікування. На додаток до доказових даних систематичного огляду 2009 року, присвяченого схемам лікування з уривчастим режимом дозування (*9*), у 2016 році цей систематичний огляд було оновлено з урахуванням найновіших рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) (*13–18*).

Докази показали, що коли дозування тричі на тиждень протягом усієї терапії порівнювали зі щоденним дозуванням протягом терапії, то в пацієнтів, які отримували дозу тричі на тиждень, був вищий ризик невдачі лікування, рецидивів захворювання та набутої лікарської стійкості як в разі лікарсько-чутливого ТБ, так і коли був невідомий статус медикаментозної чутливості до штамів. Отже, дозування тричі на тиждень під час інтенсивної фази не потрібно застосовувати ніколи.

Аналогічно, під час порівняння дозування тричі на тиждень тільки під час фази продовження лікування з щоденним дозуванням протягом усієї фази лікування частота невдачі лікування та рецидивів була вищою в пацієнтів, які під час фази продовження лікування отримували лікування тричі на тиждень. Водночас показники набутої лікарської стійкості не відрізнялися. Якщо під час фази продовження лікування використовується дозування тричі на тиждень, важливо переконатися, що пацієнти не пропускають жодної дози препаратів і що надається підтримка лікування.

У цьому систематичному огляді літератури також розглядалося використання дозування двічі на тиждень лише під час фази продовження. Застосування під час фази продовження лише дозування двічі на тиждень давало вищі показники невдачі лікування, рецидивів захворювання і лікарської стійкості, ніж застосування під час фази продовження лише дозування тричі на тиждень. Як наслідок, дозування двічі на тиждень ніколи не повинно використовуватися на жодному етапі протитуберкульозної терапії.

Прихильність до лікування не розглядалася належно в розглянутих дослідженнях як окремий показник. Однак у більшості досліджень, включених до систематичного огляду, за уривчастого дозування використовувалася підтримка лікування, у той час як використання підтримки лікування в разі щоденного дозування було варіабельним.

ГРН (2016) також визнала, що уривчасте дозування негативно позначиться на рівності пацієнтів в питаннях охорони здоров'я, оскільки, якщо використовується уривчасте дозування, вразливіші групи населення отримують найгірше лікування. Це пов'язано з тим, що в таких ситуаціях люди, які живуть в умовах обмеженіших ресурсів,

наражаються на більший ризик пропустити прийом дози препаратів не тільки через те, що їм важко дістатися до закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), але й через ризик нестачі препаратів у ЗОЗ. Крім того, пацієнти з коінфекцією ВІЛ або іншими супутніми захворюваннями можуть погано засвоювати протитуберкульозні препарати й, отже, організм отримуватиме меншу кількість препаратів, ніж приймається внутрішньо. Щоб протитуберкульозні препарати можна було використовувати як частину схеми лікування, в разі уривчастого дозування тричі на тиждень під час фази продовження не можна пропускати дози, оскільки частота несприятливих результатів може зрости. Отже, групи населення, які є вразливішими, схильні до ризику пропуску доз препаратів або поганого засвоєння доз, а уривчасте дозування ставить їх у ситуацію, коли існує підвищений ризик несприятливих результатів.

Уривчасте дозування може також створити проблеми на національному та міжнародному рівнях, спричиняючи потребу виробництва різних препаратів й різних видів упаковки та скорочення запасів лікарських засобів, що призводить до підвищення ризику нестачі протитуберкульозних препаратів.

Враховуючи результати цього огляду, всім країнам рекомендується використовувати виключно щоденне дозування як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування. Попри те що було проведено два окремі оцінювання доказів про дозування тричі на тиждень під час інтенсивної фази та фази продовження, обидві сформульовані рекомендації були умовними, а вірогідність доказів була дуже низькою. Була сформульована об'єднана рекомендація як для інтенсивної фази, так і фази продовження, щоб зробити її зручнішою для використання кінцевими користувачами.

Міркування щодо підгруп

Ця рекомендація однакова для ВІЛ-негативних людей і для людей, які живуть із ВІЛ.

Дані, використані в цьому огляді, стосувалися тільки пацієнтів з чутливим ТБ легень, які не мали пом'якшувальних обставин, таких як побічні реакції, що могли потребувати зміни схеми дозування.

Дітей у цьому огляді окремо не розглядали. Однак немає біологічно правдоподібної причини, через яку ця рекомендація не може застосовуватися й до дітей. Усім дітям рекомендується щоденна дозування протитуберкульозних препаратів як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування.

Рекомендації щодо впровадження

Нових міркувань щодо впровадження немає, оскільки рекомендоване щоденне лікування вже широко застосовується. Однак уривчасте дозування все ще використовується в деяких країнах. У таких виняткових випадках впровадження цієї рекомендації із використання виключно щоденного дозування як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження лікування, ймовірно, матиме наслідки для закупівлі лікарських засобів, навчання лікарів-практики, зміни усталеної практики програм з боротьби з ТБ та підтримки пацієнтів.

Рекомендація A1.4

№	Рекомендація
A1.4	Застосування таблеток з фіксованою комбінацією доз рекомендовано замість окремих лікарських форм при лікуванні пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом. *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у Додатку 1). Вона скопійована без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2017 рік.

Обґрунтування та доказові дані

Докази, що (2016) були надані ГРН, ґрунтувалися на систематичному огляді рандомізованих контрольованих випробувань, проведеному Albanna et al. *(19)* а в нещодавньому Кокранівському огляді *(20)*. Ці докази показали, що комбінації з фіксованою дозою (КПФД) у формі таблеток не поступаються й так само ефективні як окремі лікарські форми з погляду невдачі лікування, смерті, прихильності до лікування та побічних реакцій. Під час лікування за допомогою КПФД було відзначене невелике збільшення 2-місячної конверсії посіву; однак до кінця лікування не було відмінностей у показниках конверсії посіву. Задоволеність пацієнтів була вищою серед осіб, які отримували КПФД. Дещо вища частота рецидивів захворювання та набутої лікарської стійкості серед пацієнтів, які отримували КПФД, в порівнянні з пацієнтами, які отримували окремі лікарські форми, не була статистично значущою.

Задоволеність пацієнтів лікуванням КПФД вважалася найважливішим чинником під час ухвалення рішення щодо цієї рекомендації.

Дослідження, використані в цих оглядах, не оцінювали біодоступность препаратів КПФД, але попередні дослідження не вказували на те, що використовувані препарати КПФД мають значущі проблеми з біодоступністю *(19)*. Оскільки фармакокінетичні дослідження цих препаратів КПФД не проводилися, біодоступність препаратів КПФД у порівнянні з окремими лікарськими формами залишається важливим чинником, що вказує на необхідність закупівлі КПФД з підтвердженою біодоступністю *(21-23)*. Ця царина потребує подальших досліджень.

КПФД можуть забезпечити переваги національним програмам з боротьби з ТБ, полегшуючи замовлення лікарських засобів, спрощуючи керування ланцюжками постачання, зменшуючи кількість випадків нестачі препаратів і полегшуючи їх доставлення й підготовку рецептів. КПФД також можуть бути корисними – особливо в умовах великої кількості хворих на ТБ та обмеженої кількості працівників охорони здоров'я – завдяки зниженню потреби в додатковому медичному персоналі та навчанні прийомам дозування та видачі препаратів, а також сприяючи зменшенню кількості таблеток, що приймаються, для пацієнтів. Проте національним програмам з боротьби з ТБ рекомендується мати певну кількість окремих лікарських форм для певних ситуацій лікування. Для національних програм з боротьби з ТБ корисно мати окремі лікарські форми для використання в складі схем лікування МЛС-ТБ, що включають деякі препарати першого ряду (наприклад, піразинамід, ЕМВ, високі дози ізоніазиду), для проведення профілактичної терапії, а також для застосування у випадках побічні реакції на протитуберкульозні препарати, коли препарати треба вводити у вигляді окремих лікарських форм.

Група ГРН визнала, що вища задоволеність пацієнтів є перевагою КПФД в порівнянні з окремими лікарськими формами.

Міркування щодо підгруп

Зменшення кількості таблеток, що приймаються, в результаті використання КПФД, може бути особливо корисним для пацієнтів з супутніми захворюваннями (зокрема, ВІЛ-інфекцією) та дітей (у яких можуть виникнути складнощі з проковтуванням великої кількості препаратів).

Пацієнтам з деякими специфічними захворюваннями (наприклад, непереносимістю певних протитуберкульозних препаратів, порушенням функції печінки або нирок), ймовірно, потрібна індивідуальна корекція дози препарату, що можливо лише в разі використання окремих лікарських форм.

Рекомендації щодо впровадження

Конкретних міркувань щодо впровадження немає, оскільки використання препаратів КПФД вже поширене.

Рекомендація A1.5

№	Рекомендація
A1.5	У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана чинною в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у Додатку 1). Вона скопійована без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та доказові дані

Систематичний огляд літератури виявив лише одне релевантне дослідження (результати якого було опубліковано у 2012 р.). У ході проведеного в Бангладеш дослідження (що тривало на момент проведення огляду) 6-місячної схеми, що містить рифампіцин, 3775 нових пацієнтів з позитивним результатом мікроскопії мазка, які залишалися позитивними за 2 місяці після початку лікування, були рандомізовані або в 1-місячну групу продовження лікування (продовження інтенсивної фази на 1 місяць) або в групу без продовження лікування *(24)*

Попередні результати за 1 рік подальшого спостереження показали, що серед пацієнтів у групі продовження лікування протягом 1 місяця частота рецидивів була значно нижчою (відносний ризик 0,37, 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,21, 0,66), ніж серед пацієнтів у групі без подовження. Найменше зниження частоти невдачі лікування в 1-місячній групі подовження не було статистично значущим. Враховуючи попередній характер результатів та пасивне подальше спостереження за пацієнтами, вірогідність доказів, отриманих у дослідженні в Бангладеш, була оцінена як помірна.

Це дослідження в Бангладеш прогнозує, що на 1000 хворих на ТБ з ризиком розвитку рецидиву в 7% продовження лікування для 183 пацієнтів з позитивним результатом мікроскопії мазка за 2 місяці після початку лікування запобіжить 16 випадкам рецидивів з очікуваних 70. Однак для досягнення цього 23% зниження частоти рецидивів рецидив буде помилково передбачений у 158 пацієнтів на 1000 хворих на ТБ; отже, їх лікування буде продовжено невиправдано.

Попри те що продовження прийому рифампіцину на період понад 6 місяців знижує ризик розвитку рецидиву, недостатньо доказів, щоб визначити, які пацієнти матимуть найбільшу користь. Історично склалося так, що коли схема для нових хворих включала лише 2 місяці прийому рифампіцину, то продовження інтенсивної фази означало додатковий місяць лікування рифампіцином під наглядом. Цей додатковий місяць нині менш важливий, оскільки поточна рекомендована схема становить 6 місяців контрольованого прийому рифампіцину. З урахуванням цих міркувань, а також попередніх результатів одного дослідження із помірним рівнем вірогідності доказів, яке показало лише скромну користь, було надано умовну рекомендацію не продовжувати лікування на підставі позитивного результату мікроскопії мазка за 2 місяці після початку лікування.

Рекомендації A1.6a–A1.6c

Джерело рекомендації

Ці три рекомендації було включено до публікації 2010 року «*Оперативні рекомендації: лікування туберкульозу в дітей*» (*6*) та публікації 2014 року «*Настанови для національних туберкульозних програм щодо ведення туберкульозу в дітей*», друге видання (*7*). У консолідованих настановах 2022 року щодо ведення туберкульозу в дітей і підлітків (*4*) ці рекомендації визнано чинними (див. узагальнення рекомендацій у Додатку 1). Ці рекомендації без змін перенесено до цього консолідованого документа; їх наведено в тому самому формулюванні, що й у Додатку 2 (додаткова таблиця) до настанов 2022 року.

Рекомендації A1.6a та A1.6b

№	Рекомендація
A1.6a	Дітей із легеневим ТБ або туберкульозним периферичним лімфаденітом, які проживають в умовах низької поширеності ВІЛ та/або низької поширеності резистентності до ізоніазиду, а також ВІЛ-негативних дітей можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців із подальшим лікуванням за двокомпонентною схемою (HR) протягом 4 місяців у стандартних дозах. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
A1.6b	Дітей і підлітків із тяжким ураженням легень слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців, застосовуючи стандартні дози препаратів. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*

Обґрунтування та доказові дані: рекомендації A1.6a та A1.6b

У публікації 2010 року «*Оперативні рекомендації: лікування туберкульозу в дітей*» (*6*) було сформульовано рекомендацію щодо вибору між трикомпонентною та чотирикомпонентною схемами лікування дітей із легеневим ТБ або туберкульозним периферичним лімфаденітом у фазі інтенсивного лікування. Відповідно, цю рекомендацію збережено як усталену політику ВООЗ із незмінними початковими оцінками сили рекомендації та рівня достовірності доказів.

Рекомендація A1.6c

№	Рекомендація
A1.6c	Немовлятам віком від 0 до 3 місяців із підозрою на легеневий ТБ або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом слід невідкладно розпочати лікування за шестимісячною схемою (2HRZ(E)/4HR). Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення про коригування доз має ухвалювати лікар, який має досвід ведення дітей із туберкульозом. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*

Обґрунтування та доказові дані

Під час лікування може виникнути потреба в коригуванні доз з урахуванням віку та потенційної токсичності лікарських засобів у дітей раннього грудного віку. Рішення про коригування доз має приймати клініцист, який має досвід ведення дітей із ТБ.

Група експертів відзначила, що систематичних клінічних даних щодо лікування ТБ у цій віковій групі та його результатів дуже мало, і взяла до уваги такі чинники:

- важливість лікування ТБ у немовлят як серйозного інфекційного захворювання, що в цій віковій групі супроводжується високими показниками захворюваності та смертності;
- важливість якнайшвидшого початку ефективного лікування за відповідною схемою, щойно виникає підозра на ТБ;
- потребу в спрощених інструкціях щодо лікування для програм, які працюють із такими дітьми.

A2. Лікування лікарсько-чутливого ТБ із використанням 4-місячних схем

Рекомендація A2.1

№	Рекомендація
A2.1	Особи віком від 12 років і старше з легеневим туберкульозом з чутливістю до препаратів (ЛЧ-ТБ) можуть отримувати 4-місячну схему лікування, що включає ізоніазид, рифапентин, моксифлоксацин і піразинамід. [2] *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була розроблена відповідно до вказівок ГРН, засідання якої було скликане у квітні 2021 року для огляду даних рандомізованого контрольованого випробування, в якому оцінювалася безпека та ефективність 4-місячних схем лікування ЛЧ-ТБ.

Обґрунтування та доказові дані

З 2010 року у настановах ВООЗ рекомендується лікувати хворих на Ч-ТБ 6-місячною схемою, що складається з чотирьох протитуберкульозних препаратів першого ряду – ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та піразинаміду, де рифампіцин використовується протягом 6 місяців (2HRZE/4HR) *(2)*. Ця схема ґрунтується на фундаментальних дослідженнях лікування ТБ, проведених Британською радою медичних досліджень у 1980-х роках *(3)*, і набула широкого поширення у всьому світі. У разі її застосування успішний результат лікування мають приблизно 85% пацієнтів *(25).* Попри її звичність, безпеку та ефективність, багато пацієнтів вважають 6-місячну схему складною для завершення через її тривалість. Насправді тривалі схеми лікування є серйозними проблемами як для пацієнтів, так і для програмного ведення ТБ у всьому світі.

З часу винайдення протитуберкульозних препаратів першого ряду та схем лікування почався пошук коротших та ефективніших методів лікування ТБ-хвороби. Для цього проводитися різні клінічні випробування та інші дослідження, спрямовані на оцінювання того, чи можна скоротити лікування, щоб воно водночас залишалося високоефективним. Три випробування фази III (тобто REMoxTB, OFLOTUB, RIFAQUIN) не продемонстрували не меншої ефективності коротших схем лікування ЛЧ-ТБ *(13, 14, 26).* У нещодавньому випробуванні фази III (дослідження TBTC 31/ACTG A5349 або S31/A5349, що надалі іменоване «Дослідження 31») було оцінено безпека та ефективність двох 4-місячних схем лікування ЛЧ-ТБ *(27).* Дослідження 31 було першим та єдиним випробуванням фази III, яке продемонструвало не меншу ефективність 4-місячної схеми лікування ЛЧ-ТБ в порівнянні зі стандартом лікуванням. Спеціальний Кокранівський огляд *(28)* за 2019 рік та пошук наукової літератури за період 2019-2021 рр., проведений до засідання ГРН (2021), не виявив жодних досліджень, окрім Дослідження 31; тому це було єдине випробування, докази якого були надані ГРН для розгляду.

Дослідження 31 являло собою міжнародне, багатоцентрове, рандомізоване, відкрите, контрольоване, тригрупове дослідження не меншої ефективності серед підлітків і дорослих (віком 12 років і старше) з ТБ легень із позитивним мазком[3] і позитивним результатом посіву *[27].* Учасники дослідження були набрані в 13 країнах. Завдання дослідження полягали в оцінюванні ефективності: 1) схеми, що містить рифапентин, для визначення того, чи дозволяє єдина заміна рифапентину на рифампіцин скоротити тривалість лікування лікарсько-чутливого ТБ легень до чотирьох місяців; та 2) схеми, що містить рифапентин, в якій замінено моксифлоксацин на етамбутолом і продовжено моксифлоксацин протягом усього лікування, щоб визначити, чи можна скоротити тривалість лікування в порівнянні з рекомендованою сьогодні 6-місячною схемою з використанням межі не меншої ефективності 6,6 відсоткових пунктів *(27).*

[2] Два місяці ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду, потім два місяці ізоніазиду, рифапентину та моксифлоксацину

[3] Позитивний – результат мікроскопії мазка на кислотостійкі бацили або позитивний результат – мазка на *M. tuberculosis* за результатами тестування GeneXpert MTB/RIF® (Xpert, Cepheid Inc., Саннівейл, Каліфорнія) з напівкількісним результатом «помірний» або «високий».

Група рифапентин-моксифлоксацин була єдиною групою, яка продемонструвала не меншу ефективність у порівнянні зі стандартом лікуванням (рекомендована ВООЗ схема шестимісячного лікування рифампіцином, ізоніазидом, піразинамідом та етамбутолом), й, отже, ця схема була розглянута ГРН. Ця схема складалася з восьми тижнів щоденного прийому ізоніазиду (H), рифапентину (P), моксифлоксацину
(M) та піразинаміду (Z), за якими йшли дев'ять тижнів щоденного прийому ізоніазиду, рифапентину та моксифлоксацину (2PHZM/2). Використана доза рифапентину становила 1 200 мг/добу. Первинною кінцевою точкою ефективності Дослідження 31 була виживаність без ознак захворювання на ТБ за 12 місяців після рандомізації, в той час як первинною кінцевою точкою безпеки була частка учасників з побічними реакціями 3-го або вищого ступеня під час лікування досліджуваним препаратом.

У ході дослідження 2516 пацієнтів з 34 дослідницьких центрів (в Бразилії, Китаї, Гаїті, Індії, Кенії, Малаві, Перу, ПАР, Таїланді, Уганді, Сполучені Штати Америки (США), В'єтнамі та Зімбабве) були випадковим чином розподілені в групи лікування. Вибірка учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям[4], охоплювала 791 пацієнта з ТБ у групі рифапентину та моксифлоксацину та 768 пацієнтів у групі стандарту лікування. ГРН прийняла показники, використані в Дослідженні 31, для аналізу, використовуючи вибірку учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям, як визначено дослідженням, щоб звести до мінімуму систематичну помилку, й використовуючи вибірку для аналізу безпеки (як визначено протоколом дослідження) для огляду смертності від усіх причин і побічних реакцій. Частка вилікуваних пацієнтів[5] була подібною в обидвох групах (84,5% у групі рифапентину-моксифлоксацину в порівнянні з 85,4% у групі стандарту лікування, відносний ризик (ВР) 0,99, 95% ДІ: 0,95-1,03). Показник утримання в лікуванні було високим для обидвох груп, а саме: 99,7% для групи рифапентину-моксифлоксацину та 99,0% для групи стандарту лікування (ВР: 1,01, 95% ДІ: 1,00-1,02). Смертність від усіх причин, зареєстрована протягом 14 днів після закінчення лікування, становила 0,4% пацієнтів у групі рифапентину-моксифлоксацину в порівнянні з 0,8% у групі стандарту лікування (ВР 0,42, 95% ДІ: 0,11-1,61); побічні реакції 3-го або вищого були відзначені у 18,8% учасників у групі рифапентину-моксифлоксацину в порівнянні з 19,3% у групі стандарту лікування (ВР 0,97, 95% ДІ: 0,76-1,24). Статистично значущих відмінностей у частці вилікуваних пацієнтів за результатами порівняння групи рифапентин-моксифлоксацину з групою стандарту лікування для всіх чотирьох проаналізованих підгруп (осіб, що живуть з ВІЛ-інфекцією; осіб із запущеним захворюванням, залежно від ступеня на рентгенограмі органів грудної клітки, осіб з цукровим діабетом та в осіб із низькою масою тіла (менш ніж 17,9 кг/м3). Відмінностей у смертності від усіх причин та побічних реакціях під час лікування було мало або взагалі не було – у групі рифапентину-моксифлоксацин було відзначено невелике збільшення показника утримання в лікування (ВР 1,01, 95% ДІ: 1–1.02), а докази набуття лікарської стійкості були невизначеними.

ГРН дійшла висновку, що переваги коротшої 4-місячної схеми, яка так само ефективна як і 6-місячна схема, що рекомендується зараз, виправдовують введення коротшої схеми як варіанту лікування пацієнтів з ЛЧ-ТБ.

Було обговорено деякі супутні питання, внаслідок яких було винесено умовну, а не сильну рекомендацію. До них належали:

Ресурси: Витрати, пов'язані з використанням цього схеми, нині високі, й необхідні подальші дослідження наслідків для ресурсів (наприклад, економія для пацієнтів та системи охорони здоров'я) та економічної ефективності 4-місячної схеми. Загалом 90% вартості препаратів для схеми 2HPMZ/2HPM посідає рифапентиновий компонент.

Рівність: Члени ГРН порушили питання короткострокової та довгострокової рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. ГРН вважає, що в короткостроковій перспективі такі проблеми, як доступ до рифапентину, вартість рифапентину та збільшення кількості таблеток, що приймаються (через відсутність комбінованих препаратів з фіксованою дозою для 4-місячної схеми й той факт, що рифапентин застосовувався в дозі 1 200 мг) може зменшити рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Проте у більш довгостроковій перспективі, в міру зниження витрат і розширення доступу до рифапентину (включно з таблетками по 300 мг), коротша схема

---

[4] Вибірка учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям, не охоплює осіб із резистентністю до препаратів, що використовуються для лікування; осіб, які не мали вихідного позитивного результату посіву ТБ, й інших, які не відповідали критеріям участі у випробуванні. Використання вибірки учасників, які відповідали мікробіологічним критеріям, зводить до мінімуму можливість недооцінки ефекту рифапентин-моксифлоксацину з урахуванням дизайну дослідження не меншої ефективності.

[5] У Дослідженні 31 показник, що називається результатом «вилікуваний» або «сприятливий», був обраний, оскільки ГРН визначила його пріоритет. Визначення сприятливого результату докладно описано в протоколі Дослідження 31 та таблицях «Прийняття рішень на основі доказів» для цього огляду ГРН.

вважається такою, що забезпечує більшу рівність у питаннях охорони здоров'я для пацієнтів, які матимуть коротший період контакту із системою охорони здоров'я, потенційно менші витрати, пов'язані з лікуванням ТБ, й зможуть повернутися на роботу раніше.

Прийнятність та доцільність: Хоча пацієнти та медичні працівники можуть віддати перевагу коротшій схемі лікування, члени ГРН були стурбовані кількістю таблеток у порівнянні зі стандартною 6-місячною схемою та потенційною необхідністю ТМЧ до фторхінолонів у деяких регіонах з високою фоновою поширеністю стійкості до фторхінолонів.

Міркування щодо підгруп

Щоб отримати інформацію для обговорень ГРН, аналізи підгруп були проведені для чотирьох груп пацієнтів. Аналізи підгруп, представлені ГРН, охоплювали людей, які живуть з ВІЛ, осіб з цукровим діабетом, осіб із недостатньою вагою (індекс маси тіла < 17,9 кг/м^2) та осіб із запущеним захворюванням (використовуючи граничне значення >50% ураженої ділянки легені) на рентгенограмі органів грудної клітки. Одержані різниці ризиків для цих підгруп не показали статистично значущих відмінностей під час порівняння короткої схеми з поточним стандартом лікування; однак у деяких підгрупах загальні значення були низькими як у групі втручання, так і в контрольній групі (особи, які живуть з ВІЛ, й хворі на цукровий діабет).

Додаткові фармакокінетичні аналізи, які проводяться дослідниками, будуть опубліковані в майбутньому й можуть надати докладнішу інформацію про вплив лікарських засобів у цих групах. Інші аналізи підгруп, які були частиною дослідження, охоплювати аналізи за віковою групою, статтю, наявністю каверн на рентгенограмі органів грудної клітки, розміром каверн, ступенем мазка мокротиння за ВООЗ, анамнезом куріння, значенням тестування Xpert Ct та часом до позитивного результату (чДПР) рідкого культурального середовища в Індикаторній пробірці для росту мікобактерій (MGIT) (днів).

Підгрупи, включені до рекомендації

Група ГРН припустила, що коротша схема можна використовувати в підгрупах, для яких були наявні докази для огляду (люди, які живуть з ВІЛ-інфекцією, особи з цукровим діабетом, особи з недостатньою вагою та особи із запущеним захворюванням). Проте члени ГРН також наголосили, що бажано провести додаткові дослідження щодо використання коротшої схеми в цих підгрупах.

Люди, які живуть із ВІЛ-інфекцією: Частка пацієнтів, які живуть з ВІЛ-інфекцією, в групах втручання та контрольній групі становила 8%, і до випробування зараховувалися лише пацієнти з кількістю CD4 понад 100 клітин/мм^3. З усіх ВІЛ-інфікованих осіб, які брали участь у випробуванні (у всіх трьох групах), 95,4% одержували антиретровірусну терапію (АРТ). ВІЛ-позитивні особи, які не отримували АРТ на момент зарахування, планували почати АРТ на основі ефавіренцу до початку дослідження або на 8-му тижні дослідження. ВІЛ-позитивних осіб не включали до випробування, якщо на момент зарахування було відомо, що кількість Т-клітин CD4 у них становить
<100 клітин/мм^3. Загалом дев'ять пацієнтів, котрі не отримували АРТ протягом усього періоду подальшого спостереження у випробуванні, були включені до вибірки, яка відповідає мікробіологічним критеріям (4,6%); причини відмови від початку АРТ не були зрозумілі.

Особи з цукровим діабетом: У майбутньому для цієї групи пацієнтів буде отримана додаткова інформація з фармакокінетичних аналізів, яка може надати докладніші докази щодо використання схем у групі втручання та контрольній групі в осіб із цукровим діабетом.

Особи з запущеною ТБ-хворобою: У дослідженні звітували про такі параметри: наявність каверн на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК), поширення хвороби на РОГК у відсотках та розмір каверн (відсутні, < або > = 4 см).

Для пацієнтів з менш тяжкими та мінімальними формами ТБ, такими як ТБ лімфатичних вузлів, докази використання коротших схем були обмежені або відсутні. Проте члени ГРН вважають, що можна розглянути можливість використання коротшої схеми, оскільки повідомлялося про сприятливі результати в разі застосування коротшої схеми в пацієнтів із запущеним захворюванням.

Підгрупи, виключені із рекомендації

Однак були також підгрупи, для яких не було доказів (оскільки вони не відповідали критеріям участі у випробуванні), і тому використання коротшої схеми в цих підгрупах поза дослідженнями не показано. До цих груп належать:

- особи з вагою менш ніж 40 кг;
- особи з певними формами позалегеневого ТБ (такими як ТБ менінгіт, дисемінований ТБ, кістково-суглобовий ТБ, абдомінальний ТБ);
- люди, що живуть з ВІЛ-інфекцією, з рівнем CD4 менш ніж 100 клітин/мм^3 (Примітка: До дослідження не включалися люди, які живуть з ВІЛ, якщо кількість CD4 у них було меншою за 100 клітин/мм^3; група ГРН висловила занепокоєння щодо підвищеного ризику розвитку рецидиву в цій групі (також тому, що ця група схильна до вищого ризику розвитку дисемінованого ТБ);
- діти віком до 12 років (Примітка: У випробування набирали людей віком 12 років і старших. Наймолодшому учаснику було 13 років. Отже, діти не були включені в дослідження. У вибірці, що відповідала мікробіологічним критеріям, було 70 та 56 учасників віком до 20 років відповідно у групі рифапентин-моксифлоксацин та контрольній групі); а також
- вагітні та жінки, що годують груддю, й післяпологові жінки (Примітка: Вагітні та жінки, що годують груддю, не були включені в дослідження через невизначеність щодо безпеки рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду в цих групах пацієнтів. Жінки, які завагітніли під час лікування досліджуваними схемами, були виключені з участі в дослідженні та отримували лікування відповідно до національної програми боротьби з ТБ або національних настанов. Такі жінки продовжували отримувати заплановане подальше спостереження в межах дослідження, були класифіковані як ті, що не отримують досліджуваної схеми, і їм не виконували РОГК. Жінки, які завагітніли під час подальшого спостереження в межах дослідження (але не отримували досліджуваного лікування на момент зачаття), продовжували проходити заплановане подальше спостереження в межах дослідження, й їм не виконували РОГК. У всіх випадках – тобто в разі вагітності під час лікування або під час подальшого спостереження – результат вагітності вказувався у формах дослідження.

Рекомендації щодо впровадження

Група ГРН обговорила низку питань щодо впровадження цієї рекомендації. До них належать такі:

Тестування медикаментозної чутливості: Члени ГРН погодилися з тим, що національні програми боротьби з ТБ мають прагнути до універсального ТМЧ. ГРН також визнала, що універсальне ТМЧ не завжди доступне, але експрес ТМЧ на основні препарати, включно з рифампіцином, ізоніазидом і фторхінолоном, доступне та розширюється прискореними темпами. Генотипічне експрес-тестування на ТБ та стійкість до рифампіцину рекомендується ВООЗ як початковий аналіз на ТБ, і, якщо один і той самий же зразок мокротиння можна проаналізувати на медикаментозну чутливість до фторхінолонів та ізоніазиду, то це може полегшити призначення найефективнішої схеми. Очевидно, що це матиме наслідки з погляду логістики, робочого навантаження на лабораторію та вартості. Зіставивши бажану ситуацію універсального ТМЧ з реальністю, група ГРН постановила, що хоча вихідне ТМЧ на фторхінолонів є бажаним, воно не є обов'язковим, якщо пацієнтам з ТБ виконують молекулярний діагностичний експрес-тест, рекомендований ВООЗ, для визначення стійкості до рифампіцину. Стійкість до фторхінолонів у нових пацієнтів з ЛЧ-ТБ може досягати 15% *(25),* хоча в більшості випадків вона значно нижча *(29-33).* У країнах з високою поширеністю стійкості до фторхінолонів у нових пацієнтів настійно рекомендується проводити ТМЧ на фторхінолони на вихідному рівні.

Лікування під безпосереднім наглядом: Учасники випробування отримували щоденне лікування під безпосереднім наглядом принаймні п'ять днів на тиждень. Однак це може бути неможливим у програмних умовах. Лікування під безпосереднім наглядом може мати важливе значення за великої кількості таблеток, що приймаються, й відсутності комбінації з фіксованою дозою, а також як запобіжний засіб для запобігання потенційному посиленню медикаментозної резистентності. Поточні рекомендації ВООЗ підтримують використання лікування під безпосереднім наглядом, а також інших форм підтримки пацієнтів і, загалом, попри те що ця схема розрахований на 4 місяці та коротша, ніж поточний стандарт лікування, підтримка пацієнтів залишається важливим елементом програм боротьби з ТБ.

Кількість таблеток, що приймаються: Зараз кількість таблеток, що приймаються, більша для пацієнтів, які отримуватимуть цю 4-місячну схему[6], оскільки для цієї схеми не існує комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням, а доза рифапентину висока (1 1 200 мг). Це може вплинути на прийнятність схеми для пацієнтів сьогодні, проте ця ситуація може змінитися в майбутньому, коли поліпшиться застосування схеми, що створить попит на схему і на лікарські засоби, що входять до її складу. Широка доступність лікарської форми рифапентину в дозі 300 мг[7] може знизити кількість таблеток, що приймаються, й полегшити застосування цієї нової схеми, доки не стануть доступні КПФД у формі таблеток.

Вартість препаратів: Поточна вартість коротшої схеми лікування значно[8] вища, ніж вартість стандарту лікування, здебільшого через включення рифапентину. Знов-таки ця ситуація може змінитися в майбутньому, коли поліпшиться застосування схеми, що створить попит на схему і на лікарські засоби, що входять до її складу.

Застосування коротшої схеми з їжею може бути проблемою в деяких умовах. У ході випробування фіксована доза рифапентину 1 200 мг щодня приймалася під час їжі. Це ґрунтувалося на: 1) демонстрації безпеки рифапентину в дозі 1200 мг у випробуваннях фази I та фази II; 2) демонстрації того, що вага суттєво не впливає на кліренс рифапентину; 3) визнанні впливу їжі на збільшення всмоктування рифапентину *(34)*; та 4) моделюванні прогнозів того, що цільова експозиція рифапентину (площа під кривою концентрація/час [AUC] приблизно 500-600 мкг*год/л) досягається в разі використання цієї стратегії – див. допоміжний додаток до *(13)*).

Як описано в плані статистичного аналізу клінічного випробування, фармакокінетичне/фармакодинамічне моделювання передбачило, що прийом рифапентину в дозі 1 200 мг без їжі даватиме приблизно таке саме значення AUC, що й прийом рифапентину в дозі 900 мг з їжею з дуже високим вмістом жиру. Оскільки цільова AUC рифапентину знаходиться десь між AUC, що досягається в разі вживання їжі з дуже високим вмістом жиру та дози рифапентину 900-1 200 мг, запропонованою стратегією була доза рифапентину 1 200 мг з помірною потребою в їжі. Обґрунтування полягало в тому, що прийом їжі з дуже високим вмістом жиру може виявитися недоцільним в умовах випробувань або рутинного лікування ТБ, тоді як прийом їжі разом з їжею може бути здійсненним.

Навчання працівників охорони здоров'я було ще одним аспектом впровадження, що обговорювався групою. Навчання буде необхідне в разі впровадження коротшої схеми в програмних умовах. Проте це вимога для будь-якого нового програмного втручання, й можливість скоротити час лікування та, можливо, вилікувати більше пацієнтів може компенсувати початкові інвестиції у навчання.

Ще одне міркування щодо впровадження, яке обговорювалося ГРН, стосувалося обрання схеми лікування ЛЧ-ТБ. ГРН вважає, що обираючи між коротшою 4-місячною або 6-місячною схемою клініцисти повинні враховувати критерії відповідності пацієнтів застосуванню цих схем й уподобання пацієнта, а також чинники країни, такі як доступність рифапентину.

Рекомендація A2.2

№	Рекомендація
A2.2	У дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф-ТБ) треба використовувати 4 схему лікування (2HRZ(E)/2HR). *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*

[6] За підрахунками Глобального фонду з лікарських засобів для середньої ваги 55-70 кг: 1358 таблеток у порівнянні з 728 за весь курс лікування.

[7] Рифапентин 150 мг та 300 мг включено до Зразкового переліку списку основних лікарських засобів ВООЗ: 22-й перелік (2021). Див.: https://iris.who.int/handle/10665/345533 (переглянуто 29 вересня 2021 року).

[8] Приблизно в 5 разів (225–233 дол. США в порівнянні з 343 дол. США), виходячи з поточних підрахунків із використанням середньозважених цін Глобального фонду з лікарських засобів.

Примітки

- Нетяжкий ТБ визначається як: ТБ периферичних лімфатичних вузлів; ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладнений ТБ плевральний випіт або олігобацилярне безкавернозне захворювання, обмежене однією часткою легень і без міліарного малюнка;
- Діти та підлітки, які не відповідають критеріям нетяжкого ТБ, повинні отримувати стандартну шестимісячну схему лікування (2HRZE/4HR) або рекомендовані схеми лікування тяжких форм позалегеневого ТБ.
- Використання етамбутолу в перші 2 місяці лікування рекомендується в умовах високої поширеності ВІЛ[9] або стійкості до ізоніазиду. [10]

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була розроблена відповідно до вказівок, наданих Групою з розробки настанов на засіданні, що було скликане ВООЗ у травні-червні 2021 році на тему ведення ТБ у дітей та підлітків. Ця рекомендація також представлена в модулі зведених настанов щодо ведення туберкульозу в дітей і підлітків.

Обґрунтування та доказові дані

Більшість дітей із туберкульозом мають менш тяжкі форми захворювання, ніж дорослі. Коротші схеми лікування, ніж ті, що застосовуються в дорослих, можуть бути ефективними для лікування дітей з ТБ, проте сьогодні відсутні переконливі докази, що підтверджують це. Коротші схеми лікування можуть призвести до зниження витрат для сімей та закладів охорони здоров'я, потенційно меншої токсичності, зниження ризику взаємодії лікарських засобів у дітей, які живуть з ВІЛ, й зниження проблем із прихильністю до лікування. Коротші, безпечні та ефективні схеми лікування дітей як із чутливим ТБ, так із ЛС-ТБ, приносять користь дітям з ТБ та їхнім сім'ям і є ключовим втручанням для досягнення цілей Стратегії подолання туберкульозу, а також цілей, що стосуються дітей, встановлених на Нараді високого рівня Генеральної Асамблеї ООН щодо боротьби з ТБ у 2018 році. Нові дані нещодавно завершеного дослідження зі скороченого лікування чутливого ТБ, у дітей і підлітків проклали шлях до затвердження нових рекомендацій щодо коротших схем лікування для цієї групи пацієнтів.

Дослідження SHINE (Коротше лікування мінімального туберкульозу в дітей) було першим і єдиним масштабним клінічним випробуванням фази III, в якому оцінювалася тривалість лікування туберкульозу в дітей із нетяжким лікарсько-чутливим ТБ. Отже, для відповіді на це запитання PICO використовували докази, отримані в клінічному випробуванні, а не систематичний огляд *(35)*. Дослідження SHINE було багатоцентровим, відкритим, рандомізованим, контрольованим, двогруповим клінічним випробуванням не меншої ефективності з паралельними групами, в якому порівнювали 4-місячну (16 тижнів) та стандартну 6-місячну (24 тижні) тривалості лікування дітей віком до 16 років із симптоматичним нетяжким ТБ. Дітей і підлітків віком до 16 років лікували рифампіцином, ізоніазидом, піразинамідом з етамбутолом або без нього у рекомендованих ВООЗ дозах, що відповідають дозам для дітей *(36)*.

***Запитання PICO**:* У дітей і підлітків з нетяжким ТБ потрібно використовувати 4-місячну схему втручання чи стандартну 6-місячну схему, яка відповідає настановам ВООЗ?

Докази: У дослідженні SHINE первинним результатом ефективності був складений показник невдачі лікування (включно з продовження лікування за межі заміни пропущених доз, заміною протитуберкульозних препаратів або поновленням лікування через підозру на невдачу лікування), втрата зв'язку з пацієнтом для подальшого спостереження, рецидив ТБ або смерть до 72-го тижня (від рандомізації), за винятком дітей, які не досягли 16-тижневого періоду спостереження (модифікована вибірка «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням»). Межа не меншої ефективності для основного результату ефективності становить 6%. Первинною кінцевою точкою безпеки були побічні реакції 3-5 ступеня, зареєстровані під час лікування ТБ.

---

[9] Відповідно до документа «*Настанови для національних туберкульозних програм щодо ведення туберкульозу в дітей*» (друге видання, 2014), до країн із високою поширеністю ВІЛ належать країни, адміністративно-територіальні одиниці нижчого рівня або окремі заклади охорони здоров'я, де поширеність ВІЛ серед дорослих вагітних становить ≥ 1 %, а серед пацієнтів із ТБ – ≥ 5 %.

[10] ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівня поширеності резистентності до ізоніазиду: НПБТ мають встановити визначення для своїх країн.

Визначення нетяжкого ТБ в дослідженні SHINE було таким: ТБ периферичних лімфатичних вузлів або респіраторний ТБ (включно з неускладненим ураженням внутрішньогрудних лімфатичних вузлів), обмежений однією часткою без порожнин, без значної обструкції дихальних шляхів, неміліарний ТБ.

Критеріями включення у випробування SHINE були: діти та підлітки молодшого віку <16 років; маса тіла ≥3 кг; відсутність відомої лікарської стійкості; симптоматичний, але нетяжкий ТБ; негативний результат мазка шлункового аспірата або іншого зразка з дихальних шляхів (допускався позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF, чутливість до рифампіцину);[11] рішення клініциста лікувати за стандартною схемою першого ряду; відсутність лікування ТБ протягом попередніх двох років; відомий ВІЛ-статус (позитивний чи негативний). Критеріями невключення у випробування SHINE були: позитивний мазок на кислотостійкі бактерії з дихальних шляхів (дозволявся позитивний мазок із периферичних лімфатичних вузлів); передчасне народження (<37 тижнів) та вік до 3 місяців; міліарний ТБ, ТБ хребта, ТБМ, кістково-суглобовий ТБ, абдомінальний ТБ, вроджений ТБ; раніше перенесене нетуберкульозне захворювання, яке може вплинути на відповідь на лікування або оцінювання лікування (наприклад, захворювання печінки або нирок, периферична нейропатія або утворення порожнин); будь-які відомі протипоказання до застосування протитуберкульозних препаратів; відомий контакт із дорослим вихідним випадком із лікарсько-стійким ТБ (включно з монорезистентним ТБ); відома стійкість до лікарських засобів у дитини; тяжке захворювання; вагітність.

Загалом у період з липня 2016 року до липня 2018 року до дослідження було зараховано 1204 дитини. Медіана віку зарахованих дітей становила 3,5 року (діапазон: 2 місяці – 15 років), 52% були чоловіками, 11% мали ВІЛ інфекцію, а 14% – бактеріологічно підтверджений туберкульоз. Показник утримання в дослідженні до 72-го тижня та прихильність[12] до призначеного протитуберкульозного лікування становили 95% та 94%, відповідно. Шістнадцять (2,8%) та 18 (3,1%) дітей досягли первинної кінцевої точки ефективності (невдача лікування) відповідно у групах 16- та 24-тижневого лікування, з нескоригованою різницею в -0,3% (95% ДІ: -2,3; 1,6). Про успішне лікування повідомили 97,1% учасників, які отримували 16-тижневу схему, в порівнянні з 96,9% учасників, що отримували 24-тижневу схему (відносний ризик (ВР): 1,00; 95% ДІ: 0,98-1,02). Не менша ефективність 16-тижневої схеми була послідовною у всіх аналізах вибірки «всі рандомізовані пацієнти згідно з призначеним лікуванням», вибірки «відповідно до протоколу» та у ключових вторинних аналізах. Це охоплювало обмеження аналізу 958 (80%) дітьми, які були незалежно визнані хворими на ТБ на вихідному рівні Комітетом з огляду кінцевих точок дослідження. Загалом 7,8% дітей зазнали побічних реакцій 3-5 ступеня в групі 16-тижневого лікування в порівнянні з 8,0% у групі 24-тижневого лікування (ВР: 0,98; 95% ДІ: 0,67-1,44). Під час лікування було зареєстровано 115 побічних реакцій ≥3 ступеня в 95 (8%) дітей, 47 (8%) в групі 16-тижневого лікування та 48 (8%) у групі 24-тижневого лікування, найчастішими з яких в обидвох групах були пневмонія або інші інфекції органів грудної клітки (29 (25%)) або побічні реакції з боку печінки (11 (10%)). Було зареєстровано 17 побічних реакцій 3 або 4 ступеня, визнаних можливо, ймовірно або напевно пов'язаними з досліджуваними препаратами, включно з 11 побічними реакціями з боку печінки; всі побічні реакції, крім трьох, виникли в перші вісім тижнів лікування.

***Міркування ГРН**:* ГРН (2021) дійшла висновку, що, хоча бажані ефекти, що стосуються цього запитанням PICO, пов'язані з результатами лікування, скорочення тривалості лікування також є важливим і бажаним (оскільки скорочення тривалості лікування може полегшити лікування для дітей та осіб, які здійснюють за ними догляд, а також знизити вартість лікування для сімей і системи охорони здоров'я). ГРН визнала, що оскільки випробування SHINE було дослідженням не меншої ефективності, його метою було виявити відсутність відмінностей у несприятливих результатах між двома групами. Отже, як бажані, так і небажані ефекти були розцінені більшістю членів ГРН як незначущі. Оскільки в ході випробування була продемонстрована неефективність 4-місячної схеми, було визнано, що баланс ефектів не на користь коротшої або тривалішої схеми лікування. Проте ГРН зазначила, що тривалість лікування є критичним питанням, яке розглядалося глибше в контексті таких параметрів, як вартість, прийнятність і клініко-економічна доцільність.

ГРН визнала, що, ймовірно, коротша тривалість лікування знизить витрати як для системи охорони здоров'я, так і для дітей з ТБ та їхніх сімей. Зрештою, ГРН погодилася з тим, що коротша схема лікування сприяє «помірній економії коштів», попри різні думки про рівень цієї економії. ГРН дійшла висновку, що за коротшої тривалості лікування рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, покращилася. Попри відсутність прямих доказів прийнятності, ГРН дійшла висновку, що коротша схема прийнятна для зацікавлених сторін.

---

[11] У випробуванні SHINE у дітей, для яких були отримані результати тесту Xpert MTB/RIF, були дуже низькі або низькі напівкількісні результати або негативний результат. Тест Xpert Ultra не використовувався в випробуванні SHINE. Тест Xpert Ultra не використовувався в дослідженні SHINE.

[12] У випробуванні SHINE прихильність до лікування визначалася як частка дітей, які отримали належний обсяг лікування (як визначено у плані статистичного аналізу як для інтервенційної, так і для контрольної схем; зазвичай, використовувалося порогове значення 80% призначених доз, у межах певних часових меж початку кожного етапу лікування (тобто інтенсивна фаза в порівнянні з підтримувальною фазою).

Крім того, ГРН вважає, що за відсутності контакту з ЛС-ТБ доступ до РОГК допоможе відрізнити нетяжке захворювання від тяжкого. Проте група визнала, що на нижчих рівнях системи охорони здоров'я доступ до РОГК часто обмежений або якість РОГК та можливості інтерпретації недостатні, що може мати наслідки для рівності пацієнтів в питаннях охорони здоров'я. Отже, було визнано, що клініко-економічна доцільність коротшої схеми лікування відрізняється залежно від умов. ГРН зазначила, що дуже важливо чітко визначити «нетяжке» захворювання та заохочувати НПБТ до розширення доступу до якісної РОГК та навчання медичних працівників її інтерпретації. Загалом ГРН дійшла висновку, що, якщо тяжкість ТБ-хвороби в дітей можна належно визначити в програмних умовах, то застосування 4-місячної схеми цілковито доцільне з клініко-економічного погляду.

Міркування щодо підгруп

Діти з ТБ периферичних лімфатичних вузлів: Хоча кількість дітей з туберкульозом периферичних лімфатичних вузлів у дослідженні SHINE була невеликою (*n* = 19 у групі з 16-тижневим лікуванням та *n* = 21 у групі з 24-тижневим лікуванням), різниці у частоті несприятливих наслідків між цими групами не виявлено. Дослідження SHINE також показало, що 16-тижневий курс лікування не поступається 24-тижневому курсу лікування в дітей як з ураженням периферичних лімфатичних вузлів, так і із захворюванням легень (*n*=182 у групі 16-тижневого лікування та *n*=171 у групі 24-тижневого лікування). Ці результати можуть переконати клініцистів у тому, що клінічна відповідь на протитуберкульозне лікування, ймовірно, уповільнена, що часто спостерігається в дітей із ТБ периферичних лімфатичних вузлів (у яких лімфатичні вузли залишаються збільшеними навіть після лікування).

Діти та підлітки, які живуть з ВІЛ-інфекцією (Д(П)ЖВ): Д(П)ЖВ відповідали критеріям для зарахування до дослідження SHINE; 65 (11%) Д(П)ЖВ було включено в групу 16-тижневого лікування та 62 (10%) в групу 24-тижневого лікування. 49% Д(П)ЖВ в групі 16-тижневого лікування та 43% у групі 24-тижневого лікування отримували антиретровірусну терапію на момент зарахування. 20% Д(П)ЖВ в обидвох групах мали кількість клітин CD4 менше ніж 200 клітин/мм^3. 51% Д(П)ЖВ в групі 16-тижневого лікування та 63% у групі 24-тижневого лікування були класифіковані як тяжкохворі відповідно до імунологічної класифікації ВООЗ для діагностованої ВІЛ-інфекції *(37).* У цій підгрупі 16-тижнева схема не поступалася 24-тижневій схемі, хоча 95% довірчий інтервал для різниці ризиків був широким (різниця ризиків -4,3, 95% ДІ від -14,9 до 6,2).

З огляду на обмежені дані клініцисти можуть розглянути можливість лікування Д(П)ЖВ з нетяжким ТБ протягом 4 місяців, залежно від ступеня імуносупресії та статусу АРТ, а також наявності інших опортуністичних інфекцій. Ці діти та підлітки повинні перебувати під пильним наглядом, особливо протягом 4 місяців лікування; до того ж лікування має бути продовжено до 6 місяців, якщо спостерігається недостатній прогрес.

Діти із тяжкою гострою неповноцінністю харчування (ТГНХ): У випробуванні SHINE ТГНХ визначали як Z-оцінку маси тіла до зросту (ZМЗ) <-3 або ОСП (окружність середини плеча) <115 мм *(38)*. Тридцять дітей з ТГНХ (5%) були включені до групи 16-тижневого лікування й 33 (5%) дитини групи 24-тижневого лікування. Тому для дітей із ТГНХ не проводився окремий аналіз підгруп. Зважаючи на недостатність даних для цієї підгрупи, а також з огляду на те, що ТГНХ визначається як небезпечна ознака, дітям із ТГНХ та нетяжким ТБ переважно потрібно отримувати 6-місячне протитуберкульозне лікування.

Немовлята віком до 3 місяців та/або з масою тіла <3 кг: Немовлята віком <3 місяців і діти з масою тіла <3 кг (включно з передчасно народженими (<37 тижнів)) не відповідали критеріям включення до випробування SHINE. Після запиту даних жодних нових даних про лікування вродженого ТБ й немовлят дуже раннього віку (віком 0-3 місяців) із ТБ-хворобою отримано не було. Отже, немовлята віком 0-3 місяців з підозрою або підтвердженим ТБЛ чи туберкульозним периферичним лімфаденітом повинні бути негайно проліковані за 6-місячною схемою лікування (2HRZ(E)/4HR) відповідно до поточних рекомендацій, що містяться у *Настанові для національних програм з боротьби з туберкульозом щодо ведення туберкульозу в дітей (друге видання) 2014 (7).* Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення щодо корекції дози повинен приймати лікар, який має досвід лікування ТБ в дітей.

Діти, проліковані від ТБ за останні два роки: Зважаючи на підвищений ризик невдачі лікування та лікарської стійкості, діти та підлітки, які отримували лікування протягом попередніх двох років, не відповідали критеріям включення до випробування SHINE; їх потрібно лікувати за 6-місячною схемою (2HRZ(E)/4HR).

Рекомендації щодо впровадження

Оцінювання тяжкості захворювання: Як основне міркування щодо впровадження була визначена можливість оцінювання тяжкості ТБ-хвороби, особливо в умовах відсутності доступу до РОГК, відсутніх можливостей для інтерпретації РОГК та рекомендованих ВООЗ діагностичних аналізів/обстежень. РОГК була визначена ГРН як критичний інструмент для оцінювання тяжкості внутрішньогрудного захворювання. Як зазначено в примітках до рекомендацій, нетяжкий внутрішньогрудний ТБ або ТБЛ стосується: ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без обструкції дихальних шляхів; неускладненого ТБ плеврального випоту або олігобацилярного, безкавернозного захворювання, обмеженого однією часткою легень і яке не має міліарного малюнка. Запущене або прогресивне захворювання в дітей віком до 15 років зазвичай визначається наявністю порожнин або двобічним ураженням на РОГК *(39)*. НПБТ рекомендується розширювати доступ до якісної РОГК та проводити навчання медичних працівників її інтерпретації. Особисті витрати пацієнтів на РОГК можуть стати потенційною перешкодою для діагностики ТБ та доступу до коротшої схеми лікування для відповідних дітей і підлітків молодшого віку. Критеріям включення до випробування SHINE відповідали діти з позитивним результатом тесту Xpert MTB/RIF, але негативним результатом мазка мокротиння. У 85 дітей (7%), які мали позитивний результат тесту Xpert MTB/RIF (45 у групі 4-місячного лікування та 40 у групі 6-місячного лікування), були дуже низькі або низькі напівкількісні результати тесту Xpert MTB/RIF.

Докладну настанову із впровадження представлено в *Операційному керівництві щодо ведення туберкульозу в дітей і підлітків* з урахуванням відмінностей у системі охорони здоров'я та національних умовах, включно з доступністю діагностичних засобів для встановлення діагнозу та оцінювання тяжкості захворювання. Попри те що доступ до РОГК є важливим аспектом впровадження, в умовах з обмеженими ресурсами він не має бути перешкодою для дітей і підлітків, щоб отримати користь від коротшої схеми лікування. Роз'яснення щодо впровадження, наведене в операційному керівництві, охоплює вимоги до оцінювання тяжкості захворювання, включно з клінічними критеріями за відсутності РОГК, експрес-діагностики чи інших бактеріологічних тестів; ці вимоги застосовуються для визначення відповідності пацієнта критеріям застосування коротшої схеми. Дітей зі слідовими, дуже низькими або низькими результатами тесту Xpert MTB/RIF або Ultra, які відповідають рентгенологічним або клінічним критеріям нетяжкого ТБ, можна лікувати за 4-місячною схемою.

Континуум між ТБ-інфекцією та ТБ-хворобою: Додатковим міркуванням щодо впровадження є концепція, за якою існує континуум між ТБ-інфекцією, нетяжкими й тяжчими формами ТБ-хвороби в дітей. Коротші схеми лікування чутливого ТБ нині дуже подібні до нещодавно рекомендованих коротших схем лікування ТБ-інфекції з погляду тривалості та складу, зокрема схема, що складається з 3-місячного щоденного прийому ізоніазиду та рифампіцину (3HR) *(40).* Це означає, що неправильна діагностика дитини, яка має ТБ-інфекцію, як такої, що має нетяжкий ТБ, може не мати серйозних наслідків.

Відстеження контактів: Іншим міркуванням щодо впровадження є розширення розробки підходів до відстеження контактів, що можуть поліпшити раннє виявлення дітей із нетяжким захворюванням, яким може допомогти 4-місячна схема.

Застосування етамбутолу під час інтенсивної фази лікування: Дітей і підлітків з нетяжким ТБ, які проживають в умовах з низькою поширеністю ВІЛ або низькою поширеністю стійкості до ізоніазиду, а також ВІЛ-негативних осіб можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців, а потім ще 2 місяці за схемою HR. Діти та підлітки з нетяжким ТБ, які проживають в умовах високої поширеності ВІЛ та/або високої[13] поширеності стійкості до ізоніазиду[14], повинні

[13] Цей рівень резистентності був визначений як країни, субнаціональні адміністративні одиниці або окремі установи, в яких поширеність ВІЛ серед дорослих вагітних жінок становить 1% або серед хворих на ТБ 5% у Настанову ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей для національних протитуберкульозних програм (друге видання) 2014 року.

[14] ВООЗ не має наміру встановлювати порогові значення для низького, помірного або високого рівня поширеності резистентності до ізоніазиду; натомість НПБТ мають встановлювати визначення для своїх країн.

отримувати схему HRZE протягом 2 місяців, а потім HR протягом 2 місяців. У дослідженні SHINE етамбутол використовувався відповідно до цих рекомендацій згідно з національними настановами, і всі Д(П)ЖВ отримували етамбутол як складову свого лікування. Для 6-місячної схеми, що використовується для лікування тяжчих форм ТБ, рекомендується додати етамбутол до схеми лікування (наприклад, 4HRZE/2HR).

Зручні для дітей лікарські форми: НПБТ рекомендується приділяти пріоритетну увагу використанню зручних для дітей комбінацій з фіксованою дозою (КПФД) для лікування ТБ в дітей з масою тіла до 25 кг, таких як: 3-компонентна КФД HRZ 50/75/150 мг із додаванням або без додавання етамбутолу, що диспергується, й 2-компонентна КПФД HR 50/75 мг (доступна у Глобальному фонді лікарських засобів (GDF) Партнерства «Зупинити туберкульоз»). Нарощування потенціалу медичних працівників на всіх рівнях системи охорони здоров'я щодо підходів до діагностики (включно з алгоритмами ухвалення рішення про лікування), відповідності пацієнтів критеріям отримання чотиримісячної схеми лікування та моніторингу дітей, які отримують протитуберкульозну терапію першого ряду, також є важливими чинниками успішного впровадження коротшої схеми.

Лікування тяжкого ТБЛ в дітей і підлітків: Дітей і підлітків з формами ТБЛ, які не відповідають критеріям отримання чотиримісячної схеми лікування, під час інтенсивної фази потрібно лікувати за стандартною 6-місячною схемою, що включає четвертий препарат (етамбутол) (наприклад, 2HRZE/4HR).

Варіанти лікування підлітків віком від 12 років: Ще одна рекомендація щодо впровадження полягає в тому, що підліткам віком 12 років і старше з ТБ може бути корисною чотиримісячна схема, що складається з ізоніазиду, рифапентину, моксифлоксацину та піразинаміду (HPMZ), яка зараз умовно рекомендована ВООЗ (див. Рекомендацію A2.1 у цьому документі). Отже, для підлітків віком 12–16 років є три варіанти лікування: 4-місячна схема HPMZ, 4-місячна схема 2HRZ(E)/2HR та стандартна 6-місячна схема 2HRZ(E)/4HR. Підлітки віком понад 16 років не були включені у випробування SHINE, тому вони мають два варіанти лікування: 4-місячна схема HPMZ і стандартна 6-місячна схема 2HRZE/4HR.

Обрання відповідної схеми для цієї вікової групи залежатиме від клінічних чинників (таких як наявність тяжкого захворювання або наявність ВІЛ-інфекції, статус АРТ та кількість клітин CD4), а також від контекстуальних чинників (включно з доступністю схеми HPMZ у країні).

A3. Лікування лікарсько-чутливого ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ

Рекомендація A3.1

№	Рекомендація
A3.1	Пацієнтам із туберкульозом, які живуть з ВІЛ, слід призначати таку ж тривалість щоденного лікування ТБ, як і ВІЛ-негативним пацієнтам з ТБ. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*

Джерело рекомендації

Ця рекомендація була вперше затверджена у 2010 році та визнана актуальною в оновленій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у Додатку 1). Рекомендація копіюється без змін у цей зведений документ і виглядає так само, як у настанові за 2010 рік.

Обґрунтування та доказові дані

Систематичний огляд літератури та метааналіз 6 рандомізованих контрольованих випробувань і 21 когортного дослідження дозволили отримати об'єднані значення частоти невдачі лікування, рецидивів і смерті за тривалістю лікування рифампіцином і застосуванням щоденної інтенсивної фази в порівнянні з уривчастою *(41).* Систематичний огляд літератури виявив помітне та значуще

зниження частоти невдачі лікування та рецидивів у групах, де деякі або всі пацієнти отримували АРТ. У регресійній моделі невдача лікування або рецидиви були в 1,8-2,5 раза вірогіднішими в разі уривчастого, а не щоденного дозування під час інтенсивної фази. У порівнянні з 8 і більше місяцями лікування рифампіцином, 2-місячні схеми рифампіцину несуть у 3 рази більший ризик розвитку рецидиву, а 6-місячні схеми – у 2,2 раза вищий. Деякі групи експертів рекомендують продовження лікування на термін понад 6 місяців для певних осіб, які живуть з ВІЛ, і метааналіз показав, що це пов'язано зі значно нижчою частотою розвитку рецидивів. Проте більшого значення надавалося низці інших міркувань. Окремі схеми для хворих на ТБ, які живуть з ВІЛ або без нього, є дуже складними з практичного погляду й можуть спричинити стигматизацію. Іншими потенційними шкідливими наслідками продовження лікування є набута стійкість до рифампіцину та тривалiший період, протягом якого варіанти АРТ обмежені (через взаємодію АРТ та рифампіцину).

Рекомендація A3.2

№	Рекомендація
A3.2	У людей, які живуть із ВІЛ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4.[a] Дорослі та підлітки *(Сильна рекомендація, низький або середній рівень достовірності доказів)* Діти та немовлята *(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

[a] За винятком випадків, коли присутні ознаки та симптоми менінгіту.

Джерело рекомендації

Ця рекомендація взята зі Зведеної настанови ВООЗ з ВІЛ-інфекції, тестування, лікування, надання послуг та моніторинг: рекомендації для підходу громадського здоров'я (*42*). Передумови та історія цієї рекомендації наведено нижче, а докладне обґрунтування та підтверджувальні докази можна знайти у вихідному документі.

Рекомендація застосовується як до дітей, так і до дорослих, але сила рекомендації та вірогідність доказів різняться для кожної групи через відмінності у даних, наявних для розгляду. Один конкретний виняток, виділений у цій рекомендації, стосується ситуацій, у яких присутні ознаки та симптоми менінгіту. Необхідна обережність щодо людей, які живуть з ВІЛ та страждають на ТБ менінгіт, оскільки негайний початок АРТ значною мірою пов'язаний з тяжчими побічними реакціями. Отже, в таких ситуаціях може доцільно відкласти початок АРТ на 4-8 тижнів після початку лікування ТБ.

Використання кортикостероїдів як ад'ювантного лікування ТБ менінгіту, як і раніше, застосовується в цих ситуаціях.

Довідкова інформація

З 2010 року ВООЗ рекомендує починати АРТ якомога раніше, протягом восьми тижнів після початку лікування ТБ (сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів) *(43)*. У 2012 році ВООЗ додала рекомендацію починати АРТ протягом двох тижнів серед тих, у кого кількість CD4 становить менш ніж або дорівнює 50 клітин/мм^3 (за винятком дітей, для яких попередні рекомендації залишилися без змін через відсутність доказів для цієї підгрупи) *(44)*. У 2017 р. на основі систематичного огляду даних про те, що ранній початок АРТ призводить до зниження захворюваності та смертності *(45)*, ВООЗ рекомендувала пропонувати швидкий початок АРТ протягом одного тижня або в той самий день, якщо вони готові, для всіх людей з діагнозом ВІЛ, – включно з дорослими, підлітками та дітьми *(45)* – із зазначеними застереженнями для осіб з ознаками та симптомами ТБ менінгіту.

A4. Застосування ад'ювантних стероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту

Рекомендація A4.1

№	Рекомендація
A4.1	У пацієнтів з туберкульозним менінгітом слід застосовувати початкову допоміжну терапію кортикостероїдами – дексаметазоном або преднізолоном – зі зниженням дози протягом 6–8 тижнів. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*

Рекомендація A4.2

№	Рекомендація
A4.2	У пацієнтів із **туберкульозним перикардитом** може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Джерело рекомендації

Ці рекомендації були вперше затверджені в переглянутій настанові за 2017 рік (див. резюме рекомендацій у Додатку 1). Вони скопійовані без змін у цей зведений документ і виглядають так само, як у настанові за 2017 рік.

Обґрунтування

У пацієнтів з ТБ менінгітом докази, отримані в систематичному огляді рандомізованих контрольованих випробувань *(46-50)*, показали нижчі показники смертності, летального результату або тяжкої інвалідності, а також рецидивів захворювання, коли пацієнти отримували кортикостероїди на додаток до протитуберкульозної терапії. Переваги з погляду смертності збільшувалися зі збільшенням стадії ТБ менінгіту (тобто зі збільшенням тяжкості захворювання). Крім того, частота побічних реакцій і тяжких побічних реакцій, включно з тяжким гепатитом, була нижчою в пацієнтів, які отримували кортикостероїди.

У пацієнтів з туберкульозним перикардитом докази, отримані в систематичному огляді досліджень *(51–57)*, показали переваги застосування кортикостероїдів щодо смертності, констриктивного перикардиту та прихильності до лікування. Коли дослідження розглядалися окремо, найбільше (1400 пацієнтів) та останнє проведена дослідження – дослідження IMPI *(53)* – не показало користі від кортикостероїдів. Однак обтяжувальним чинником у цих висновках є ВІЛ-інфекція. У дослідженні IMPI 67% учасників були ВІЛ-позитивними, і лише 14% отримували АРТ. Це порушує питання щодо того, чи могли пацієнти з ослабленим імунітетом мати іншу користь від кортикостероїдів у порівнянні з ВІЛ-негативними людьми або людьми, які живуть з ВІЛ, котрі отримують АРТ. У дослідженні IMPI був проведений додатковий аналіз лише ВІЛ-негативних пацієнтів, і в разі застосування кортикостероїдів було показано невелике покращення смертності. Проте зв'язок між ВІЛ-інфекцією та кортикостероїдами складний. В іншому невеликому дослідженні за участю 58 осіб, усі з яких були ВІЛ-позитивними, було виявлено, що кортикостероїди знижують смертність *(52)*. Варто зазначити, що в інших дослідження, розглянутих в огляді, не вивчали ВІЛ та смертність.

Група ГРН визнала, що користь від запобігання констриктивному перикардиту переважує потенційну шкоду кортикостероїдної терапії.

Міркування щодо підгруп

Кортикостероїди потрібно призначати незалежно від тяжкості менінгіту. Що стосується використання кортикостероїдів у разі туберкульозного перикардиту, то в одному дослідженні спостерігалося збільшення випадків онкологічних захворювань, пов'язаних з ВІЛ (неходжкінська лімфома та саркома Капоші) *(53)*. Однак це збільшення, ймовірно, спричинене одночасним застосуванням імунотерапії (*M. indicus pranii*).

Рекомендації щодо впровадження

Лікарі-практики повинні призначати пероральні кортикостероїди, якщо внутрішньовенні препарати недоступні.

A5. Схеми лікування позалегеневого туберкульозу у дітей та підлітків

Рекомендація A5.1

№	Рекомендація
A5.1	Дітей із підозрою на туберкульозний менінгіт або остеоартикулярний туберкульоз чи з підтвердженим діагнозом одного з цих захворювань слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 10 місяців. Загальна тривалість лікування має становити 12 місяців. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*

Джерело рекомендації

Цю рекомендацію вперше було сформульовано в публікації 2010 року «*Оперативні рекомендації: лікування туберкульозу в дітей*» (*6*) (див. зведення рекомендацій у додатку 1). Її без змін включено до цього узагальненого документа; рекомендацію наведено в ньому в тому самому вигляді, що й у документі 2010 року.

Обґрунтування

У 2010 році ГРН зазначила, що доказова база щодо обох станів ґрунтувалася переважно на спостережних дослідженнях, а рівень достовірності доказів був низьким або дуже низьким. Щодо туберкульозного менінгіту, наявні дослідження є неоднорідними, а результати лікування залишаються незадовільними: смертність є високою, а довгострокові наслідки захворювання – значними, особливо в дітей із захворюванням 2-го або 3-го ступеня тяжкості. ГРН також зазначила, що в кількох чинних настановах рекомендовано триваліші курси лікування, ніж у разі легеневого ТБ, – від 9 місяців до 2 років. Крім того, приблизно у 30 % дітей із міліарним типом ураження, виявленим на рентгенограмі органів грудної клітки, спостерігається ураження ЦНС, що підтверджує доцільність застосування 12-місячної схеми лікування. Оскільки проникнення протитуберкульозних препаратів у ЦНС є недостатньо вивченим, ГРН рекомендувала розглядати можливість призначення препаратів у дозах, близьких до верхньої межі рекомендованого діапазону, для лікування туберкульозного менінгіту.

Щодо кістково-суглобового ТБ, ГРН зазначила, що в опублікованих дослідженнях за участю дітей зазвичай застосовували курси лікування тривалістю щонайменше 12 місяців. У цих дослідженнях основним результатом найчастіше вважали виживаність без рецидиву, хоча період подальшого спостереження нерідко був коротким або недостатньо задокументованим. ГРН взяла до уваги фармакологічні аргументи на користь тривалішого лікування інфекцій кісток і суглобів, складність достовірного підтвердження вилікування кістково-суглобового ТБ, а також відсутність доказів того, що триваліше лікування підвищує ризик токсичності. Ці міркування стали підставою для узгодження тривалості лікування з 12-місячною схемою, відповідно до підходу, рекомендованого для лікування туберкульозного менінгіту.

Рекомендація A5.2

№	Рекомендація
A5.2	У дітей і підлітків із бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим туберкульозним менінгітом (за відсутності підозри на туберкульоз із МЛС/Риф-ТБ чи доказів його наявності) можна застосовувати шестимісячну інтенсивну схему лікування (6HRZEto) як альтернативу дванадцятимісячній схемі (2HRZE/10HR). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

- Скорочена схема лікування з інтенсивною фазою підходить для дітей і підлітків, у яких немає ознак лікарської стійкості, а також для тих, у кого ймовірність ЛС-ТБ є низькою,
  наприклад за відсутності чинників ризику будь-якої форми ЛС-ТБ.
- Рекомендація, наведена в документі «*Настанови для національних туберкульозних програм щодо ведення туберкульозу в дітей*» (*7*) (*друге видання, 2014*), залишається одним із варіантів лікування дітей і підлітків із підозрою на туберкульозний менінгіт (ТБМ) або підтвердженим діагнозом цього захворювання: Дітей і підлітків із підозрою на туберкульозний менінгіт або підтвердженим діагнозом туберкульозного менінгіту слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім – за двокомпонентною схемою (HR) протягом 10 місяців. Загальна тривалість лікування становить 12 місяців (*сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів*).
- Через брак даних рекомендацію щодо скороченої схеми лікування з інтенсивною фазою не слід застосовувати до дітей і підлітків, які живуть із ВІЛ та мають діагноз туберкульозного менінгіту.

Джерело рекомендації

Цю рекомендацію розроблено за результатами консультацій із ГРН, скликаною ВООЗ у травні–червні 2021 року для розгляду питань ведення ТБ у дітей і підлітків. Рекомендацію включено до *консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу* 2022 року. *Модуль 5. Ведення туберкульозу в дітей і підлітків*.

Обґрунтування та доказові дані

Після інфікування *M. tuberculosis* діти раннього віку мають високий ризик розвитку найтяжчих форм захворювання, найтяжчою з яких є туберкульозний менінгіт (ТБМ). ТБМ переважно уражає дітей раннього віку; пік захворюваності припадає на вік 2–4 роки (*58*). До 15 % випадків ТБ у дітей можуть проявлятися у формі ТБМ (*59*). Оскільки захворюваність на бактеріальний менінгіт, спричинений іншими збудниками, знижується, у багатьох умовах ТБ є провідною причиною бактеріального менінгіту (*60*). ТБМ пов'язаний зі значною смертністю та захворюваністю. Наприклад, згідно із систематичним оглядом і метааналізом, опублікованими у 2014 році, ризик смерті серед дітей віком 0–14 років із ТБМ становив, за оцінками, 19,3 %, а ризик розвитку неврологічних наслідків серед дітей, які вижили після ТБМ, – 36,7 % (*61*). Навіть у дітей без тяжких неврологічних наслідків поширеними є порушення уваги та поведінки, а людські втрати й фінансовий тягар для сімей і суспільства є значними. Згідно з результатами огляду, діагностування захворювання на найпізнішій клінічній стадії, яке спостерігалося майже у 50 % дітей із ТБМ, було пов'язане з гіршими результатами лікування. Наразі ВООЗ рекомендує для лікування ТБМ схему тривалістю 12 місяців: ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід щодня протягом перших 2 місяців, а потім ізоніазид і рифампіцин щодня протягом наступних 10 місяців (2HRZE/10HR) (*6*, *7*). Рекомендовані дози препаратів у цій схемі такі самі, як і для лікування легеневого ТБ (*7*).

Рекомендацію щодо застосування 12-місячної схеми було сформульовано на підставі огляду літератури (*62*) та вперше включено до публікації 2010 року «*Оперативні рекомендації: лікування туберкульозу в дітей*» (*6*). Огляд охоплював 46 досліджень, у яких містилися дані про ефективність різних схем лікування та дозувань препаратів для лікування ТБМ. У 25 дослідженнях були представлені дані щодо дітей, а в 21 – дані як щодо дорослих, так і щодо дітей. Більшість цих досліджень були нерандомізованими спостережними дослідженнями без груп порівняння. Рівень достовірності доказів

за результатами досліджень був низьким або дуже низьким. Зробити однозначні висновки щодо ефективності лікування було неможливо, оскільки дослідження суттєво відрізнялися за дизайном, застосовуваними препаратами та характеристиками популяцій пацієнтів. Жодне з досліджень, включених до цього огляду, не оцінювали за системою GRADE через відсутність порівняльних даних.

У деяких умовах застосовують коротші схеми лікування ТБМ у дітей. Національні настанови Південно-Африканської Республіки рекомендують шестимісячну схему, що передбачає щоденне застосування ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етіонаміду (6HRZEto) (*63*). Рекомендації Південно-Африканської Республіки ґрунтуються на експертній думці, зокрема щодо заміни етамбутолу етіонамідом – препаратом, який краще проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр (*62*). Наразі триває клінічне випробування, у межах якого порівнюють шестимісячну схему з рекомендованою ВООЗ схемою. Досліджувана схема передбачає щоденне застосування ізоніазиду у вищій дозі, рифампіцину у вищій дозі, піразинаміду та левофлоксацину. Результати випробування очікуються у 2026 році (випробування SURE, ISRCTN40829906). Коротші схеми можуть бути такими ж ефективними й безпечними, а також сприяти кращому дотриманню режиму лікування та зменшенню навантаження як на людей із ТБМ, так і на системи охорони здоров'я. Однак наразі невідомо, як результати лікування за коротшими схемами співвідносяться з результатами застосування рекомендованої ВООЗ 12-місячної схеми.

***Запитання PICO*:** У дітей і підлітків із імовірним або бактеріологічно підтвердженим лікарсько-чутливим туберкульозним менінгітом слід застосовувати шестимісячну схему лікування з інтенсивною фазою чи 12-місячну схему лікування, що відповідає настановам ВООЗ?

***Доказові дані*:** Для розроблення рекомендацій щодо лікування ТБМ у дітей і підлітків було проведено систематичний огляд і метааналіз з метою порівняння ефективності коротших схем лікування з чинною 12-місячною схемою, рекомендованою ВООЗ (*7*). Основним предметом дослідження була схема лікування, яку наразі застосовують у Південно-Африканській Республіці (*63*). У вторинних аналізах вивчали результати застосування інших коротших схем лікування. Критерії пошуку, використані в попередньому систематичному огляді та метааналізі, проведених у 2014 році, було оновлено, а пошук виконано в лютому 2021 року (*61*). До огляду включали дослідження, у яких були доступні дані принаймні про склад і тривалість схем лікування. До критеріїв виключення належали схеми без рифампіцину, схеми лікування тривалістю понад 12 місяців (за винятком схеми, рекомендованої ВООЗ), схеми з уривчастим дозуванням і короткі схеми без інтенсивної фази. Об'єднані частки оцінювали за сукупністю досліджень і в межах окремих схем лікування за допомогою метааналізу агрегованих даних із використанням узагальнених лінійних змішаних моделей і квадратури Гаусса – Ерміта. Оцінювали такі результати: смерть до завершення лікування; втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (ВПС); успішне завершення лікування; неврологічні наслідки серед тих, хто вижив; виживання без неврологічних наслідків серед пацієнтів, які розпочали лікування. Планувалося провести аналізи в підгрупах, однак через недостатню кількість даних це виявилося неможливим.

Із 1820 унікальних бібліографічних записів, відібраних для скринінгу, було оцінено 149 повнотекстових публікацій. Із них критеріям включення до систематичного огляду відповідали п'ять. Крім того, критеріям включення відповідали дві неопубліковані когорти. Загалом було виявлено чотири дослідження схем лікування, що розглядалися як втручання (три опубліковані й одне неопубліковане) (*64–67*), а також три дослідження схеми лікування для порівняння (два опубліковані й одне неопубліковане) (*68–70*). Досліджень, у яких схеми лікування безпосередньо порівнювали між собою, не виявлено. Три з чотирьох досліджень схем лікування, що розглядалися як втручання, проводили в одному спеціалізованому центрі, до якого направляли пацієнтів, у Південно-Африканській Республіці. Оскільки лише в одному дослідженні повідомлялося про результати застосування восьмимісячної схеми лікування у В'єтнамі (*66*), це дослідження не включали до метааналізу. Два опубліковані дослідження схеми лікування для порівняння проводили в різних закладах Індії (*68*, *69*), тоді як дані для неопублікованого дослідження збирали в різних центрах Європи в межах діяльності Європейської дослідницької групи з дитячого туберкульозу (*70*, *71*). Загалом 837 пацієнтів із ТБМ отримували лікування за досліджуваними схемами. Медіанний вік учасників у кожному дослідженні становив від 2,3 до 5,5 року (віковий діапазон – від 2 місяців до 15 років). Серед 282 пацієнтів, які отримували лікування за схемою для порівняння, медіанний вік учасників європейського дослідження становив 3,3 року. У дослідженнях, проведених в Індії, узагальнених даних щодо віку не наводили.

Кумулятивну кількість смертей для кожної схеми лікування реєстрували наприкінці курсу лікування: через 6 місяців після його початку в дослідженнях коротших схем і через 12 місяців після його початку в дослідженнях схеми для порівняння. У дослідженнях коротших схем протягом 6 місяців помирали 0,0–9,6 % пацієнтів. Більшість смертей наставала невдовзі після госпіталізації та переважно стосувалася пацієнтів, у яких на початку дослідження було діагностовано ТБМ 3-ї стадії. У дослідженнях схеми для порівняння, тобто стандартного лікування, помирали

7,1–30,0 % пацієнтів. В одному з цих досліджень діагностування ТБМ на 3-й стадії було найтісніше пов'язане зі смертністю, хоча даних про результати лікування залежно від стадії захворювання не наводили. За результатами метааналізу з моделлю випадкових ефектів об'єднана частка смертей серед дітей і підлітків, які отримували лікування за коротшими схемами, становила 6,0 % (95 % ДІ: 2,0–13,0), а серед тих, хто отримував лікування за схемою для порівняння, – 24,0 % (95 % ДІ: 18,0–32,0). Частка пацієнтів з успішним результатом лікування в дослідженнях коротших схем становила 78,5–100,0 %; об'єднана частка за моделлю випадкових ефектів дорівнювала 95,0 % (95 % ДІ: 74,0–99,0). У дослідженнях схеми для порівняння цей показник становив 70,0–85,7 %, а об'єднана частка за моделлю випадкових ефектів – 75,0 % (95 % ДІ: 69,0–81,0).

Неврологічні наслідки визначали й оцінювали по-різному в різних дослідженнях. Серед пацієнтів, які отримували лікування за досліджуваною схемою, неврологічні наслідки спостерігалися у 50,0–66,7 % пацієнтів; переважно їх класифікували як легкі. Такі наслідки здебільшого спостерігалися в пацієнтів, у яких на початку лікування було діагностовано ТБМ 2-ї або 3-ї стадії. Серед пацієнтів, які отримували лікування за схемою для порівняння, неврологічні наслідки спостерігалися у 31,9–50,0 %. В одному з індійських досліджень схеми для порівняння 17 із 29 випадків (58,6 %) неврологічних наслідків було класифіковано як легкі. За результатами метааналізу з моделлю випадкових ефектів об'єднана частка неврологічних наслідків серед пацієнтів, які вижили, становила 66,0 % (95 % ДІ: 55,0–75,0) для досліджуваних схем і 36,0 % (95 % ДІ: 30,0–43,0) для схеми для порівняння. Серед 135 ВІЛ-негативних і 13 ВІЛ-позитивних пацієнтів у Південно-Африканській Республіці, які отримували лікування за досліджуваною схемою, протягом двох років після початку лікування не було зареєстровано жодного випадку рецидиву. В інших дослідженнях даних про рецидиви не наводили.

Оскільки всі дослідження були спостережними й не передбачали порівняння між групами, замість оцінених показників ефекту було наведено описові узагальнення з об'єднаними частками. Рівень достовірності доказів для всіх результатів оцінено як дуже низький через дуже серйозний ризик систематичної похибки, серйозну або дуже серйозну неоднорідність результатів у межах окремих схем лікування та дуже серйозну непрямість доказів. Неточність оцінити не вдалося через відсутність порівняльних даних.

Автори огляду дійшли висновку, що узагальнені оцінки слід інтерпретувати з обережністю, зважаючи на невелику кількість досліджень, потенційне змішування за показаннями до лікування, інші можливі невраховані чинники змішування та неоднорідність між дослідженнями щодо оцінювання неврологічних наслідків.

ГРН, скликана у 2021 році, розглянула низку чинників. Хоча члени ГРН обговорили докази щодо переваг досліджуваної схеми лікування та її біологічної правдоподібності, вони відзначили дуже низький рівень достовірності доказів. Члени ГРН вирішили, що баланс ефектів «не свідчить на користь ані досліджуваної схеми лікування, ані схеми лікування для порівняння». Це рішення відображає варіативність як бажаних, так і небажаних ефектів, а також загалом дуже низький рівень достовірності доказів. Зважаючи на те, як швидко може погіршитися стан дітей із ТБМ, члени ГРН не вважали за доцільне віддавати перевагу одній схемі лікування перед іншою з огляду на дуже низький рівень достовірності доказів.

Члени ГРН також зазначили, що можливість упровадження коротшої інтенсивної схеми лікування залежить від конкретних умов. Важливими контекстуальними чинниками є прийнятність, вартість і доступність компонентів схеми лікування, зокрема дитячої лікарської форми етіонаміду – диспергованих таблеток дозуванням 125 мг. Важливими є й інші чинники, зокрема необхідність проведення контрольних обстежень, передбачених коротшою схемою лікування, та доступність таких обстежень. На думку членів ГРН, коротша інтенсивна схема лікування, імовірно, буде прийнятною, оскільки містить лікарські засоби, які застосовують уже багато років, зокрема препарати першого ряду та етіонамід. Вартість досліджуваної схеми лікування вища, ніж вартість схеми лікування для порівняння, однак це стосується лише вартості лікарських засобів. Члени ГРН наголосили, що важливо враховувати й інші витрати, зокрема витрати пацієнтів, їхніх сімей і системи охорони здоров'я.

ГРН визнала обмеженість даних щодо альтернативних схем лікування ТБМ і наголосила на необхідності продовжувати роботу над оптимізацією варіантів лікування ТБМ та поглибленням розуміння їхніх особливостей, зокрема практичних аспектів упровадження, таких як дозування.

Міркування щодо підгруп

Діти, які живуть із ВІЛ-інфекцією: більшість досліджень, включених до огляду, стосувалися лише ВІЛ-негативних дітей. Частка ВІЛ-позитивних дітей серед усіх дітей із ТБМ була невеликою,

і всі вони отримували лікування за досліджуваною схемою. У трьох дослідженнях, у яких застосовували досліджувану схему лікування та які було включено до огляду доказів, виявили 11 дітей із ВІЛ-інфекцією із загальної кількості 724 дітей. Тому провести аналіз із розподілом за ВІЛ-статусом не вдалося. В одному додатковому невеликому дослідженні за участю 13 дітей у Південно-Африканській Республіці застосовували досліджувану схему лікування подовженої тривалості – HRZEto протягом 9 місяців. Отже, рекомендація щодо 6-місячної схеми лікування не поширюється на дітей із ВІЛ-інфекцією, у яких діагностовано ТБМ.

Підлітки: популяція, визначена в запитанні PICO, охоплювала як дітей віком 0–9 років, так і підлітків віком 10–19 років. За наявними даними досліджень, медіана віку пацієнтів у трьох дослідженнях, у яких застосовували досліджувану схему лікування, становила відповідно 35 місяців (діапазон: від 2 місяців до 14 років), 28 місяців (діапазон: від 2 місяців до 15 років) і 30 місяців (діапазон: 5–82 місяці). У дослідженнях, у яких застосовували схему лікування для порівняння, вікову структуру було наведено у двох із трьох досліджень: в одному зазначено, що пацієнти були віком до 18 років, а в іншому медіана віку становила 3,3 року (діапазон: 1–16 років). Отже, ця рекомендація стосується як підлітків, так і дітей.

Інші аналізи підгруп: автори систематичного огляду заздалегідь запланували кілька аналізів підгруп, зокрема за віковими групами; серед пацієнтів із ЛС-ТБ, у тому числі з ТБ, резистентним до ізоніазиду; серед пацієнтів із мікробіологічно підтвердженим діагнозом порівняно з пацієнтами, яким діагноз встановили клінічно; за стадією захворювання на момент встановлення діагнозу відповідно до класифікації Ради медичних досліджень; а також серед пацієнтів з ускладненнями, зокрема туберкуломою та гідроцефалією. Однак провести ці аналізи не вдалося через недостатність даних.

Рекомендації щодо впровадження

Одним із ключових рекомендацій щодо впровадження є застосування досліджуваної схеми лікування з дотриманням правильного дозування всіх препаратів, що входять до її складу, та з використанням наявних лікарських форм, придатних для дітей, зокрема комбінованих препаратів із фіксованим дозуванням (КПФД), якщо це можливо. Схема лікування включає ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етіонамід у таких дозах:

- ізоніазид – 20 мг/кг, максимальна добова доза – 400 мг;
- рифампіцин – 20 мг/кг, максимальна добова доза – 600 мг;
- піразинамід – 40 мг/кг, максимальна добова доза – 2000 мг;
- етіонамід – 20 мг/кг, максимальна добова доза – 750 мг.

Раніше для цієї схеми лікування використовували комбінований препарат із фіксованим дозуванням ізоніазиду та рифампіцину (по 60 мг кожного компонента) у формі диспергованих таблеток, придатних для дітей, а піразинамід та етіонамід додавали у вигляді окремих препаратів. Комбінований препарат із фіксованим дозуванням 60/60 мг має обмежену доступність у світі, тоді як диспергувані таблетки ізоніазиду та рифампіцину в дозуванні 50/75 мг широко доступні через Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинити туберкульоз» – у понад 100 країнах на момент засідання ГРН. У разі застосування цієї лікарської форми доза рифампіцину в розрахунку на кілограм маси тіла дещо вища, оскільки співвідношення ізоніазиду та рифампіцину в препараті становить 1:1,5. Вищі дози рифампіцину застосовують і в кількох інших клінічних випробуваннях, зокрема SURE, TBM-KIDS та OptiRif Kids. Результати випробувань SURE та TBM-KIDS очікуються в найближчі роки, тоді як результати випробування OptiRif Kids (*72*) було опубліковано після засідання ГРН. Питання дозування за коротшою інтенсивною схемою лікування розглядали під час експертної консультації, скликаної ВООЗ після засідання ГРН. Інформацію про дозування за цією схемою наведено в практичному посібнику (*73*).

Диспергована лікарська форма етіонаміду для дітей у дозуванні 125 мг доступна через Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинимо ТБ» із березня 2018 року. Хоча замовлення на етіонамід регулярно надходять із країн із високим тягарем МЛС-ТБ, члени ГРН зазначили, що дитяча лікарська форма етіонаміду може бути недоступною в окремих країнах або на певних рівнях системи охорони здоров'я, де вона потрібна. На момент засідання ГРН ця лікарська форма постачалася через GDF до 41 країни протягом 2019–2021 років. Етіонамід є компонентом коротших повністю пероральних схем лікування МЛС/Риф-ТБ, що містять бедаквілін. Однак на момент проведення засідання ГРН (травень–червень 2021 року) коротшу схему рекомендували лише для дітей віком від 6 років.

Члени ГРН також зазначили, що цю схему лікування бажано застосовувати в дітей із ТБМ, у яких бактеріологічно підтверджено чутливість збудника до лікарських засобів. Водночас її можна застосовувати й у дітей, яким діагноз встановлено клінічно, за умови відсутності підозри на ЛС-ТБ. Це стосується, зокрема, дітей і підлітків, які контактували з пацієнтом із підтвердженим ЛС-ТБ, у тому числі з резистентністю до ізоніазиду, резистентністю до рифампіцину або множинною лікарською стійкістю. У країнах або регіонах із високою поширеністю ЛС-ТБ серед населення, де етіонамід застосовують для лікування ЛС-ТБ, відповідні програми та лікарі мають оцінювати ризики й переваги застосування цієї схеми лікування. Згідно з чинною рекомендацією щодо діагностики ТБМ, у дорослих і дітей з ознаками та симптомами ТБМ як початковий діагностичний тест слід застосовувати Xpert MTB/RIF або Xpert Ultra на зразку спинномозкової рідини замість мікроскопії мазка або культурального дослідження (сильна рекомендація; середній рівень достовірності доказів щодо точності Xpert MTB/RIF і низький рівень достовірності доказів щодо точності Xpert Ultra) (*74*).

A6. Моніторинг та оцінювання

Усі рекомендовані схеми лікування лікарсько-чутливого ТБ слід упроваджувати в межах стандартної системи програмного моніторингу. Національні туберкульозні програми (НТП) мають документувати вихідні клінічні та бактеріологічні показники, контролювати клінічну відповідь на лікування та визначати результати лікування відповідно до стандартних визначень. Контроль за лікуванням залишається важливим для зниження ризику набуття лікарської стійкості. На національному рівні необхідно періодично проводити дослідження лікарської стійкості або забезпечувати безперервний епідеміологічний нагляд, щоб оцінювати вплив схем лікування на основі рифампіцину та виявляти нові закономірності розвитку резистентності.

Для стандартної 6-місячної схеми лікування (2HRZE/4HR), щоденного приймання препаратів і використання комбінованих препаратів із фіксованим дозуванням (КПФД) не потрібні додаткові заходи моніторингу понад ті, що передбачені звичайною практикою туберкульозних програм.

Для 4-місячної схеми лікування осіб віком від 12 років, яка включає ізоніазид, рифапентин, моксифлоксацин і піразинамід, клінічний та лабораторний моніторинг залишається таким самим, як і для 6-місячної схеми лікування. Рутинне проведення ЕКГ на початку лікування не потрібне, якщо немає клінічних показань. Дослідження функції печінки слід проводити відповідно до національних вимог, зокрема з урахуванням додаткових заходів, передбачених попередженнями щодо безпеки застосування моксифлоксацину.

Для дітей і підлітків із нетяжким ТБ, які отримують 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR), клінічний моніторинг залишається незмінним, однак результати лікування визначають через 4 місяці. Якщо клінічне поліпшення недостатнє, туберкульозні програми мають повторно оцінити стан пацієнта, розглянути альтернативні діагнози, зокрема ЛС-ТБ, і визначити доцільність подовження лікування до 6 місяців. Важливо здійснювати подальше спостереження протягом періоду до 12 місяців після завершення лікування, щоб виявляти рецидиви, особливо під час упровадження коротших схем лікування.

Для дітей і підлітків із туберкульозним менінгітом, які отримують 6-місячну інтенсивну схему лікування як альтернативу 12-місячній схемі, упровадження має передбачати посилений моніторинг охоплення лікуванням і результатів лікування. Туберкульозні програми також мають відстежувати захворюваність на туберкульозний менінгіт серед дітей і підлітків, оскільки цей показник відображає подальше передавання інфекції та затримки з діагностикою.

Прогалини у наукових дослідженнях

ГРН у 2016 та 2021 роках обговорювали майбутні дослідження й визначили низку пріоритетних напрямів.

Ефективність лікування ТБ за допомогою комбінацій з фіксованою дозою в порівнянні з окремими лікарськими формами у хворих на ЛЧ-ТБ

- Додаткові дослідження причин, через які препарати КПФД не показали явних переваг, в порівнянні з окремими лікарськими формами.
- Фармакокінетичні дослідження біодоступності КПФД у порівнянні з окремими лікарськими формами та покращення вагових категорій для дозування препаратів.
- Оптимальна доза рифампіцину, в тому числі застосування різних лікарських форм у всіх вікових групах.
- Додаткові якісні дослідження, що докладно описують прихильність до лікування.
- Додаткова робота над препаратами КПФД для подальшого зменшення кількості таблеток, що приймаються, особливо серед пацієнтів із супутніми захворюваннями.

Використання кортикостероїдів у схемі лікування позалегеневого ТБ

- Оптимальна доза кортикостероїдів у разі ТБ менінгіту (включно з різними лікарськими формами).
- Оптимальна тривалість прийому кортикостероїдів у разі ТБ менінгіту й чи ця тривалість відрізняється в разі різних стадій менінгіту.
- Різна дія кортикостероїдів на ВІЛ-позитивних або ВІЛ-негативних людей, а також на тих, хто отримує (або не отримує) АРТ.
- Взаємозв'язок між застосуванням кортикостероїдів і ризиком розвитку раку з посиланням на дослідження перикардиту Mayosi et al. *(54)*.

4-місячна схема ізоніазиду, рифапентину, моксифоксацину та піразинаміду в разі чутливому ТБ легень

- Набуття лікарської стійкості до Mycobacterium tuberculosis та інших бактерій в лікування за 4-місячною схемою.
- Ефективність схеми лікування хворих на позалегеневий ТБ.
- Дослідження фармакокінетики, безпеки та переносимості в підлітків і дітей молодшого віку. Паралельно з клінічним випробуванням розпочато додаткове фармакокінетичне дослідження в дорослих, результати якого очікувалися протягом декількох місяців після засідання ГРН.
- Співвідношення витрати / ефективність короткої схеми.
- Міркування щодо впливу 4-місячної схеми на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.
- Прийнятність коротшої 4-місячної схеми, особливо для пацієнтів.
- Використання цієї схеми в певних підгрупах пацієнтів, включно з вагітними та жінками, що годують груддю, дітьми віком до 12 років, ВІЛ-позитивними особами з кількістю CD4 менш ніж 100 клітин/мм^3, особами з цукровим діабетом і особами завважки менш ніж 40 кг.
- Рекомендації щодо дозування для людей завважки менш ніж 40 кг.

- Використання та прийнятність препаратів КПФД, призначених для коротшої 4-місячної схеми.
- Оперативне дослідження лікування під безпосереднім наглядом в порівняння з самостійним прийомом препаратів.
- Прихильність до лікування та завершення лікування в програмних умовах.

Лікування позалегеневого ТБ

- Порівняльні дані щодо ефективності та безпеки коротшої інтенсивної й стандартної схем лікування.
- Дозування за коротшою інтенсивною схемою лікування та альтернативними схемами, які досліджують, зокрема за схемами, що передбачають застосування лікарських засобів у вищих дозах, ніж рекомендовано наразі.
- Питання справедливості, зокрема забезпечення рівного доступу до лікарських засобів, що входять до коротшої інтенсивної схеми лікування.
- Співвідношення витрати / ефективність коротших схем лікування порівняно з чинним стандартом лікування.
- Здійсненність і прийнятність схем лікування ТБМ.
- Дослідження наслідків ТБМ, зокрема їхніх видів і тяжкості, можливостей запобігання їм або їх корекції, а також об'єктивних показників якості життя та функціонального стану після завершення лікування.
- Одночасне застосування протизапальних засобів під час лікування дітей і підлітків із ТБМ.
- Оптимальні схеми лікування ТБМ у дітей і підлітків, які живуть із ВІЛ (CALHIV).

Список літератури (Розділ 1)

1. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (WHO/HTM/ TB/2017.05). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://iris.who.int/handle/10665/255052).

2. Treatment of tuberculosis, guidelines for national programmes, 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://iris.who.int/handle/10665/44165).

3. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946–1986, with relevant subsequent publications. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(10 Suppl 2):S231–79 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529902/).

4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/352522). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://iris.who.int/handle/10665/331326).

6. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://iris. who.int/handle/10665/205733).

7. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://iris.who.int/handle/10665/112360).

8. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/353399). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

9. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2009;6(9):e1000146 (https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000146).

10. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/ handle/10665/363590). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

11. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2009;6(9):e1000150 (https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000150).

12. Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. Lancet. 2004;364(9441):1244–51 (https:// doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17141-9).

13. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371(17):1577–87 (https://doi. org/10.1056/NEJMoa1407426).

14. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371(17):1588–98 (https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1315817).

15. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. N Engl J Med. 2011;365(16):1471–81 (https:// doi.org/10.1056/NEJMoa1013911).

16. Johnson JL, Hadad DJ, Dietze R, Maciel EL, Sewali B, Gitta P et al. Shortening treatment in adults with noncavitary tuberculosis and 2-month culture conversion. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(6):558–63 (https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0536OC).

17. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G et al. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. JAMA. 2011;305(14):1415–23 (https://doi.org/10.1001/jama.2011.436).

18. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, Iliayas S, Santhanakrishnan R, Menon PA et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(7):743–51 (https://doi.org/10.1164/ rccm.200903-0439OC).

19. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed-dose combination antituberculosis therapy: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2013;42(3):721–32 (https://doi.org/10.1183/09031936.00180612).

20. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodriguez A, Roque i Figuls M, Parker LA, Cayla J et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD009913 (https://doi.org/10.1002/14651858.CD009913.pub2).

21. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. Bull World Health Organ. 2001;79(1):61–8 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/11217670).

22. Milan-Segovia RC, Dominguez-Ramirez AM, Jung-Cook H, Magana-Aquino M, Romero-Mendez MC, Medellin-Garibay SE et al. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed-dose combination formulation. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(11):1454–60 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20937187/).

23. Hao LH, Guo SC, Liu CC, Zhu H, Wang B, Fu L et al. Comparative bioavailability of rifampicin and isoniazid in fixed-dose combinations and single-drug formulations. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(12):1505–12 (https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0647).

24. Aung KJ, Declercq E, Ali MA, Naha S, Datta Roy SC, Taleb MA et al. Extension of the intensive phase reduces relapse but not failure in a regimen with rifampicin throughout. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(4):455–61 (https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0216).

25. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://iris.who.int/ handle/10665/336069). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

26. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2014;371(17):1599–608 (https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1314210).

27. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. N Engl J Med. 2021;384(18):1705–18 (https://doi.org/10.1056/ NEJMoa2033400).

28. Grace AG, Mittal A, Jain S, Tripathy JP, Satyanarayana S, Tharyan P et al. Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;12(12):CD012918 (https://doi.org/10.1002/14651858.CD012918.pub2).

29. 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 (https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30222-6).

30. Kayomo MK, Mbula VN, Aloni M, Andre E, Rigouts L, Boutachkourt F et al. Targeted next-generation sequencing of sputum for diagnosis of drug-resistant TB: results of a national survey in Democratic Republic of the Congo. Sci Rep. 2020;10(1):10786 (https://doi.org/10.1038/s41598-020-67479-4).

31. Lim DR, Dean AS, Taguinod-Santiago MR, Borbe-Reyes A, Cabibbe AM, Zignol M et al. Low prevalence of fluoroquinolone resistance among patients with tuberculosis in the Philippines: results of a national survey. Eur Respir J. 2018;51(3) (https://doi.org/10.1183/13993003.02571-2017).

32. Mesfin AB, Araia ZZ, Beyene HN, Mebrahtu AH, Suud NN, Berhane YM et al. First molecular-based anti-TB drug resistance survey in Eritrea. Int J Tuberc Lung Dis. 2021;25(1):43–51 (https://doi.org/10.5588/ ijtld.20.0558).

33. 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 (https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(16)30190-6).

34. Zvada SP, Van Der Walt JS, Smith PJ, Fourie PB, Roscigno G, Mitchison D et al. Effects of four different meal types on the population pharmacokinetics of single-dose rifapentine in healthy male volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(8):3390–4 (https://doi.org/10.1128/AAC.00345-10).

35. Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, Chabala C, Palmer M, Kinikar A et al. Shorter treatment for nonsevere tuberculosis in African and Indian children. N Engl J Med. 2022;386(10):911–22 (https://doi.org/10.1056/ NEJMoa2104535).

36. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, Wobudeya E, Hissar S, Mave V et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2018;19(1):237 (https://doi.org/10.1186/s13063-018-2608-5).

37. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2007 (https://iris.who. int/handle/10665/43699).

38. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://iris.who.int/handle/10665/95584).

39. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://iris.who.int/handle/10665/332397). Licence: CC BY-NC-SA 39.0IGO.

40. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://iris.who.int/handle/10665/331170). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

41. Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010;50(9):1288–99 (https:// doi.org/10.1086/651686).

42. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://iris. who.int/handle/10665/342899). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

43. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://iris.who.int/handle/10665/44379).

44. 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://iris.who.int/handle/10665/208825).

45. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://iris.who.int/handle/10665/255884). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

46. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. J Med Assoc Thai. 1996;79(2):83–90 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8868018/).

47. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. Tuber Lung Dis. 1994;75(3):203–7 (https://doi.org/10.1016/0962-8479(94)90009-4).

48. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. Ann Trop Med Parasitol. 2009;103(7):625–34 (https://doi.org/10.1179/000349809X12502035776315).

49. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. Pediatrics. 1997;99(2):226–31 (https://doi.org/10.1542/peds.99.2.226).

50. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004;351(17):1741–51 (https://doi. org/10.1056/NEJMoa040573).

51. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13(3):223–37 (https://doi. org/10.1016/S1473-3099(12)70321-3).

52. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. Heart. 2000;84(2):183–8 (https://doi.org/10.1136/heart.84.2.183).

53. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. N Engl J Med. 2014;371(12):1121–30 (https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1407380).

54. Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database Syst Rev. 2002(4):CD000526 (https://doi.org/10.1002/14651858.CD000526).

55. Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, Doubell AF. Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. Cardiovasc J S Afr. 2006;17(5):233–8 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17117227/).

56. Schrire V. Experience with pericarditis at Groote Schuur Hospital, Cape Town: an analysis of one hundred and sixty cases studied over a six-year period. S Afr Med J. 1959;33:810–7 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/14443596/).

57. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet. 1987;2(8573):1418–22 (https://doi. org/10.1016/s0140-6736(87)91127-5).

58. Marais B. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):392–402.

59. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, Hesseling AC, Eley B, Hussey GD et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. BMC Infect Dis. 2007;7(1):140 (https://doi. org/10.1186/1471-2334-7-140).

60. Wolzak NK, Cooke ML, Orth H, van Toorn R. The changing profile of pediatric meningitis at a referral centre in Cape Town, South Africa. J Trop Pediatr. 2012;58(6):491–5 (https://doi.org/10.1093/tropej/fms031).

61. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014;14(10):947–57 (https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70852-7).

62. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. Tuberculosis (Edinb). 2010;90(6):375–92 (https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003).

63. Guidelines for the management of tuberculosis in children. Pretoria: Department of Health, Republic of South Africa; 2013.

64. van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elsland SL, Donald PR, Schoeman JF. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. Pediatr Infect Dis J. 2014;33(3):248–52 (https:// doi.org/10.1097/inf.0000000000000065).

65. van Well GT, Paes BF, Terwee CB, Springer P, Roord JJ, Donald PR et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. Pediatrics. 2009;123(1):e1–8 (https://doi.org/10.1542/peds.2008-1353).

66. Bang ND, Caws M, Truc TT, Duong TN, Dung NH, Ha DTM et al. Clinical presentations, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculous meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. BMC Infect Dis. 2016;16(1):573– (https://doi.org/10.1186/s12879-016-1923-2).

67. Solomons R. Developmental outcome at treatment completion in South African children with tuberculous meningitis.: 2015.

68. Dhawan SR, Gupta A, Singhi P, Sankhyan N, Malhi P, Khandelwal N. Predictors of neurological outcome of tuberculous meningitis in childhood: A prospective cohort study from a developing country. J Child Neurol. 2016;31(14):1622–7 (https://doi.org/10.1177/0883073816668112).

69. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P et al. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. Indian J Tuberc. 2017;64(4):296–301 (https:// doi.org/10.1016/j.ijtb.2017.03.001).

70. Thee S BRR, Blázquez-Gamero D, et al. Treatment and outcome in children with tuberculous meningitis – a multi-centre Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group study. 2022 (https://doi.org/10.1093/ cid/ciab982)

71. ptbnet: Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group [website]. Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group; 2026 (https://ptbnet.org/).

72. Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Winckler J, Draper HR, Fairlie L, van der Laan LE et al. Pharmacokinetics and safety of high-dose rifampicin in children with TB: the Opti-Rif trial. J Antimicrob Chemother. 2021 (https:// doi.org/10.1093/jac/dkab336).

73. WHO consolidated operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://iris.who.int/handle/10665/381095). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

74. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://iris.who.int/handle/10665/342331).

Розділ 2 Лікування лікарсько-стійкого ТБ:

Вступ

Штами туберкульозу (ТБ), стійкі до протитуберкульозних препаратів, важче піддаються лікуванню, ніж штами, чутливі до лікарських засобів, і становлять серйозну проблему для пацієнтів, медичних працівників та закладів охорони здоров'я. Крім того, поширення лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ) загрожує глобальному прогресу у напрямку досягнення цілей, визначених Стратегією подолання туберкульозу*(1)* Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Отже, існує гостра потреба у постійному розробленні доказових рекомендацій щодо лікування та догляду за хворими на ЛС-ТБ на основі останніх наявних та всебічних даних.

За останнє десятиліття ВООЗ розробила та видала доказові рекомендації щодо лікування та догляду за хворими на ЛС-ТБ, опубліковані в низці документів (див. **Вставку 2.1**). ВООЗ консолідувала настанови у відповідь на прохання держав-членів сприяти переданню політики на рівень країн. Перші інтегровані рекомендації щодо лікування та догляду за ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ) були опубліковані у 2019 році як *Зведена настанова ВООЗ з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (2)*, а її оновлення було випущено у 2022 році *(3)*. Консолідація рекомендацій ВООЗ з ТБ та ЛС-ТБ зараз розширена для кращого зображення шляху, який пройде пацієнт після впливу стійких штамів *Mycobacterium tuberculosis,* після того, як інфекція прогресувала до ТБ, і пацієнт був ідентифікований системою охорони здоров'я та направлений на лікування ЛС-ТБ.

Керівництво, надане в цьому модулі, викладає конкретні рекомендації ВООЗ щодо загального лікування, догляду та моніторингу пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ. У цьому документі узагальнено рекомендації, розроблені різними групами з розроблення настанов (ГРН), скликаними ВООЗ у 2011, 2018, 2019, 2021, 2022, 2024 та 2025 роках. ГРН застосовують підхід GRADE (Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій) для узагальнення доказів і формулювання рекомендацій щодо політики у сфері охорони здоров'я та відповідних коментарів. Цей розділ також містить рекомендації, зроблені в 2022 році на підставі нових даних, які були в розпорядженні ВООЗ, щодо такого: використання схеми бедаквілін, претоманід, лінезолід та моксифлоксацин (BPaLM) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та використання 9-місячних цілковито пероральних схем, що містять бедаквілін, для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. Документ також містить нові рекомендації, розроблені в червні 2024 року на основі нових доказів, отриманих у клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q. Про включення цих двох нових рекомендацій у оновлення консолідованої настанови громадськість було поінформовано за допомогою експрес-повідомлення у травні 2024 р. *(4)*. Це оперативне повідомлення було оприлюднено до виходу оновлених консолідованих настанов ВООЗ, щоб поінформувати національні туберкульозні програми (НТП) та інших заінтересованих сторін про ключові зміни в лікуванні ЛС-ТБ і сприяти оперативному переходу до оновлених підходів та плануванню на національному рівні. Оновлення цього розділу другого видання консолідованих настанов здійснено за результатами засідання ГРН у листопаді 2025 року. Воно містить кілька нових рекомендацій, розроблених на основі огляду та метааналізу доказів, отриманих у клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q.

Загалом у цьому розділі розглянуто рекомендації щодо застосування ефективних схем лікування людей із ЛС-ТБ, зокрема схем лікування ТБ, чутливого до рифампіцину, але резистентного до ізоніазиду (Нрез-ТБ); коротших повністю пероральних схем лікування МЛС/Риф-ТБ; триваліших схем лікування МЛС/Риф-ТБ; моніторингу відповіді на лікування МЛС/Риф-ТБ; початку антиретровірусної терапії (АРТ) у пацієнтів, які отримують протитуберкульозне лікування препаратами другого ряду; проведення хірургічних втручань у пацієнтів, які отримують лікування МЛС-ТБ; а також одночасного лікування вірусного гепатиту С (ВГС) і МЛС/Риф-ТБ. Щоб поінформувати світову спільноту про основні прогалини в знаннях і пріоритетні напрями досліджень, які потребують уваги, та сприяти розробленню рекомендацій на основі доказів, у документі також окреслено дослідницькі пріоритети, реалізація яких допоможе сформувати доказову базу для визначення досяжних стандартів охорони здоров'я.

Наведені в цьому документі рекомендації є складовою консолідованих настанов ВООЗ щодо ТБ і призначені насамперед для використання НТП, установами громадського здоров'я та іншими ключовими заінтересованими сторонами, які беруть участь у плануванні, упровадженні й моніторингу заходів із програмного ведення ЛС-ТБ.

ЛС-ТБ і далі становить значну проблему для громадського здоров'я та справляє глибокий вплив на пацієнтів, громади й системи охорони здоров'я. За глобальними оцінками, у 2024 році виникло близько 390 000 нових випадків МЛС/Риф-ТБ, однак офіційно повідомлено про менш ніж половину з них, і лише для цих випадків було розпочато лікування (*5*). Показники успішності лікування покращилися: з 50 % у 2012 році до 71 % у 2022 році. Проте майже 15 % людей із МЛС/Риф-ТБ і далі помирають від цієї хвороби (*6*). До 2022 року доступні варіанти лікування МЛС/Риф-ТБ були неоптимальними: лікування тривало довго, передбачало приймання більшої кількості таблеток і застосування препаратів із тяжчими побічними ефектами, що призводило до значної кількості побічних реакцій (ПР) і менш сприятливих результатів лікування. Однак у 2022 році відбувся прорив, коли було запроваджено першу 6-місячну схему лікування з використанням трьох-чотирьох препаратів.

Цей розділ присвячено лікуванню ТБ і веденню пацієнтів. У ньому наведено нові рекомендації ВООЗ, опубліковані тут уперше, а також чинні рекомендації з інших настанов ВООЗ, розроблені із застосуванням підходу GRADE.

Структура розділу

Частина «Рекомендації» цього розділу містить вісім розділів, які висвітлюють аспекти лікування ЛС-ТБ. Розглянуті аспекти:

- Лікування ЛС-ТБ з використанням 6-місячних схем:
  - 6-місячна схема лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом і моксифлоксацином або клофазиміном (BPaL/M/C);
  - 6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та/або клофазиміном (BDLLfx/C).
- лікування ЛС-ТБ з використанням 9-місячних схем:
  - 9-місячна цілковито пероральна схема;
  - модифікована 9-місячна цілковито пероральна схема;
- лікування ЛС-ТБ з використанням довгострокових схем;
- лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ);
- стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ;
- початок АРТ для людей, які отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ;
- хірургічне втручання для пацієнтів, що отримують лікування МЛС/Риф-ТБ; та
- одночасне лікування ВГС та МЛС/Риф-ТБ.

Кожен розділ починається з чинних рекомендацій ВООЗ щодо цього аспекту, а потім надає інформацію про доказові дані, які використовуються для надання інформації для цієї рекомендації, резюме аналізів, які були проведені на основі доказових даних, міркування щодо окремих підгруп а також міркування щодо впровадження. У додатках докладніше описано методи, наведено інформацію про ГРН, скликані у 2011, 2018, 2019, 2021, 2022, 2024 та 2025 роках, запитання PICO (кількість населення, заходи, порівняння, результат), профілі доказів, аналізи за підходом «прийняття рішень на основі доказів» (EtD), неопубліковані дані та плани статистичного аналізу. Додаткова інформація щодо лікування МЛС/Риф-ТБ представлена у відповідному розділі *Операційного керівництва ВООЗ щодо лікування туберкульозу*, окремому документі, який призначений для сприяння зусиллям із впровадження *(7, 8)*.

Довідкова інформація

Ефективне лікування ТБ, включаючи його стійкі форми, залежить від використання декількох лікарських засобів, що вводяться в комбінації протягом необхідної тривалості. За останні роки було досягнуто значного прогресу у визначенні ефективніших, безпечніших лікарських засобів та коротших схем лікування. Починаючи з 1990-х років,

ВООЗ регулярно оцінює доказові дані щодо використання конкретних складів лікарських засобів та комбінацій схем різної тривалості *(2, 9-16).* Історично склалося так, що пацієнтів із певними формами хіміорезистентності часто лікували протягом 20 місяців або довше. У 2016 році було рекомендовано стандартизовану коротшу схему лікування тривалістю 9–12 місяців для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, у яких збудник не мав резистентності до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду. Водночас триваліші схеми лікування (18–20 місяців) залишалися альтернативою для пацієнтів, яким коротша схема не підходила. Подальші зміни цих схем лікування спонукали ВООЗ повторно оцінити доказову базу, що, своєю чергою, зумовило перегляд рекомендацій з урахуванням співвідношення ефективності та шкоди нових схем лікування або модифікованих рекомендованих схем.

Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ в останні роки викликав низку ініціатив щодо лікування пацієнтів коротшими схемами в програмних та дослідних умовах *(17-22)*. У ретельно відібраних пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, які раніше не отримували препаратів другого ряду або не мають додаткової резистентності до цих препаратів, такі схеми лікування дають змогу досягти одужання без рецидиву приблизно у 80 % випадків або більше, навіть за умов програмного впровадження (*17*, *21*). У 2016 році на підставі даних спостережних досліджень стандартизованих коротших схем у різних азійських та африканських країнах ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану коротшу схему лікування МЛС-ТБ протягом 9-12 місяців для пацієнтів, що відповідають критеріям *(16)*. Згодом, за результатами клінічного випробування – Випробування етапу 1 Стандартної схеми лікування протитуберкульозними препаратами для пацієнтів із МЛС-ТБ (STREAM) – переглянута рекомендація щодо застосування коротшої схеми лікування МЛС-ТБ була випущена у 2018 році після оцінювання доказових даних та класифікації користі та ризиків певних препаратів; переглянута рекомендація включала рекомендацію щодо заміни ін'єкційного засобу, канаміцину (або капреоміцину), на амікацин *(2)*.

Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування (наприклад, коротші схеми без ін'єкційних препаратів). Бедаквілін був першим новим препаратом, який було додано до групи доступних протитуберкульозних препаратів другого ряду. У 2013 році ВООЗ випустила тимчасові рекомендації щодо застосування бедаквіліну з іншими рекомендованими ВООЗ препаратами для лікування МЛС-ТБ. Бедаквілін поступово став основним препаратом у лікуванні ЛС-ТБ, спочатку як додатковий засіб у триваліших схемах лікування МЛС/Риф-ТБ, а потім став препаратом групи А разом з фторхінолонами та лінезолідом. У 2019 році Міністерство охорони здоров'я ПАР поділилося з ВООЗ даними спостережень про цілковито пероральною коротшою схемою, що містить бедаквілін, тривалістю 9 місяців. Ця схема була переглянута та рекомендована ВООЗ з 2019 року з такою комбінацією лікарських засобів: бедаквілін (застосовується протягом 6 місяців) у комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (високі дози), піразинамідом та клофазиміном протягом 4 місяців (з можливістю подовження до 6 місяців, якщо в пацієнта залишається позитивний результат мазку мокротиння наприкінці 4 місяців); з подальшим 5-місячним лікуванням левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном, етамбутолом та піразинамідом (4–6 Bdq[6]-Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E).

Нагальна потреба в ефективніших схемах лікування пацієнтів із широкою лікарською стійкістю, зокрема резистентністю до фторхінолонів і складнішими профілями лікарської стійкості, стала поштовхом до проведення низки досліджень та ініціатив із випробування нових і перепрофільованих методів лікування, зокрема нових лікарських засобів і препаратів, перепрофільованих для лікування ТБ. Одним із перших досліджень було дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance. Дослідження Nix-TB було відкритим спостережним когортним дослідженням фази 3 з однією групою, в якому було оцінено безпеку, ефективність, переносимість та фармакокінетичні властивості 6-місячної схеми лікування бедаквілін, претоманід і лінезолід (BPaL), яка може бути продовжена до 9 місяців для тих, хто пропускав дози, або тих, у кого залишився позитивний мазок посіву або став з негативного позитивним між 4 та 6 місяцями лікування *(23)*. Дослідження проводилось у період з 2014 по 2019 рік в трьох дослідницьких центрах в ПАР, з першим пацієнтом, який був зарахований у квітні 2015 року. Дослідження Nix-TB надало докази, які ВООЗ розглянула разом із ГРН у листопаді 2019 року. На підставі цих доказів було сформульовано рекомендацію щодо застосування схеми BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ в умовах проведення операційних досліджень.

Під час підготовки до оновлення настанов у 2022 році ВООЗ отримала дані ще одного випробування – NExT (Newer and Emerging Treatment for MDR/RR-TB – нові методи лікування МЛС/Риф-ТБ). Це було відкрите рандомізоване контрольоване випробування (РКВ) II–III фаз, у якому в Південно-Африканській Республіці оцінювали ефективність повністю пероральної схеми лікування тривалістю 6–9 місяців для пацієнтів із МЛС-ТБ порівняно зі схемою стандартного лікування (СЛ), що застосовувалася на той час у країні (*24*).

Ми вдячні головному досліднику та його колегам з Кейптаунського університету та Південноафриканської ради з медичних досліджень за обмін даними. Однак під час засідання ГРН було вирішено, що дані цього дослідження не можна використати для доповнення обговорення питання PICO, розробленого для нього, через дострокове припинення випробування та варіативність складу схеми лікування, що досліджувалася. Це не применшує високої цінності результатів випробувань, які підтверджують меншу ефективність та значно гірший профіль безпеки схем лікування ЛС-ТБ, що ґрунтуються на ін'єкційних препаратах та фторхінолонах (але не включаючи нові та перепрофільовані препарати). Важливо відзначити, що дослідження показало, що кращі результати можуть бути досягнуті в разі 6-місячної цілковито пероральної схеми лікування, ніж у разі традиційної 9-місячної схеми або триваліших схем на основі ін'єкційних препаратів, що підтверджує концепцію 6-місячної цілковито пероральної схеми лікування МЛС/Риф-ТБ.

Два РКВ, завершені у 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази, які спонукали ВООЗ провести оцінювання для розроблення нових або оновлення чинних рекомендацій щодо широкого впровадження в межах національних програм схеми BPaL/M для лікування МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ. У грудні 2022 року ВООЗ опублікувала оновлені настанови, засновані на доказах, щодо лікування ЛС-ТБ, зокрема МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ: «Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу. *Модуль 4: лікування та догляд – лікування лікарсько-стійкого туберкульозу» (25).*

У 2024 році два клінічні випробування – BEAT Tuberculosis і endTB – надали нові докази щодо застосування нової 6-місячної схеми та кількох модифікованих 9-місячних схем лікування МЛС/Риф-ТБ. Ці докази стали підґрунтям для оновлення настанов у 2025 році, яке містило нові рекомендації щодо 6-місячної та кількох модифікованих 9-місячних схем лікування.

У 2025 році ВООЗ оприлюднила й оцінила дані подальшого спостереження в межах дослідження TB-PRACTECAL, зокрема результати за 108 тижнів і дані повногеномного секвенування (WGS) ізолятів, отриманих від учасників із невдачею лікування або рецидивом захворювання. Нові дані дослідження endTB-Q дали змогу провести метааналіз результатів досліджень endTB-Q і BEAT Tuberculosis. Результати цих аналізів стали підґрунтям для більш диференційованого підходу до лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень різного ступеня тяжкості. Об'єднані результати свідчили, що в пацієнтів із тяжким пре-ШЛС-ТБ легень ефективність схеми BDLC може бути недостатньою, а її застосування може супроводжуватися підвищеним ризиком посилення резистентності до основних препаратів схеми лікування. Для цієї підгрупи пацієнтів було запропоновано застосовувати схему BPaLC або триваліші 18-місячні схеми лікування, рекомендовані ВООЗ, з урахуванням вікових критеріїв відповідності, щоб оптимізувати результати лікування та обмежити подальший розвиток лікарської стійкості.

Обсяг оновлення настанов і наявні докази

У цьому розділі наведено конкретні рекомендації щодо лікування ЛС-ТБ, зокрема щодо застосування схем лікування Нрез-ТБ, коротших і триваліших схем лікування МЛС/Риф-ТБ, моніторингу відповіді на лікування у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, початку АРТ у пацієнтів, які отримують протитуберкульозне лікування препаратами другого ряду, проведення хірургічних втручань у пацієнтів, які лікуються від ЛС-ТБ, а також одночасного застосування препаратів для лікування МЛС/Риф-ТБ і ВГС.

У таблиці 2.1 наведено докази, якими дослідники та НТП надали ВООЗ у межах оновлення настанов щодо лікування ЛС-ТБ у 2019, 2021, 2024 та 2025 роках.

Таблиця 2.1. Наявні фактичні доказові дані для оновлення настанови

Клінічне випробування (умови)	Популяція	Схема(-и) втручання	Схема(-и) порівняння
Дослідження BEAT Tuberculosis **(ПАР)**	6 років та старше: • діти віком від 6 до 12 років із підтвердженим або ймовірним Риф-ТБ легень, щодо яких лікар, який направив дитину, або дослідник ухвалив рішення про лікування Риф-ТБ • учасники віком старше 12 років з підтвердженим ТБ легень з початковими лабораторними результатами стійкості щонайменше до рифампіцину	6-місячна схема BDL_{600} LfxC	Множинні – місцеві стандарти лікування, зокрема: • 9-12-місячна пероральна схема з L_{600} протягом 2 місяців (для пацієнтів, чутливих до фторхінолонів) • 18-20-місячна цілковито пероральна індивідуальна схема (для пацієнтів, стійких до фторхінолонів)
Дослідження endTB **(Грузія, Індія, Казахстан, Лесото, Пакистан, Перу, ПАР)**	Пацієнти віком від 15 років із документально підтвердженим туберкульозом легень, спричиненим штамами *M. tuberculosis*, резистентними до рифампіцину та чутливими до фторхінолонів, що діагностовано за допомогою валідованого швидкого молекулярного тесту	9-місячні схеми лікування BL_{600}MZ BL_{600}LfxCZ BDL_{600}LfxZ DCL_{600}LfxZ DCMZ (через 16 тижнів учасники були рандомізовані для отримання лінезоліду в дозі 300 мг щодня або 600 мг тричі на тиждень)	Множинні – місцеві стандарти лікування, зокрема: • 18-20-місячна цілковито пероральна індивідуалізована схема
TB-PRACTECAL **(ПАР, Білорусь, Узбекистан)**	Мікробіологічно підтверджений *M. tuberculosis* у мокротинні та стійкість до рифампіцину *Вибірка для первинного аналізу з подальшим спостереженням 72 тижні.* Кількість людей, які досягли 24, 72 та 108 тижнів, відрізняється, тому що дослідження було припинено достроково	Стадія 2 (випробування фази 3) 24 тижнів BPaLM (B-Pa-$Lzd_{600->300}$-Mfx) Стадія 1 (випробування фази 2) 24 тижні BPaLC (B-Pa-$Lzd_{600->300}$-Cfz) 24 тижні BPaL (B-Pa-$Lzd_{600->300}$)	Множинні – місцевий стандарт лікування, зокрема: • 9-12-місячна схема, що містить ін'єкційні препарати • 18–24-місячна схема, рекомендований ВООЗ (до 2019 р.) • 9–12-місячна цілковито пероральна схема • 18–20-місячна цілковито пероральна схема

Клінічне випробування (умови)	Популяція	Схема(-и) втручання	Схема(-и) порівняння
Nix-TB (ПАР)	пацієнти віком від 14 років із пре-ШЛС-ТБ (за визначенням, чинним до 2021 року) або МЛС-ТБ у разі непереносимості лікування чи відсутності відповіді на нього	6–9-місячна схема $BPaL_{1200–26\ тижнів}$, що передбачає застосування лінезоліду в дозі 1200 мг на добу протягом 6 місяців (із можливістю продовження лікування до 9 місяців у пацієнтів, у яких на 4-му місяці посів залишається позитивним)[a]	Не було групи стандарту лікування.
ZeNix (ПАР, Грузія, Республіка Молдова та Російська Федерація) *(26)*	Пацієнти віком 14 років і старше з пре-ШЛС-ТБ (визначення до 2021 р.) або МЛС/Риф-ТБ з непереносимістю лікування/що не відповідає на лікування Стратифікація за ВІЛ-статусом та типом ТБ Фаза 3 частково засліплена	6–9 місяців BPaL 4 групи з різним дозуванням лінезоліду $BPaL_{1200–26\ тижнів}$ $BPaL_{1200–9\ тижнів}$ $BPaL_{600–26\ тижнів}$ $BPaL_{600–9\ тижнів}$	Не було групи стандарту лікування.
Когорта Південноафриканської програми боротьби з туберкульозом, 2019 р., EDRWeb (ПАР)	Підтверджена резистентність до рифампіцину на основі тесту GeneXpert MTB/RIF або аналізу методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами	триваліша схема: ≥18 місяців, включаючи бедаквілін, левофлоксацин, лінезолід, теризидон та клофазимін Коротша схема, що включає 9-12 місяців бедаквіліну, лінезоліду (2 місяці), левофлоксацину, клофазіміну, високих доз ізоніазиду, піразинаміду та етамбутолу	Немає групи порівняння
Когорта Південноафриканської програми боротьби з туберкульозом, 2017 р., набір даних EDRWeb (ПАР)	Підтверджена резистентність до рифампіцину на основі тесту GeneXpert MTB/RIF або аналізу методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами	Не застосовується	Коротша схема: 9-12 місяців; 4–6Bdq-Lfx/ Mfx-Eto-E-Z-Hh-Cfz), водночас <1% одержують лінезолід

Клінічне випробування (умови)	Популяція	Схема(-и) втручання	Схема(-и) порівняння
ІДП ВООЗ 2021 р. **(кілька когорт після публічного запиту даних ВООЗ)**	Підтверджена резистентність до рифампіцину, що ґрунтується на молекулярному або культуральному тестуванні медикаментозної чутливості.	Не застосовується	Як схема зовнішнього порівняння використовувалася ІДП ВООЗ. Включено учасників, які отримували 9–12-місячні цілковито пероральні схеми з використанням щонайменше бедаквіліну та лінезоліду; АБО використовували рекомендовану ВООЗ (2019) цілковито пероральну схему, що містить бедаквілін (9–12 місяців) у комбінації: 4–6 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E; АБО схема лікування, що передбачає виключно пероральний прийом препаратів протягом ≥18 місяців і містить щонайменше бедалікін та лінезолід (довготривала схема ВООЗ)
Дослідження NExT *(24)* **(ПАР)**	Підтверджена позитивним результатом тесту GeneXpert мультирезистентність і резистентність до рифампіцину принаймні у двох тестах медикаментозної чутливості Відсутність резистентності до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів другого ряду	6-9-місячна схема Lzd-Bdq-Lfx-PZA-Eto/високі дози ізоніазиду/Trd (за результатами генетичних аналізів, індивідуальна)	**2015-16:** 21-24 місячна схема Km-Mox-PZA-Eto/Hh-Trd протягом 6-8 місяців, потім Mox-PZA-Eth-Trd протягом 18 місяців після 2 негативних результатів посіву мокротиння **2016 р. і далі:** 9–11 Km (6–8)-Mfx-Cfz-Trd-Z-Eto/Hh І триваліша схема: 18–20 Km (6–8)-Mfx-Cfz-Trd-Z-Eto/Hh
Дослідження endTB	Учасники віком від 15 років із пре-ШЛС-ТБ	6-місячна схема $BDL_{600}C$	18-20-місячна цілковито пероральна індивідуальна схема (для пацієнтів, стійких до фторхінолонів)

BDLC – бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін; BDLLfxC – бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і клофазимін; BDLLfxZ – бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і піразинамід; BLLfxCZ – бедаквілін, лінезолід, левофлоксацин, клофазимін і піразинамід; BLMZ – бедаквілін, лінезолід, моксифлоксацин і піразинамід; BPaL – бедаквілін, претоманід і лінезолід; BPaLC – бедаквілін, претоманід, лінезолід і клофазимін; BPaLM – бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин; DCLLfxZ – деламанід, клофазимін, лінезолід, левофлоксацин і піразинамід; DCMZ – деламанід, клофазимін, моксифлоксацин і піразинамід; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ІДП – індивідуальні дані пацієнтів; *M. tuberculosis* – *Mycobacterium tuberculosis*; МЛС/Риф-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; МЛС-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; пре-ШЛС-ТБ – туберкульоз із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю; РКВ – рандомізоване контрольоване випробування; Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз; ТБ – туберкульоз; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я. [a] Двадцять один пацієнт у дослідженні Nix-ТВ отримував лінезолід у дозі 600 мг/добу на початку періоду набору учасників.

Короткий огляд рекомендацій ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ

Рекомендації щодо лікування ЛС-ТБ, наведені в цьому документі, ґрунтуються на попередніх документах ВООЗ із настановами (**вставка 2.1**), а також на результатах нещодавнього засідання ГРН ВООЗ, що відбулося в листопаді 2025 року. Ці рекомендації замінюють *Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: «Лікування та догляд»*, опубліковані у 2025 році (*3*), та *«Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 5: ведення туберкульозу в дітей і підлітків» (2022 рік) (27*).

Вставка 2.1. Настанови ВООЗ з лікування, що містять рекомендації, включені до цього розділу з лікування ЛС-ТБ

- Настанови щодо програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу: оновлення 2011 року. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6) *(13)*
- Застосування бедаквіліну при лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові стратегічні рекомендації. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.6) *(14)*
- Застосування деламаніду при лікуванні мультирезистентного туберкульозу: тимчасові стратегічні рекомендації. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.23) *(15)*
- Застосування деламаніду при лікуванні мультирезистентного туберкульозу у дітей та підлітків: тимчасові стратегічні рекомендації. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.14) *(28)*
- Настанови ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу: оновлення 2016 року. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4) *(16)*
- Настанова ВООЗ із лікування ізоніазид-резистентного туберкульозу. Доповнення до настанов ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.7) *(29)*
- Настанова ВООЗ із лікування мультирезистентного та рифампіцин-резистентного туберкульозу, оновлення 2018 року. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.15) *(30)*
- Консолідовані настанови ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.7) *(2)*
- Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування – лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2020 (ISBN 978–92–4–000704–8) *(31)*
- Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5. Ведення туберкульозу в дітей і підлітків. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2022 р. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO *(27)*
- Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування – лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; оновлення 2022 року (ISBN 978–92–4–006312–9). Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO *(25)*
- Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2025 (ISBN 978–92–4–010724–3). Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO *(32)*

Рекомендації наведено в таблиці 2.2 та позначено як «НОВА» або «ОНОВЛЕНА», якщо їх сформульовано на підставі огляду нових доказів. Рекомендації без таких позначок залишилися без змін, тобто їх відтворено з попередніх настанов, оскільки під час їх перегляду нових доказів не було або пошук таких доказів не проводився.

Таблиця 2.2. Перелік рекомендацій щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу; рекомендації, позначені червоним кольором, є НОВИМИ або ОНОВЛЕНИМИ на підставі перегляду нових доказів

B1. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем	
B1.1	6-місячна схема лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом і моксифлоксацином або клофазиміном (BPaL/M/C) для лікування МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ (ОНОВЛЕНА) ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (BPaLM), замість 9-місячної або подовженої (18-місячної) схеми у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B1.1a	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, претоманід і лінезолід (BPaL), 15 замість схеми BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ[15] легень нетяжкого перебігу (НОВА). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B1.1b	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, претоманід, лінезолід , і клофазимін (BPaLC), 16 замість схеми BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ[16] легень тяжкого перебігу (НОВА). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B1.2	6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfx/C) (ОНОВЛЕНА) ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід (600 мг), левофлоксацин , і клофазимін (BDLLfx/C), у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, незалежно від наявності резистентності до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B1.2a	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ[17] легень нетяжкого перебігу замість рекомендованих наразі триваліших схем лікування (18 місяців або довше) (НОВА). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B1.2b	ВООЗ не рекомендує застосовувати шестимісячну схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ[18] легень тяжкого перебігу замість рекомендованих наразі триваліших схем лікування (18 місяців або довше) (НОВА). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

[15] Див. примітки до рекомендації.
[16] Див примітки до рекомендації.
[17] Див примітки до рекомендації.
[18] Див примітки до рекомендації.

B2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем

B2.1 **9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ**

ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена резистентність до фторхінолонів.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B2.2 **Модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми лікування МЛС/Риф-ТБ**

ВООЗ рекомендує застосування 9-місячних повністю пероральних схем (**BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ**) замість наразі рекомендованих тривалих (>18 місяців) схем у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем пропонується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ замість BDLLfxZ.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B2.3 ВООЗ пропонує не використовувати 9-місячні схеми DCLLfxZ або DCMZ у порівнянні з нині рекомендованими тривалішими (>18 місяців) схемами у пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБ, чутливим до фторхінолонів.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B2.4 У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B3. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем

B3.1 У пацієнтів з ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи A та принаймні один препарат групи B, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилося, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовується лише один або два препарати групи A, мають бути включені обидва препарати групи B. Якщо схема лікування не може бути складена із лише препаратів груп A і B, додаються препарати групи C.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів) [19]

B3.2 **Канаміцин і капреоміцин** не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B3.3 **Левофлоксацин або моксифлоксацин** потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.

(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)

B3.4 **Бедаквілін** потрібно включати до триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше.

(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)

Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

У дітей віком до 6 років із МЛС/Риф-ТБ можна застосовувати повністю пероральну схему лікування, що містить бедаквілін.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

[19] Група A – левофлоксацин або моксифлоксацин, бедаквілін і лінезолід; група B – клофазимін і циклосерин або теризидон; група C – етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем–циластатин або меропенем, амікацин (або стрептоміцин), етіонамід або протіонамід і *p*-аміносаліцилова кислота. Докладнішу інформацію про розподіл препаратів за групами див. у таблиці 2.20.

B3.5	**Лінезолід** потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
B3.6	**Клофазимін і циклосерин або теризидон** можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.7	**Етамбутол** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.8	**Деламанід** може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* У дітей із МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років **деламанід** можна застосовувати в складі триваліших схем лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.9	**Піразинамід** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.10	**Іміпенем-циластатин або меропенем** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* [20]
B3.11	**Амікацин** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.12	**Етіонамід або протіонамід** можна включати до складу довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ лише якщо не використовуються бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід, або якщо неможливо сформувати кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.13	**Пара-аміносаліцилову кислоту** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.14	**Клавуланову кислоту** не слід включати до схем лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалі схеми. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)* [1]
B3.15	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується **загальна тривалість лікування 18-20 місяців**; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

[20] Іміпенем-циластатин та меропенем застосовують із клавулановою кислотою, яка доступна лише у препаратах, поєднаних із амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенему-циластатину або меропенему.

B3.16 У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , які отримують довші схеми лікування, рекомендована **тривалість лікування – 15–17 місяців після конверсії культури**; тривалість може змінюватися залежно від клінічної відповіді на терапію.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B3.17 Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується **інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців**; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B4. Лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ)

B4.1 У пацієнтів із підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом (Нрез-ТБ), рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом та левофлоксацином тривалістю 6 місяців.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B4.2 Пацієнтам із підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом до схеми лікування не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні засоби.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B5. Стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ

B5.1 У пацієнтів із мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), які отримують тривалу схему лікування,
рекомендується проводити посів мокротиння на живильне середовище на додачу до мікроскопії мазка мокротиння, з метою моніторингу ефективності лікування. Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць.

(Сильна рекомендація, середній рівень упевненості в оцінках точності тесту)

B6. Початок АРТ в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

B6.1 Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від рівня CD4,
якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії.

(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B7. Хірургічне втручання у пацієнтів, які проходять лікування МЛС/Риф-ТБ

B7.1 У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

B8. Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ

B8.1 У пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС ВООЗ рекомендує
одночасно призначати лікування ВГС та ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

Рекомендації

B1. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем

Рекомендація B1.1 6-місячна схема лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом і моксифлоксацином або клофазиміном (BPaL/M/C);

№	Рекомендації
B1.1	ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (BPaLM), замість 9-місячної або подовженої (18-місячної) схеми у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (**ОНОВЛЕНА**). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B1.1a	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, претоманід і лінезолід (BPaL), замість схеми BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ (див. примітки) легень нетяжкого перебігу (**НОВА**). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B1.1b	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, претоманід, лінезолід і клофазимін (BPaLC), замість схеми BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ (див. примітки) легень тяжкого перебігу (**НОВА**). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

- Проведення тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів наполегливо рекомендується пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ, однак очікування результатів тесту не має затримувати початок лікування за схемою BPaL/M/C. Результати тесту мають бути підставою для ухвалення рішення про те, чи залишати моксифлоксацин у схемі лікування, чи вилучити його. У разі документально підтвердженої резистентності до фторхінолонів лікування слід розпочати або продовжити за схемою BPaL або BPaLC залежно від тяжкості захворювання: BPaL – за нетяжкого пре-ШЛС-ТБ легень, BPaLC – за тяжкого.
- Ця рекомендація стосується:
  - людей з МЛС/Риф-ТБ або з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ);
  - людей з підтвердженим ТБ легень та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням центральної нервової системи (ЦНС), кістково-суглобової або дисемінованої форми ТБ з поліорганним ураження; [21]
  - дорослих і підлітків віком 14 років і старше;
  - усіх людей, незалежно від ВІЛ-статусу; та
  - пацієнтів з попереднім прийомом бедаквіліну, лінезоліду, претоманіду, деламаніду або клофазиміну менш ніж 1 місяць. Якщо тривалість попереднього застосування певних препаратів перевищувала 1 місяць, пацієнти все одно

[21] Див. міркування щодо підгруп.

можуть отримувати відповідні схеми лікування за умови, що резистентність до препаратів, яким вони раніше зазнавали впливу, виключено.

- Ця рекомендація не поширюється на вагітних і жінок, що годують груддю, через обмежені дані про безпеку претоманіду.[22]
- Рекомендована доза лінезоліду для всіх трьох схем – BPaLM, BPaL і BPaLC – становить 600 мг один раз на добу.[23]
- Якщо стійкість до фторхінолонів не відома, схему лікування слід розпочинати з BPaLM, а потім коригувати на основі результатів ТМЧ. За підтвердженої чутливості до фторхінолонів лікування можна продовжувати за схемою BPaLM незалежно від тяжкості захворювання. У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу моксифлоксацин слід замінити на клофазимін (C), а лікування розпочати або продовжити за схемою BPaLC. У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу лікування можна розпочати або продовжити за схемою BPaL.
- Для вибору схеми лікування тяжкий пре-ШЛС-ТБ легень визначають за наявністю порожнин розпаду на рентгенограмі органів грудної клітки та високого бактеріального навантаження, про яке свідчить позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння з градацією 1+ або вище, або результат 2+ чи вище (або еквівалентний результат молекулярного тесту, рекомендованого ВООЗ), навіть за відсутності порожнин розпаду. У цьому контексті нетяжким вважають пре-ШЛС-ТБ легень, який не відповідає наведеним вище критеріям тяжкого перебігу.

Обґрунтування

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на доказах і міркуваннях, докладно викладених у наведених нижче підрозділах. Дані РКВ – другого етапу дослідження TB-PRACTECAL, що відповідає випробуванню III фази, – засвідчили значно вищу частоту стійкого успіху лікування за шестимісячною схемою BPaLM (89 %), ніж за кількома схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ на час проведення випробування (52 %). Крім того, протягом періоду подальшого спостереження після завершення лікування за схемою BPaLM рідше реєстрували невдачу лікування, смерть і втрату зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (ВПС). Дані двох досліджень (TB-PRACTECAL та ZeNix) свідчать про меншу кількість ПР у разі прийому лінезоліду у дозі 600 мг зі збереженням високої ефективності. Було вирішено, що впровадження цієї схеми, імовірно, здійсненне та прийнятне, а економічна ефективність і рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, покращилися. Порівняння груп пацієнтів, які отримують цю схему, з тими, хто отримує рекомендовані схеми тривалістю 9 місяців або довше, свідчить на користь 6-місячної схеми BPaLM, припускаючи, що вона є схемою вибору для відповідних груп пацієнтів.

У 2025 році ВООЗ отримала додаткові дані дослідження TB-PRACTECAL, зокрема результати подовженого спостереження протягом 108 тижнів і дані повногеномного секвенування (WGS) культур, отриманих від учасників із невдачею лікування або рецидивом захворювання. Ці докази розглянули під час засідання ГРН у листопаді 2025 року. За результатами обговорення було запропоновано диференційованіший підхід до лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень залежно від тяжкості захворювання.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних; зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації. Додаткові відомості про доказові дані наявні у додатках, які містять зведені таблиці доказових даних GRADE та таблиці EtD GRADE (**додаток 5**).

---

[22] Дані щодо застосування претоманіду вагітними жінками обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на розвиток ембріона та плода.

[23] Додаткові відомості про дозування лінезоліду та можливе зниження дози наведено в розділі «Рекомендації щодо впровадження».

Запитання PICO

Рекомендації у цьому розділі є результатом оцінювання запитань PICO, наведених нижче. Через те, що використовувалися різні групи втручання та групи порівняння, запитання PICO 3, 5 та 6 були поділені на кілька підпитань PICO (подробиці наведені в тексті та таблиці 1.3).

Запитання PICO 3-2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022 р.): *Чи потрібно використовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми BPaL у пацієнтів, яким показано схему BPaL?*

Запитання PICO 4-2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022 р.): *Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду у пацієнтів з пре-РР ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів)?*

Запитання PICO 5-2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022 р.): *Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів?*

Запитання PICO 6-2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022 р.): *Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?*

Запитання PICO 2-2025 (пре-ШЛС-ТБ 2025 р.): *Чи потрібно застосовувати схему BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість схем лікування, використаних як групи порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL?*

Запитання PICO 3-2025 (пре-ШЛС-ТБ 2025 р.): *Чи потрібно застосовувати схему BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість схем лікування, використаних як групи порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL?*

Запитання PICO 6 (a; b)–2025 (пре-ШЛС-ТБ 2025 р.): *Чи потрібно застосовувати схему BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість схеми BPaL?*

Розглянуті дані та дослідження

Огляд питань PICO 3–2022, 4–2022, 5–2022 і 6–2022 під час засідання ГРН, скликаного ВООЗ у лютому–березні 2022 року, ґрунтувався на нових доказах, наданих організацією «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières, MSF) за результатами клінічного випробування TB-PRACTECAL та організацією TB Alliance за результатами випробування ZeNix. Для кількох оцінювань використовували дані набору індивідуальних даних пацієнтів (ІДП), підготовленого ВООЗ у 2021 році. Учасників двох клінічних випробувань залучали відповідно до суворих критеріїв включення та виключення. Популяції учасників мали багато спільних характеристик і лише кілька суттєвих відмінностей. Основні критерії відбору учасників у цих випробуваннях наведено в таблиці 2.3; повний перелік критеріїв виключення міститься в опублікованих протоколах випробувань.[24]

[24] Доступно за посиланням https://clinicaltrials.gov/ct2/home.

Таблиця 2.3. Короткий виклад основних критеріїв включення та невключення: Дослідження TB-PRACTECAL та ZeNix

	TB-PRACTECAL	ZeNix *(26)*
Критерії включення	• Вік 15 років та старше • Підтверджений ТБ та Риф-ТБ • Незалежно від ВІЛ-статусу	• Вік 14 років та старше • Підтверджений МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ • Незалежно від ВІЛ-статусу
Критерії невключення	• Відома стійкість до Bdq, Pa, Dlm чи Lzd • Попередній прийом Bdq, Pa, Dlm чи Lzd більше ніж за 1 місяць • Вагітні жінки або жінки, що годують груддю • Ферменти печінки в 3 рази вищі за верхню межу норми • QTcF > 450 мс та інші чинники ризику подовження інтервалу QT (крім віку та статі) або інші чинники ризику шлуночкової тахікардії типу «пірует» • Захворювання серця синкопальні епізоди, виражені симптоматичні або безсимптомні аритмії в анамнезі (за винятком синусової аритмії) • Агональний стан • Прийом будь-яких лікарських засобів, протипоказаних до застосування у випробуванні • Будь-яке вихідне лабораторне значення, що відповідає токсичності 4 ступеня. • Туберкульозний менінгоенцефаліт, абсцеси головного мозку, остеомієліт чи артрит.	• Документально підтверджена стійкість до Bdq, Pa, Dlm чи Lzd • Понад 2 тижні прийому Bdq, Dlm або Lzd • Вагітність • Ферменти печінки в 3 рази вищі за верхню межу норми • ІМТ <17 • Інтервал QTcF на ЕКГ > 500 мс, вроджене подовження інтервалу QT, шлуночкова тахікардія типу «пірует» чи брадіаритмія в анамнезі • Бал за шкалою Карновського <60 • Периферична нейропатія 3-4 ступеня • Очікується, що термін життя не перевищить 6 місяців. • Неконтрольований цукровий діабет або кардіоміопатія, позалегеневий ТБ, що потребує тривалого лікування, рак, який може вплинути на виживаність. • Зловживання алкоголем чи забороненими наркотиками • Кількість клітин CD4+ <100 • Застосування зидовудину, ставудину або диданозину; застосування інгібіторів моноамінооксидази (ІМАО)

Bdq – бедаквілін; ІМТ – індекс маси тіла; Dlm – деламанід; ЕКГ – електрокардіограма; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; Lzd – лінезолід; ІМАО – інгібітор моноамінооксидази; МЛС/Риф-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; Pa – претоманід; пре-ШЛС-ТБ – туберкульоз із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю; QTcF – інтервал QT, скоригований за формулою Фредеріція; Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз; ТБ – туберкульоз; TdP – двонаправлена шлуночкова тахікардія типу «пірует».

TB-PRACTECAL

TB-PRACTECAL – це багатоцентрове, відкрите, багатогрупове, рандомізоване, контрольоване, багатоетапне дослідження фази 2–3, в якому оцінювалися короткі схеми лікування, що містять бедаквілін та претоманід у комбінації з наявними та перепрофільованими протитуберкульозними препаратами (наприклад, лінезолідом) для лікування МЛС/Риф-ТБ легень з мікробіологічно підтвердженим діагнозом.[25]

Дослідження було поділено на два етапи з плавним переходом між етапами, що означає, що набір до групи припинявся лише після того, як рішення було ухвалено після аналізу даних первинної кінцевої точки на етапі 1. На першому етапі, еквівалентному випробуванню безпеки та попередньої ефективності фази 2B, пацієнтам випадковим чином призначали одну з чотирьох схем, стратифікованих за дослідницькими центрами. Досліджувані схеми включали пероральний прийом бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду. Дві схеми також включали моксифлоксацин (група 1) та клофазимін (група 2). Основною метою першого етапу був відбір схем лікування для оцінювання на другому етапі на підставі показників безпеки та ефективності лікування через 8 тижнів.
Групи досліджуваного лікування, які не відповідали заздалегідь визначеним критеріям безпеки та ефективності, не розглядалися для подальшого оцінювання.

[25] Протокол випробувань доступний за адресою https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063–022–06331–8

Другий етап дослідження був еквівалентний дослідженню безпеки та ефективності фази 3 найперспективнішої схеми. Як і передбачалося в протоколі дослідження, схему оцінювали на безпеку та ефективність у порівнянні з групою СЛ за 72 тижні після рандомізації. Етап 2 дослідження включав групу втручання BPaLM в порівнянні зі схваленим на національному рівні СЛ, відповідно до рекомендацій ВООЗ з лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ на момент проведення дослідження (включаючи 9-12-місячну схему, що містить ін'єкційні препарати; 18-24-місячну схему, рекомендовану ВООЗ [до 2019 р.]; 9-12-місячну цілковито пероральну схему; 18-20-місячну цілковито пероральну схему). У дослідження TB-PRACTECAL було припинено набір пацієнтів незабаром після того, як його незалежні дані з безпеки та моніторингу показали, що схема BPaLM ефективніша за СЛ, оскільки вважалося, що додаткові дані навряд чи змінять результати дослідження. Це випробування був розроблено для порівняння досліджуваних схем одну з іншою.

Щоб відповідати критеріям, пацієнти мали бути віком 15 років або старші і мати бактеріологічно (молекулярно або фенотипічно) підтверджений ТБ та стійкість принаймні до рифампіцину за допомогою молекулярного або фенотипічного тесту медикаментозної чутливості. Первинним результатом ефективності була комбінована кінцева точка несприятливих наслідків (невдача лікування, смерть, припинення лікування, рецидив чи ВПС за 72 тижні після рандомізації. Відповідні вторинні результати ефективності охоплювали конверсію посіву за 12 та 24 тижні, несприятливі результати за 24 тижні після рандомізації, несприятливі результати за 108 тижнів після рандомізації, середній час до конверсії посіву та рецидив до 48 тижня у групах досліджуваного лікування. Учасники були рандомізовані в співвідношенні 1:1:1:1 або в групу СЛ, або в одну з трьох груп втручання:

- Група 1: 24 тижні B-Pa-Lzd-Mfx (BPaLM);
- Група 2: 24 тижні B-Pa-Lzd-Cfz (BPaLC); і
- Група 3: 24 тижні B-Pa-Lzd (BPaL).

У всіх групах втручання лінезолід призначали в дозі 600 мг/добу протягом 16 тижнів, потім в дозі 300 мг/добу протягом 8 тижнів, що залишилися (або менше за помірної переносимості). Бедаквілін призначали в дозі 400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, потім по 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів. Моніторинг безпеки для більшості учасників охоплював кілька електрокардіограм (ЕКГ) на початку дослідження, потім щотижня до тижня 8, кожні 4 тижні до тижня 24 і потім кожні 8 тижнів після цього. Мікробіологічний моніторинг охоплював мікроскопію і посів мазка на вихідному рівні та на 7-й день, потім кожні 4 тижні до тижня 24 та кожні 8 тижнів після цього.

ZeNix

ZeNix – це частково сліпе рандомізоване дослідження фази 3, в якому оцінювали безпеку та ефективність різних доз та тривалості лікування лінезолідом у комбінації з бедаквіліном та претоманідом в осіб з МЛС/Риф-ТБ легень та додатковою стійкістю до фторхінолонів (з або без стійкості до ін'єкційних препаратів) або МЛС/Риф-ТБ з непереносимістю лікування або МЛС/Риф-ТБ, що не відповідає на лікування. Щоб відповідати критеріям, пацієнти мали бути віком 14 років або старші, завважки не менше ніж 35 кг, мали документально підтверджений результат аналізу на ВІЛ та бактеріологічно підтверджений позитивний результат посіву мокротиння на ШЛС-ТБ (визначення до 2021 р.) або бактеріологічно підтверджений МЛС/Риф-ТБ, але мати непереносимість лікування МЛС/Риф-ТБ чи відсутність відповіді на попереднє лікування МЛС/Риф-ТБ. Первинним результатом дослідження була частота бактеріологічної невдачі або рецидиву чи клінічної невдачі під час подальшого спостереження до тижня 26 після закінчення лікування. Вторинні результати охоплювали частоту бактеріологічної невдачі або рецидиву чи клінічної невдачі під час подальшого спостереження до тижня 78 після закінчення лікування. Учасники отримали 26 тижнів лікування за допомогою схеми BPaL. У кожній з чотирьох груп доза та тривалість прийому лінезоліду була змінною: 1200 мг 26 тижнів, 1200 мг 9 тижнів, 600 мг 26 тижнів або 600 мг 9 тижнів. Бедаквілін призначали в дозі 200 мг один раз на добу протягом 8 тижнів, потім по 100 мг один раз на добу протягом 18 тижнів. Цей графік дозування не за показанням підтверджується фармакокінетичним моделюванням для альтернативної схеми дозування бедаквіліну, яка забезпечує порівнянний вплив та була розроблена для підтримки прихильності та полегшення проведення лікування (всі лікарські засоби щодня протягом усієї схеми) *(33).* Моніторинг безпеки охоплював заплановані лабораторні аналізи, ЕКГ, оцінювання показників життєво важливих функцій та інші медичні обстеження *(34).* Мікробіологічний моніторинг охоплював мікроскопію мазка, молекулярний аналіз та посів на рідке поживне середовище на початку дослідження та посів на рідке поживне середовище під час всіх візитів пацієнтів після цього *(34).*

Таблиця 2.4. Дозування, введення лікування та переносимість модифікацій лікування, пов'язаних з токсичними ефектами

TB-PRACTECAL	ZeNix (лінезолід 600 мг/26-тижнева група)
24 тижні	26 тижнів з можливістю продовження до 39 тижнів
Бедаквілін у дозі 400 мг один раз на добу протягом перших 2 тижнів лікування, а потім у дозі 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів (відповідно до затвердженої інструкції для медичного застосування).	Бедаквілін 200 мг один раз на добу протягом перших 8 тижнів лікування, потім по 100 мг один раз на добу протягом 18 тижнів (не за показанням)
Претоманід 200 мг один раз на добу протягом 24 тижнів	Претоманід 200 мг один раз на добу протягом 26 тижнів
Лінезолід 600 мг/добу протягом 16 тижнів, потім 300 мг/добу протягом 8 тижнів, що залишилися.	Лінезолід 600 мг/добу протягом 26 тижнів (можна зменшити до 300 мг)
Терапія вводиться 7 днів на тиждень під безпосереднім наглядом чи відеонаглядом.	Терапія вводиться 7 днів на тиждень. Прихильність до терапії контролювали шляхом безпосереднього нагляду чи перевірки карток прийому лікарських засобів під час візитів до центру.
Максимально допустимі 2 тижні перерви у лікуванні	Максимально допустима загальна кількість перерв у лікуванні – 5 тижнів (за тривалості лікування 26 тижнів) та 8 тижнів (за тривалості лікування 39 тижнів). Усі перерви в лікуванні понад 7 днів поспіль мають бути компенсовані внаслідок збільшення тривалості лікування. Мінімальні сумарні дози лінезоліду, що приймаються, – не менше 9 тижнів.

У фармакокінетичному дослідженні моделювання оцінювалася можливість розроблення схеми дозування бедаквіліну, яка б дозволяла приймати його щодня, зберігаючи водночас рівні впливу лікарського засобу згідно з показаною схемою дозування. Основні результати моделювання запропонованої схеми в дослідження ZeNix для бедаквіліну, що призначається по 200 мг щодня протягом 8 тижнів з наступним прийомом 100 мг щодня протягом додаткових 16 тижнів, були такими*(31):*

- Очікувалося, що вплив (C_{max}, середня або мінімальна) запропонованої схеми дозування не перевищить вплив, пов'язаний з показаною схемою, на день 14 наприкінці застосування добової дози 400 мг. У разі використання показаної схеми максимальний вплив спостерігали на день 14 наприкінці застосування навантажувальної добової дози 400 мг.
- Середньодобовий вплив за запропонованої схеми дозування протягом 6 місяців перебував в межах (або значуще не відрізнявся) діапазону впливу протягом 6 місяців для показаної схеми дозування.
- Кумулятивний впливу з погляду площі під кривою концентрація/час (AUC) подібний для запропонованої схеми дозування та показаної схеми.

ІДП ВООЗ 2021 р.

У 2021 р. ВООЗ опублікувала публічний заклик до збирання даних для використання як групи порівняння (СЛ), з якою можна порівнювати 6–9-місячні схеми лікування. Ці когорти отримували лікування бедаквіліном і лінезолідом відповідно до настанови ВООЗ щодо ЛС-ТБ від 2020 р. протягом 6–24 місяців. Не було включено пацієнтів, які отримували ін'єкційні антибіотики. Включені набори даних охоплювали осіб, які використовують один із таких схем:

- 6–12-місячні пероральні схеми з використанням щонайменше бедаквіліну та лінезоліду; або
- рекомендована ВООЗ (2019 р.) 9–12-місячна цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, у комбінації, така як 4–6 Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5m Lfx/Mfx-Cfz- Z-E; або

- Рекомендована ВООЗ (2018 р.) цілковито пероральна схема тривалістю 18 місяців або більше, що містить щонайменше бедаквілін та лінезолід.

Щоб відповідати критеріям включення в групу короткої схеми порівняння (цільовий період 9-12 місяців на момент початку лікування), пацієнти повинні задовольнити кожну з таких умов:

- попередня тривалість лікування не перевищувала 12 місяців;
- приймали шість та більше препаратів під час лікування, зокрема бедаквілін; і
- якщо результатом є «вилікування» або «лікування завершено», тривалість лікування становила 8,5 місяців або більше.

Щоб відповідати критеріям включення в групу довшої схеми порівняння (цільовий період 18–24 місяці), пацієнти повинні задовольнити кожну з таких умов:

- класифікуватися в наборі даних як такі, що отримали тривалішу схему (якщо зазначено);
- попередня тривалість лікування не перевищувала 24 місяці;
- приймали чотири або більше препаратів (незалежно від медикаментозної чутливості, тобто незалежно від їхньої ефективності), зокрема бедаквілін; і
- якщо результатом є «вилікування» або «лікування завершено», тривалість лікування становила 17,5 місяця або більше.

ІДП ВООЗ 2025 р.

У 2025 році ВООЗ оголосила відкритий збір індивідуальних даних пацієнтів (ІДП) із клінічних випробувань або когорт пацієнтів, які отримували лікування з приводу МЛС/Риф-ТБ у межах програмної діяльності. За результатами цього збору ВООЗ отримала набори даних трьох завершених клінічних випробувань: дослідження endTB-Q (247 учасників, які отримували лікування за схемою BDLC), дослідження BEAT Tuberculosis (403 учасники, які отримували лікування за схемою BDLLfx/C) та оновлений набір даних дослідження TB-PRACTECAL (507 учасників, які отримували лікування за схемами BPaLM, BPaL і BPaLC). Крім того, було подано набори даних трьох когорт пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, які отримували лікування за схемою BPaL або BPaLC у Білорусі (722 учасники), Узбекистані (425 учасників) та Італії (25 учасників). Ці когорти не мали груп порівняння. Дані клінічних випробувань використовували для оцінювання ефективності схем BDLC, BPaL і BPaLC у лікуванні пре-ШЛС-ТБ (питання PICO 1–6, 2025 рік). Аналіз даних спостережних досліджень надав додаткові докази щодо ефективності схем BPaL і BPaLC в умовах програмної діяльності.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Було проведено ***описовий аналіз*** вихідних показників учасників всіх включених досліджень; характеристики включали демографію, результати діагностичних досліджень, схеми лікування та результати лікування.

Порівняльний аналіз проводився в межах окремих досліджень і між декількома дослідженнями:

- У межах порівнянь досліджень – для досліджень, у яких використовується як короткострокова схема (тривалістю 6 місяців), так і відповідний препарат порівняння, було проведено попарні порівняння між кожною із короткострокових схем і препаратом порівняння. Для включених РКВ (наприклад, дослідження TB-PRACTECAL та дослідження NExT) також розраховувався та повідомлявся первинний результат заздалегідь заданого аналізу.
- Попарні порівняння між дослідженнями – Порівняння з кожного запитання PICO проводилися шляхом порівняння результатів серед когорт, у яких учасники отримували або схему втручання, або схему порівняння, що відповідає цьому питанню.

Статистичні моделі

Для порівняння між набором даних або когортами результати були представлені як нескориговані та скориговані відношення ризиків (ВР). Скориговані відношення ризиків (сВР) були розраховані з використанням логарифмічно-біноміальної узагальненої лінійної регресії (біноміальний розподіл помилок з функцією логіт-зв'язку). Заздалегідь зазначені потенційні спотворюючі чинники були скориговані для використання вагового коефіцієнта схильності зворотної ймовірності. У разі використання логарифмічної моделі проблем з концергенцією не виникало. Коли частота результатів була близька до межі, сВР не розраховувалося

й зазначалося нескориговане ВР. Для результатів, у яких кількість результатів дорівнювала нулю, розраховувалася нескоригована різниця ризиків (РР). Для нескоригованих РР або ВР 95 % довірчі інтервали (ДІ) розраховували за допомогою методу оцінювання на основі методу оцінки. Вибір коваріатів для розрахунку показників схильності ґрунтувався на наявності даних та клінічних знаннях. Коваріати, що розглядаються для включення в аналіз показників схильності, охоплювали вік, стать, вихідний результат мазка, ВІЛ-статус (включаючи статус АРТ), попереднє лікування (зокрема, чи була попередня інфекція лікарсько-стійкою), індекс маси тіла (ІМТ), статус куріння, діагноз діабету, кавітація на вихідному рівні, наявність двобічного захворювання та стійкість до фторхінолонів. Для розрахунку сВР використовувалося метод множинних підстановок за допомогою ланцюгових рівнянь з використанням підходу оцінки схильності «всередині» для обліку відсутніх даних у потенційних спотворювальних чинниках, коли частка пропущених значень для спотворювального чинника становила менш ніж 45%.

Терміни подальшого спостереження для порівнянь між схемами

Аналізи для цих доказів об'єднують результати когорт з різним часом подальшого спостереження після початку лікування. Існували відмінності в часі подальшого спостереження між когортами (від 5,5 місяця до 24 місяців) та всередині окремих когорт (наприклад, набір даних ІДП ВООЗ 2021 об'єднував кілька когорт з різним терміном подальшого спостереження). Термін подальшого спостереження був поділений на час між початком лікування та його завершенням та період від завершення лікування до закінчення спостереження. Для коротших схем особливо важливим є подальше спостереження після лікування, оскільки вища частота рецидивів може бути наслідком коротших курсів лікування, під час яких не повністю усувають *M. tuberculosis.* За можливості для обох груп у межах порівняння використовували однакову тривалість подальшого спостереження, щоб забезпечити однакову ймовірність настання смерті або рецидиву захворювання в учасників обох груп. У цих аналізах час подальшого спостереження вимірювався від дати початку лікування, а не після дати завершення лікування, щоб мінімізувати вплив відмінностей у загальному часі подальшого спостереження.

Принципи обліку періодів подальшого спостереження були такими:

- За можливості здійснювати подальше спостереження за учасниками групи втручання та контрольної групи протягом однакового загального часу, щоб ймовірність несприятливих наслідків (наприклад, смерті) була однаковою в обидвох групах.
- Обмежити подальше спостереження до 24 місяців після початку лікування у всіх когортах. Не було аналізів, у яких і когорта втручання, і когорта порівняння мали можливість подальшого спостереження понад 24 місяці. Доказові дані, накопичені в ході досліджень з лікування ТБ, показують, що висока частка рецидивів, ймовірно, виникає протягом 12 і навіть 6 місяців після припинення лікування *(35).*
- Обрати первинний аналіз, який оптимізує кількість учасників, включених в обидві групи. Для коротших схем лікування (тривалістю 6–9 місяців) до порівняння включали період подальшого спостереження, достатній для виявлення рецидивів захворювання.

Там, де це було можливо, було проведено додатковий аналіз чутливості з метою оцінки впливу терміну подальшого спостереження на результати лікування.

Пороги прийняття рішень

У 2025 році було розпочато впровадження більш структурованого підходу до визначення величини впливу на здоров'я. Він передбачає застосування методу тріангуляції для розроблення порогових значень для ухвалення рішень (ППР), специфічних для кожного результату для здоров'я, за якими оцінюватимуть величину ефекту. Такий підхід охоплює такі результати для здоров'я: смерть, стійкий успіх лікування, невдача лікування або рецидив захворювання, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (ВПС), побічні реакції (ПР) і посилення лікарської стійкості. Члени ГРН визначили ці результати критично важливими або важливими для прийняття рішень на основі опитування щодо визначення пріоритетів з використанням підходу GRADE. Опитування містило описи кожного з результатів для здоров'я, розроблені раніше, щоб полегшити ГРН розуміння цих результатів у процесі ухвалення рішень.

Спочатку ГРН проаналізувала судження щодо величини впливу на здоров'я, зроблені іншими ГРН для попередніх настанов ВООЗ щодо МЛС-ТБ *(3, 14)*, щоб визначити приблизні діапазони величини впливу, які група вважала тривіальними, малими, помірними або великими. Потім члени групи визначили систематичний огляд, який би допоміг обґрунтувати запропоновані значення корисності для здоров'я для стану здоров'я, пов'язаного з наявністю ЛС-ТБ та

успіхом лікування (за повідомленнями, близько 0,5 та 0,9, відповідно) *(46).* Для інших результатів (невдача лікування, ВПС, посилення лікарської стійкості та ПР) було використано значення корисності для здоров'я 0,5, враховуючи, що вони будуть подібними до стану здоров'я при ЛС-ТБ, а також для узгодження з попередніми оцінками, зробленими в інших настановах з питань ТБ.

Потім група використала емпіричні дані дослідження GRADE THRESHOLD *(37)* для розрахунку запропонованих порогових значень абсолютного ефекту для результатів для здоров'я, скоригованих на корисність. Розраховані порогові значення були такими *(38)*:

- смерть (корисність для здоров'я: 0):
  - Незначний ефект або його відсутність: до 12 випадків смерті менше або більше на 1000 осіб.
  - малий ефект: На 13-33 менше або більше смертей на 1000 осіб;
  - помірний ефект: На 34-66 менше або більше смертей на 1000 осіб; та
  - великий ефект: На ≥67 менше або більше смертей на 1000 осіб;
- стійкий успіх лікування (корисність для здоров'я: 0,9):
  - Незначний ефект або його відсутність: до 17 випадків успішного лікування менше або більше на 1000 осіб.
  - малий ефект: На 18-48 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
  - помірний ефект: На 49-93 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб; та
  - великий ефект: На ≥94 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
- невдача лікування або рецидив, ВПС, ПР та посилення (набуття) лікарської стійкості (усі – з корисністю для здоров'я 0,5):
  - Незначний ефект або його відсутність: до 41 випадку невдачі лікування або рецидиву захворювання менше або більше на 1000 осіб.
  - малий ефект: На 42-106 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб;
  - помірний ефект: На 107-201 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб; і
  - великий ефект: На ≥202 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб.

Ці запропоновані порогові значення (які, за припущенням, будуть спостерігатися протягом усього періоду подальшого спостереження в дослідженнях) загалом відповідали судженням, викладеним у попередніх настановах ВООЗ щодо МЛС-ТБ *(3).*

Нарешті, в межах підготовки до засідання ГРН, на якому мали бути сформульовані рекомендації, було проведено онлайн-опитування серед членів групи з метою отримання їхніх відгуків щодо запропонованих ППР. В опитуванні учасників просили погодитися із запропонованими пороговими значеннями або не погодитися з ними і запропонувати альтернативні порогові значення на основі їхнього експертного досвіду. Узгоджені порогові значення повторно розглянули на початку засідання ГРН, і група вирішила використовувати їх для оцінювання величини впливу на здоров'я в межах аналітичних рамок GRADE для доказів та ухвалення рішень (EtD). Для візуального представлення абсолютних ефектів і 95% довірчих ДІ, отриманих на основі наукових даних відповідного дослідження, були створені рисунки, що відображають ППР для кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення і прийняття рішень ГРН щодо того, чи були ефекти для здоров'я незначними, малими, помірними або великими, а також для оцінки рівня неточності оцінок). Ті ж самі порогові значення були використані для обґрунтування суджень групи щодо неточності, відповідно до рекомендацій GRADE щодо прийняття рішень *(39).*

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Доказові дані щодо нових схем для інформування запитань PICO були отримані внаслідок двох клітинних випробувань. Вони включали інформацію про 419 з 423 учасників, включених до чотирьох груп дослідження TB-PRACTECAL, і про 172 з 181 учасників, включених до чотирьох груп дослідження ZeNix[26].

Дані пацієнтів у відповідних групах цих досліджень використовувалися в кожному з порівнянь, що призвело до формування висновків та остаточних рекомендацій щодо використання схеми BPaL/M/C. Хоча дослідження TB-PRACTECAL не було сплановане для порівняння досліджуваних схем лікування між собою або для порівняння схем BPaL і BPaLC, від яких відмовилися на першому етапі, зі стандартним лікуванням (СЛ), порівняння

[26] У кожному наборі даних виключили кількох учасників через непідтверджену резистентність до рифампіцину.

різних груп дослідження з групою BPaLM (підпитання PICO 6.4–2022 – 6.6–2022 та питання PICO 2–, 3– і 6–2025) все ж провели, щоб допомогти експертній групі ухвалити остаточні рішення.

Підпитання PICO 3.2–2022: Чи слід застосовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (BPaL: 1200 мг протягом 9 тижнів) замість початкової схеми BPaL (1200 мг протягом 26 тижнів) у пацієнтів, яким показане лікування за схемою BPaL?

Групу BPaL 1200-9 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 1200 мг/добу протягом 9 тижнів) порівнювали з групою BPaL 1200-26 (де лінезолід застосовувався у дозі 1200 мг/добу протягом 26 тижнів) в однаковій групі пацієнтів з МР/Риф ТБ , із резистентністю до фторхінолонів або без неї. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL з лінезолідом 1200-9 (*n*=43), у порівнянні з учасниками з такими самими формами стійкості, які отримували BPaL з лінезолідом 1200-26 (*n*=44), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (93% проти 98%); тобто відносне зменшення на 5% (ВР=0,95, 95% ДІ: від 0,87 до 1,05);
- вищий рівень невдачі лікування та рецидивів (4,7% проти 2,3%); тобто дворазове відносне збільшення (ВР=2,1, 95% ДІ: від 0,19 до 22);
- вищий рівень смертності (2,3% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% (РР=0,02, 95% ДІ: від -0,06 до 0,12);
- однакові рівні ВПС (0% проти 0%); тобто 0% абсолютна різниця (РР=0,00, 95% ДІ: від -0,08 до 0,08);
- нижчий рівень ПР (16% проти 18%); тобто відносне зменшення на 10% (ВР=0,90, 95% ДІ: від 0,36 до 2,3); і
- однакові рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 0%); тобто абсолютна різниця 0% (РР=0,00, 95% ДІ: від -0,08 до 0,08).

Група ГРН оцінила переваги схеми BPaL з лінезолідом 1200-9 як невеликі, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з BPaL з лінезолідом 1200-26. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 1200-26.

Висновок

В межах схеми BPaL у дорослих зМЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ пропонується використовувати 26-тижневу схему 1200 мг, а не 9-тижневу схему 1200 мг лінезоліду.

Підпитання PICO 3.3–2022: Чи слід застосовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (BPaL: 600 мг протягом 26 тижнів) замість початкової схеми BPaL (1200 мг протягом 26 тижнів) у пацієнтів, яким показане лікування за схемою BPaL?

Групу BPaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг на добу протягом 26 тижнів) порівнювали з групою BPaL 1200-26 (де лінезолід 1200 мг на добу протягом 26 тижнів) в однаковій групі пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL з лінезолідом 600-26 (*n*=43), у порівнянні з учасниками з такими самими формами стійкості, які отримували BPaL з лінезолідом 1200-26 (*n*=44), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 98%); тобто відносне збільшення на 2% (ВР=1,02, 95% ДІ: від 0,98 до 1,07);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 2,3%); тобто абсолютне зменшення на 2% (RD= -0,02, 95% ДІ: від -0,12 до 0,06);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (14% проти 18,6%); тобто відносне зменшення на 23% (ВР=0,77, 95% ДІ: від 0,29 до 2,03); і
- однакові рівні смертності (0% проти 0%), ВПС (0% проти 0%) чи посилення лікарської стійкості (0% проти 0%).

Група ГРН оцінила переваги BPaL з лінезолідом 600-26 як помірні, а несприятливі ефекти як незначні в порівнянні з BPaL з лінезолідом 1200-26. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

В межах схеми BPaL у дорослих з МР/Риф ТБ або пре-РР ТБ пропонується використовувати 26-тижневу схему 600 мг, а не 26-тижневу схему 1200 мг лінезоліду.

Підпитання PICO 3.4–2022: Чи слід застосовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (BPaL: 600 мг протягом 9 тижнів) замість початкової схеми BPaL (1200 мг протягом 26 тижнів) у пацієнтів, яким показане лікування за схемою BPaL?

Групу BPaL 600-9 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг на добу протягом 9 тижнів) порівнювали з групою BPaL 1200-26 (де лінезолід 1200 мг на добу протягом 26 тижнів) в однаковій групі пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL з лінезолідом 600-9 (*n*=42), у порівнянні з учасниками з такими самими формами стійкості, які отримували BPaL з лінезолідом 1200-26 (*n*=44), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (93% проти 98%); тобто відносне зменшення на 5% (ВР=0,95, 95% ДІ: від 0,86 до 1,05);
- вищий рівень невдачі лікування та рецидивів (4,8% проти 2,3%); тобто дворазове збільшення (ВР=2,10, 95% ДІ: від 0,20 до 22,26);
- вищі рівні ВПС (2,4% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% (РР=0,02, 95% ДІ: від -0,06 до 0,12);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (14,3% проти 18,2%); тобто відносне зменшення на 21% (ВР=0,79, 95% ДІ: від 0,30 до 2,07); і
- однакові рівні смертності (0% проти 0%) чи посилення лікарської стійкості (0% проти 0%).

Група ГРН оцінила переваги схеми BPaL з лінезолідом 600-9 як невеликі, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з BPaL з лінезолідом 1200-26. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 1200-26.

Висновок

В межах схеми BPaL у дорослих з МР/Риф ТБ або пре-РР ТБ пропонується використовувати 26-тижневу схему 1200 мг, а не 9-тижневу схему 600 мг лінезоліду.

PICO 3–2022 – Проміжний підсумковий висновок

Оцінювання запитання PICO 3 дозволило ухвалити рішення про оптимальне дозування та тривалість прийому лінезоліду в межах схеми BPaLM/BPaL, а також звузило подальші порівняння з схемою втручання з цією конкретною дозою та тривалістю прийому лінезоліду – BPaL (600 мг – 26 тижнів).

Підпитання PICO 4.1–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду у пацієнтів з пре-РР ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів)?

Групу BPaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався у дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів з ІДП 2021 р., які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, розроблені відповідно до настанови ВООЗ 2020 р. Первинний аналіз було проведено за 18 місяців від початку лікування.

Учасники з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів), які отримували BPaL 600–26 (*n*=33), в порівнянні з учасниками, які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ (*n*=839), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 75%); тобто відносне збільшення на 34% (ВР=1,34, 95% ДІ: від 1,20 до 1,40);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 6,6%); тобто абсолютне зменшення на 7% (РР=-0,07, 95% ДІ: від -0,08 до -0,04);
- нижчий рівень смертності (0% проти 9,9%); тобто абсолютне зменшення на 10% (РР=-0,10, 95% ДІ: -0,12 до –0,01);
- вищі рівні ВПС (0% проти 9,1%); тобто абсолютне зменшення на 9% (РР=-0,09, 95% ДІ: від -0,11 до -0,01);
- вищий рівень ПР (15% проти 4,4%); тобто збільшення в 3,4 раза (ВР=3,44, 95% ДІ: від 1,44 до 8,17); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 7,4%); тобто абсолютне зменшення на 7% (РР=-0,07, 95% ДІ: від -0,09 до -0,03).

Група ГРН оцінила переваги BPaL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами, рекомендованими ВООЗ. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), а не тривалішу (18-місячну) схему.

PICO 4–2022 – Проміжний висновок

Оцінювання запитання PICO 4 призвело до умовної рекомендації щодо використання схеми BPaL (600 мг – 26 тижнів) в порівнянні з рекомендованими зараз тривалішими схемами в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та додатковою стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ).

Підпитання PICO 5.1–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів? (Порівняння: 9-місячна схема з етіонамідом.)

Групу BPaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів, які отримували лікування в ПАР за рекомендованою ВООЗ 9-місячною схемою з етіонамідом протягом 4 місяців. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему BPaL 600–26 (*n*=43), в порівнянні з учасниками з МЛС/Риф-ТБ (без стійкості до фторхінолонів), які отримували 9-місячну схему з етіонамідом (*n*=785), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 69%); тобто відносне збільшення на 45% (ВР=1,45, 95% ДІ: від 1,32 до 1,53);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 1,3%); тобто абсолютне зменшення на 1% (RD= -0,01, 95% ДІ: від -0,02 до 0,07);
- нижчий рівень смертності (0% проти 19%); тобто абсолютне зменшення на 19% (РР=-0,19, 95% ДІ: -0,22 до –0,1);
- вищі рівні ВПС (0% проти 11%); тобто абсолютне зменшення на 11% (РР=-0,11, 95% ДІ: -0,14 до –0,03); та

- однакові рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 0%); тобто абсолютна різниця 0% (РР=0,00, 95% ДІ: від -0,01 до 0,08).

Побічні реакції (ПР) 3–5-го ступеня тяжкості зареєстрували у 14 % учасників, які отримували лікування за схемою BPaL 600–26. Однак порівняння провести не вдалося, оскільки дані щодо учасників, які отримували 9-місячну схему лікування з етіонамідом, були відсутні.

Група ГРН оцінила переваги BPaL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з рекомендованою ВООЗ 9-місячною схемою з етіонамідом. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, рекомендується використання 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), а не 9-місячної схеми (з етіонамідом).

Підпитання PICO 5.2–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів? (Порівнянні: триваліші схеми.)

Групу BPaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, зі стійкістю до фторхінолонів або без неї) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів з ІДП 2021 р., які отримували лікування за тривалішими схемами лікування МЛС/Риф-ТБ, розробленими відповідно до настанови ВООЗ 2020 р. Первинний аналіз було проведено за 18 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему BPaL 600–26 (*n*=43), в порівнянні з учасниками з МЛС/Риф-ТБ (без стійкості до фторхінолонів), які отримували триваліші схеми, рекомендовані ВООЗ (*n*=850), мали:

- вищий рівень успіху лікування (98% проти 74%); тобто відносне збільшення на 32% (ВР=1,32, 95% ДІ: від 1,19 до 1,39);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (2,3% проти 3,3%); тобто відносне зменшення на 29% (ВР=0,71, 95% ДІ: від 0,12 до 3,8);
- нижчий рівень смертності (0% проти 11%); тобто абсолютне зменшення на 11% (РР=-0,11, 95% ДІ: -0,13 до –0,03);
- вищі рівні ВПС (0% проти 12%); тобто абсолютне зменшення на 12% (РР=-0,12, 95% ДІ: від -0,14 до -0,04);
- вищі рівні ПР 3-5 ступеня (14% проти 5%); тобто чотириразове відносне збільшення (сВР=3,99, 95% ДІ: від 1,67 до 9,57); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 2,4%); тобто абсолютне зменшення на 2% (РР=-0,02, 95% ДІ: від -0,04 до 0,06).

Група ГРН оцінила переваги BPaL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами, рекомендованими ВООЗ. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

Рекомендується застосовувати 6-місячну схему лікування бедаквіліном, претоманідом і лінезолідом (BPaL) замість триваліших (18-місячних) схем у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ без

резистентності до фторхінолонів, які раніше не отримували бедаквілін і лінезолід або отримували їх протягом менш ніж 1 місяця.

Підпитання PICO 5.3–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів? (Порівняння: 9-місячна схема з лінезолідом.)

Групу BPaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався в дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів, які отримували лікування в ПАР за 9-місячною схемою з лінезолідом протягом 2 місяців. Первинний аналіз було проведено за 12 місяців від початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL з лінезолідом 600-26 (*n*=43), в порівнянні з учасниками з МЛС/Риф-ТБ (без стійкості до фторхінолонів), які отримували 9-місячну схему лікування з лінезолідом (*n*= 4216), мали:

- вищий рівень успіху лікування (100% проти 66%); тобто відносне збільшення на 52% (ВР=1,52, 95% ДІ: від 1,38 до 1,55);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 1,2%); тобто абсолютне зменшення на 1% (РР=-0,01, 95% ДІ: від -0,02 до 0,07);
- нижчий рівень смертності (0% проти 18%); тобто абсолютне зменшення на 18% (РР=-0,18, 95% ДІ: -0,19 до –0,1);
- вищі рівні ВПС (0% проти 15%); тобто абсолютне зменшення на 15% (РР=-0,15, 95% ДІ: від -0,16 до -0,07);
- вищий рівень ПР 3–5 ступеня (14% проти 4,9%); тобто триразове збільшення (сВР=2,92, 95% ДІ: від 1,38 до 6,18); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 0,6%); тобто абсолютне зменшення на 1% (РР=-0,01, 95% ДІ: від -0,01 до 0,08).

Група ГРН визнала переваги BPaL з лінезолідом 600-26 значними, а несприятливі ефекти помірними в порівнянні з 9-місячною схемою лікування з лінезолідом. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та стійкістю до фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, рекомендується використання 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), а не 9-місячної схеми (з лінезолідом).

PICO 5–2022 – Проміжний підсумковий висновок

Три оцінювання, проведені в межах запитання PICO 5, призвели до умовних рекомендацій щодо схеми BPaL (600 мг - 26 тижнів) в порівнянні з 9-місячною схемою з етіонамідом (Підпитання PICO 5.1), що рекомендується зараз, тривалішими (18 місяців) схемамм (Підпитання PICO 5.2) та новою 9-місячною схемою, при якій етіонамід замінюється 2-місячним курсом лінезоліду (Підпитання PICO 5.3) у пацієнтів з МР/Риф ТБ легень без резистентності до фторхінолонів.

Підпитання PICO 6.1–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)? (BPaLM порівняно зі схемами порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL)

Групу BPaLM у дослідженні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали

з контрольною групою цього дослідження. До контрольної групи входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували лікування за різними місцевими схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ на час проведення випробування. До них належали схеми тривалістю 9–12 місяців із включенням ін'єкційного препарату, рекомендована ВООЗ схема тривалістю 18–24 місяці (до 2019 року), повністю пероральна схема тривалістю 9–12 місяців і повністю пероральна схема тривалістю 18–20 місяців. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему BPaLM (*n*=62), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані у дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=66), мали:

- вищий рівень успіху лікування (89% проти 52%); тобто відносне збільшення на 73% (cBP=1,73, 95% ДІ: від 1,31 до 2,27);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (8% проти 26%); тобто відносне зменшення на 74% (cBP=0,26, 95% ДІ: від 0,10 до 0,71);
- нижчий рівень смертності (0% проти 3,0%); тобто абсолютне зменшення на 3% (PP=-0,03, 95% ДІ: -0,10 до 0,03);
- нижчі рівні ВПС (3,2% проти 20%); тобто відносне зменшення на 84% (BP=0,16, 95% ДІ: від 0,04 до 0,61);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (21% проти 51%); тобто відносне зменшення на 59% (cBP=0,41, 95% ДІ: від 0,26 до 0,63); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 1,9%); тобто абсолютне зменшення на 2% (PP=-0,02, 95% ДІ: від -0,07 до 0,02).

Група ГРН визнала переваги BPaLM значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaLM.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (BPaLM), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схему.

Підпитання PICO 6.2–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)? (BPaLM порівняно зі схемою BPaL як препаратом порівняння)

Група схеми BPaLM дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з групою BPaL дослідження TB-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів в з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (і стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему BPaLM (*n*=62), в порівнянні з учасниками, які отримували BPaL у дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=60), мали:

- вищий рівень успіху лікування (89% проти 77%); тобто відносне збільшення на 15% (cBP=1,15, 95% ДІ: від 0,95 до 1,38);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (8,1% проти 13%); тобто відносне зменшення на 47% (cBP=0,53, 95% ДІ: від 0,17 до 1,63);
- нижчі рівні ВПС (3,2% проти 10%); тобто відносне зменшення на 68% (cBP=0,32, 95% ДІ: від 0,08 до 1,34);
- немає різниці у смертності (0% проти 0%); тобто абсолютна різниця 0% (PP=0, 95% ДІ: – від 0,06 до 0,06);
- вищі рівні ПР 3-5 ступеня (21% проти 20%); тобто відносне збільшення на 7% (cBP=1,07, 95% ДІ: від 0,62 до 1,88); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 2,9%); тобто абсолютне зменшення на 3% (PP=-0,03, 95% ДІ: від -0,08 до 0,01).

Група ГРН оцінила переваги BPaLM як помірні, а несприятливі ефекти як незначні в порівнянні з BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Ґрунтуючись на цьому, група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaLM.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (BPaLM), а не схему BPaL.

Підпитання PICO 6.3–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)? (BPaLM порівняно зі схемою BPaLC як препаратом порівняння)

Група схеми BPaLM дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з групою BPaLC дослідження TB-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів в з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему BPaLM (*n*=62), в порівнянні з учасниками, які отримували схему BPaLC (*n*=64) у дослідженні TB-PRACTECAL, мали:

- вищий рівень успіху лікування (89% проти 81%); тобто відносне збільшення на 11% (cBP = 1,11, 95% ДІ: від 0,94 до 1,31);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (8,1% проти 9,4%); тобто відносне зменшення на 30% (cBP=0,70, 95% ДІ: від 0,2 до 2,29);
- нижчий рівень смертності (0% проти 1,6%); тобто абсолютне зменшення на 2% (PP=-0,02, 95% ДІ: -0,08 до 0,04);
- нижчі рівні ВПС (3,2% проти 7,8%); тобто відносне зменшення на 59% (BP=0,41, 95% ДІ: від 0,09 до 1,77);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (21% проти 34%); тобто відносне зменшення на 39% (cBP=0,61, 95% ДІ: від 0,37 до 1,00); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 1,9%); тобто абсолютне зменшення на 2% (PP=-0,02, 95% ДІ: від -0,07 до 0,02).

ГРН оцінила переваги BPaLM як помірні, а несприятливі ефекти як незначні в порівнянні з BPaLC. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Ґрунтуючись на цьому, група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaLM.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (BPaLM), а не BPaLC.

Підпитання PICO 6.4–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)? (BPaLC порівняно зі схемами порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL)

Групу BPaLC у дослідженні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з контрольною групою цього дослідження. До контрольної групи входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували лікування за різними місцевими схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ на час проведення випробування.

До них належали схема тривалістю 9–12 місяців із включенням ін'єкційного препарату, рекомендована ВООЗ схема тривалістю 18–24 місяці (до 2019 року), повністю пероральна схема тривалістю 9–12 місяців і повністю пероральна схема тривалістю 18–20 місяців. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaLC (*n*=64), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=66), мали:

- вищий успіх лікування (81% проти 52%); тобто відносне збільшення на 55% (cBP=1,55, 95% ДІ: від 1,15 до 2,11);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (9,4% проти 26%); тобто відносне зменшення на 66% (cBP=0,34, 95% ДІ: від 0,14 до 0,87);
- нижчий рівень смертності (1,6% проти 3,0%); тобто відносне зменшення на 48% (BP=0,52, 95% ДІ: від 0,07 до 3,85);
- нижчі рівні ВПС (7,8% проти 20%); тобто відносне зменшення на 57% (cBP=0,43, 95% ДІ: від 0,15 до 1,23);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (34% проти 51%); тобто відносне зменшення на 33% (cBP=0,67, 95% ДІ: від 0,46 до 0,97); і
- вищі рівні посилення лікарської стійкості (1,9% проти 1,9%); тобто відносне збільшення на 4% (BP=1,04, 95% ДІ: від 0,19 до 5,80).

Група ГРН визнала переваги BPaLC значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами стандарту лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaLC.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячний) схему (скасовано висновками підпитань PICO 6.5 та PICO 6.6).

Підпитання PICO 6.5–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)? (BPaLC порівняно зі схемою BPaL як схемою порівняння)

Група схеми BPaLC дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ , зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з групою BPaL дослідження TB-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів в з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ легень, які отримували BPaLC (*n*=64), в порівнянні з учасниками, які отримували BPaL 600–300 (*n*=60), мали:

- вищий рівень успіху лікування (81% проти 77%); тобто відносне збільшення на 4% (cBP=1,04, 95% ДІ: від 0,84 до 1,30);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (9,4% проти 13%); тобто відносне зменшення на 14% (cBP=0,86, 95% ДІ: від 0,28 до 2,69);
- вищий рівень смертності (1,6% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% (PP=0,02, 95% ДІ: від -0,05 до 0,08);
- нижчі рівні ВПС (7,8% проти 10%); тобто відносне зменшення на 28% (cBP=0,72, 95% ДІ: від 0,21 до 2,47);
- вищий рівень ПР (34% проти 20%); тобто відносне збільшення на 64% (cBP=1,64, 95% ДІ: від 0,97 до 2,79); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (1,9% проти 2,9%); тобто відносне зменшення на 35% (BP=0,65, 95% ДІ: 0,13 до 3,21).

ГРН оцінила як бажані, і несприятливі ефекти BPaLC як незначні в порівнянні з BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Співвідношення впливу на здоров'я не свідчило про перевагу ані досліджуваного втручання, ані схеми порівняння. Однак, зважаючи на вищу вартість схеми лікування, більшу кількість таблеток, які потрібно приймати, нижчу прийнятність через зміну забарвлення шкіри та інші потенційні побічні реакції (ПР), пов'язані з клофазиміном, а також на відсутність помітної додаткової користі для здоров'я, експертна група висловилася проти застосування цього втручання.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL),а не BPaLC.

Підпитання PICO 6.6–2022: Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)? (BPaL порівняно зі схемами порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL)

Група BPaLM дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, які включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з контрольною групою дослідження TB-PRACTECAL, яка складалася з пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували кілька національних схем СЛ, рекомендованих ВООЗ на момент проведення дослідження (включаючи 9-12-місячну схему, містить ін'єкційні препарати, 18-24-місячну схему, рекомендовану ВООЗ [до 2019 р.], 9-12-місячну цілковито пероральну схему та 18-20-місячну цілковито пероральну схему). Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL (*n*=60), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=66), мали:

- вищий рівень успіху лікування (77% проти 52%); тобто відносне збільшення на 47% (cВР=1,47, 95% ДІ: від 1,09 до 1,99);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (13% проти 26%); тобто відносне зменшення на 48% (cВР=0,52, 95% ДІ: від 0,22 до 1,18);
- нижчий рівень смертності (0% проти 3%); тобто абсолютне зменшення на 3% (РР=-0,03, 95% ДІ: від -0,10 до 0,03);
- нижчі рівні ВПС (10% проти 20%); тобто відносне зменшення на 40% (cВР=0,60, 95% ДІ: від 0,24 до 1,56);
- нижчий рівень ПР (20% проти 51%); тобто відносне зменшення на 62% (ВР=0,38, 95% ДІ: від 0,24 до 0,60); і
- вищі рівні посилення лікарської стійкості (2,9% проти 1,9%); тобто відносне збільшення на 59% (ВР=1,59, 95% ДІ: 0,32 до 7,84).

Група ГРН визнала переваги BPaL значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схему.

PICO 6–2022 – Проміжний підсумковий висновок

Основним оцінюванням, яка визначило загальне рішення, була оцінка підпитання PICO 6.1, результатом якого стала умовна рекомендація щодо використання схеми BPaLM замість національного поєднання схем рекомендованих ВООХ СЛ або 9- місячних або триваліших схем. Оцінка досліджуваних схем щодо одна з іншою та з СЛ за підпитаннями PICO 6.2–6.6 допомогла групі ухвалити остаточні рішення.

PICO 2–2025: Чи потрібно застосовувати схему BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість схем лікування, використаних як групи порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL? (НОВА)

Групу BPaL у дослідженні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з контрольною групою, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували лікування за різними місцевими схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ на час проведення випробувань. До цих схем належали схема тривалістю 9–12 місяців із включенням ін'єкційного препарату, схема тривалістю 18–24 місяці, рекомендована ВООЗ до 2019 року, повністю пероральна схема тривалістю 9–12 місяців і повністю пероральна схема тривалістю 18–20 місяців. Хоча дослідницьке питання стосувалося саме пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, до аналізу включили пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ в обох групах, щоб збільшити обсяг вибірки та підвищити статистичну точність, оскільки виключення випадків із чутливістю до фторхінолонів призвело б до формування надто малих когорт.

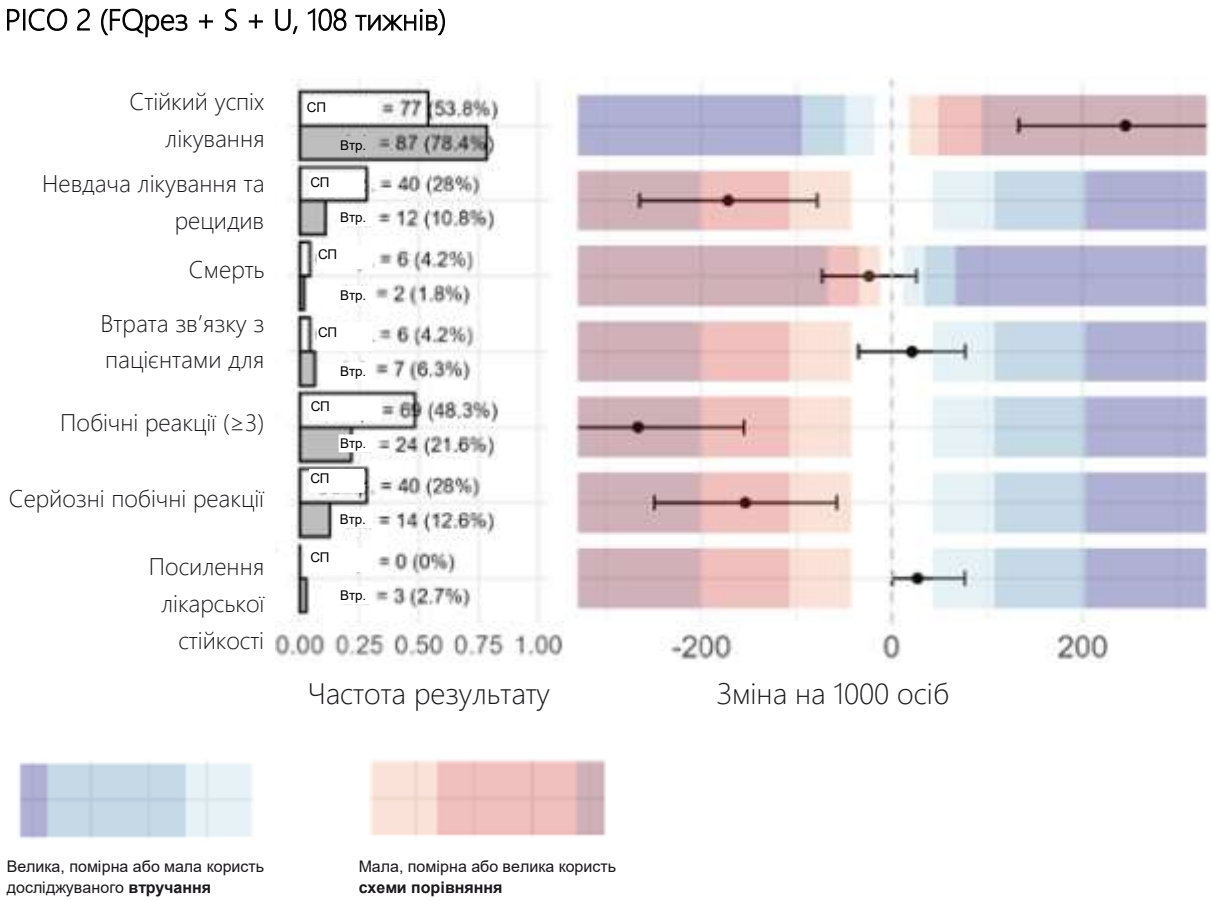
У групі втручання застосовували схему BPaL, яка не містить фторхінолонів, тому чутливість до фторхінолонів не впливала на користь лікування. Натомість у контрольній групі включення пацієнтів із чутливістю до фторхінолонів давало змогу застосовувати схеми лікування, які потенційно могли бути ефективнішими. Це зміщувало результати порівняння не на користь досліджуваного втручання, а проти нього. Такий підхід вважали прийнятним, оскільки метою було продемонструвати додаткову користь схеми BPaL. Первинний аналіз було проведено за 108 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL (*n*=111), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=143), мали:

- нижча частота невдач лікування та рецидивів захворювання (10,8 % проти 28 %); РР = на 172 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 265 випадків менше до 78 випадків менше на 1000 осіб);
- нижча частота смертей (1,8 % проти 4,2 %); РР = на 24 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 73 випадків менше до 26 випадків більше на 1000 осіб);
- вища частота ВПС (6,3 % проти 4,2 %); РР = на 21 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 35 випадків менше до 77 випадків більше на 1000 осіб);
- нижча частота побічних реакцій (ПР) (21,6 % проти 48,3 %); РР = на 267 випадків менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 378 випадків менше до 155 випадків менше на 1000 осіб); і
- вища частота посилення лікарської стійкості (2,7 % проти 0 %); РР = на 27 випадків більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від на 0 менше до на 77 більше на 1000).

На рис. 2.1 наочно представлено абсолютні величини ефектів і 95 % ДІ, отримані на підставі наявних доказів, у співвідношенні з ППР щодо кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення в ГРН та оцінювання того, чи є вплив на здоров'я незначним, малим, помірним або великим, а також визначення рівня неточності оцінок.

Рис. 2.1. Візуальне представлення абсолютних величин ефектів у співвідношенні з ППР, використаними ГРН у 2025 році (PICO 2–2025)



СП: схема порівняння; ППР: поріг прийняття рішень; FQR: резистентність до фторхінолонів; ГРН: Група з розроблення настанов; Втр.: втручання; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; S: чутливість; U: несприятливий результат; тиж: тижні.

ГРН також розглянула дані невеликої когорти пацієнтів (*n* = 16), які отримували лікування за схемою BPaL у межах програмної діяльності в одному медичному закладі в Італії. До цієї когорти увійшла невелика кількість пацієнтів із МЛС-ТБ, представлених у наборі ІДП ВООЗ; жоден із них не мав пре-ШЛС-ТБ. Результати лікування загалом узгоджувалися з результатами, отриманими в групі BPaL у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL. Ці результати підтверджують можливість застосування схеми BPaL у закладах, що надають рутинну медичну допомогу.

ГРН оцінила користь схеми BPaL як велику, а небажані ефекти – як малі порівняно зі схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ і застосованими в клінічному випробуванні TB-PRACTECAL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL.

Висновок

Рекомендується застосовувати у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ 6-місячну схему лікування бедаквіліном, претоманідом і лінезолідом (BPaL) замість тривалішої (18-місячної) схеми, якщо вони раніше не отримували бедаквілін і лінезолід або отримували їх протягом періоду менш ніж 1 місяць.

PICO 3–2025: Чи потрібно застосовувати схему BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість схем лікування, використаних як групи порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL? (НОВА)

Групу BPaLC у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з контрольною групою, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували лікування за різними місцевими схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ на час проведення випробування. До цих схем належали схема тривалістю 9–12 місяців із включенням ін'єкційного препарату, схема тривалістю 18–24 місяці, рекомендована ВООЗ до 2019 року, повністю пероральна схема тривалістю 9–12 місяців і повністю пероральна схема тривалістю 18–20 місяців. Хоча дослідницьке питання стосувалося саме пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, до аналізу включили пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ в обох групах щоб збільшити обсяг вибірки та підвищити статистичну точність, оскільки виключення випадків із чутливістю до фторхінолонів призвело б до формування надто малих когорт.

У групі втручання застосовували схему BPaLC, яка не містить фторхінолонів, тому чутливість до фторхінолонів не впливала на користь лікування. Натомість у контрольній групі включення пацієнтів із чутливістю до фторхінолонів давало змогу застосовувати схеми лікування, які потенційно могли бути ефективнішими. Це зміщувало результати порівняння не на користь досліджуваного втручання, а проти нього. Такий підхід вважали прийнятним, оскільки метою було продемонструвати додаткову користь схеми BPaLC.

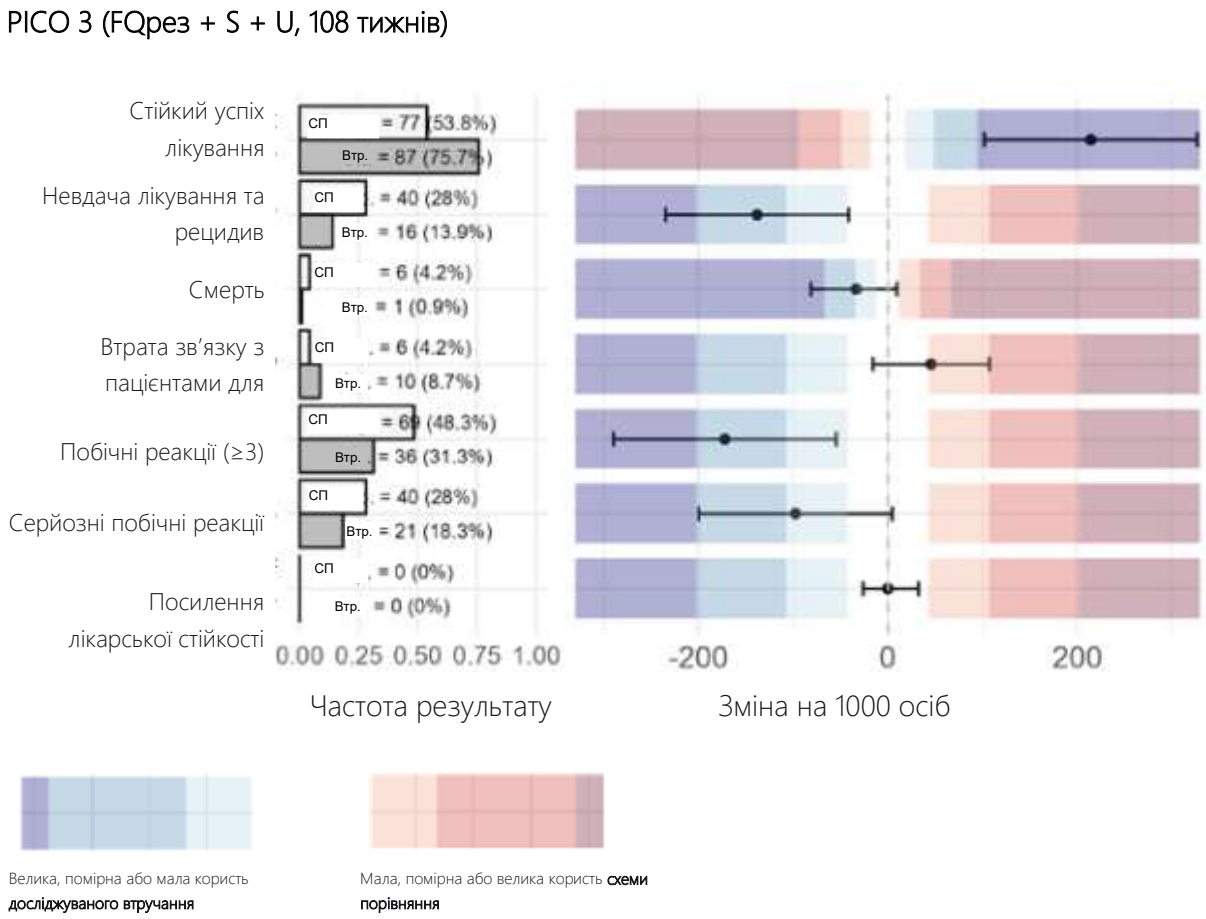
Первинний аналіз було проведено за 108 тижні після початку лікування.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaLC (*n*=115), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=143), мали:

- нижча частота невдач лікування та рецидивів захворювання (13,9 % проти 28 %); РР = на 138 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 234 випадків менше до 41 випадків менше на 1000 осіб);
- нижча частота смертей (0,9 % проти 4,2 %); РР = на 33 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 81 випадків менше до 10 випадків більше
  на 1000 осіб);
- вища частота ВПС (8,7 % проти 4,2 %); РР = на 46 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 16 випадків менше до 107 випадків більше
  на 1000 осіб);
- нижча частота ПР 3–5-го ступеня тяжкості (31,3 % проти 48,3 %); РР = на 172 випадки менше на 1000 осіб, 95 % ДІ: від 290 випадків менше
  до 55 випадків менше на 1000 осіб); і
- однакова частота посилення лікарської стійкості (0 % проти 0 %); РР = 0 випадків на 1000 осіб, 95 % ДІ: від на 26 менше до на 32 більше на 1000).

На рис. 2.2 наочно представлено абсолютні величини ефектів і 95 % ДІ, отримані на підставі наявних доказів, у співвідношенні з ППР щодо кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення в ГРН та оцінювання того, чи є вплив на здоров'я незначним, малим, помірним або великим, а також визначення рівня неточності оцінок.

Рис. 2.2. Візуальне представлення абсолютних величин ефектів у співвідношенні з ППР, використаними ГРН у 2025 році (PICO 3–2025)



СП: схема порівняння; ППР: поріг прийняття рішень; FQR: резистентність до фторхінолонів; ГРН: Група з розроблення настанов; Втр.: втручання; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; S: чутливість; U: несприятливий результат; тиж: тижні.

ГРН також розглянула дані, отримані в закладах, де лікування проводили в межах національних програм у Білорусі (*n* = 261) та Узбекистані (*n* = 42). У більшості пацієнтів був пре-ШЛС-ТБ; вони отримували лікування за схемою BPaLC. Лікування проводили в межах звичайної програмної діяльності. Результати лікування загалом узгоджувалися з результатами, отриманими в умовах клінічних випробувань, що підтверджує можливість застосування схеми BPaLC у закладах, які надають рутинну медичну допомогу.

ГРН оцінила користь схеми BPaLC як велику, а небажані ефекти – як малі порівняно зі схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ і застосованими в клінічному випробуванні TB-PRACTECAL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaLC.

Висновок

Рекомендується застосовувати у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ 6-місячну схему лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом і клофазиміном (BPaLC) замість тривалішої (18-місячної) схеми, якщо вони раніше не отримували бедаквілін і лінезолід або отримували їх протягом менш ніж 1 місяця.

PICO 6a–2025: Чи слід надавати перевагу схемі BPaLC перед схемою BPaL для лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу? (НОВА)

Групу BPaLC у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, порівнювали з групою BPaL у тому самому клінічному випробуванні, до якої також входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 108 тижні після початку лікування. У кожній групі окремо аналізували результати лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого та нетяжкого перебігу.

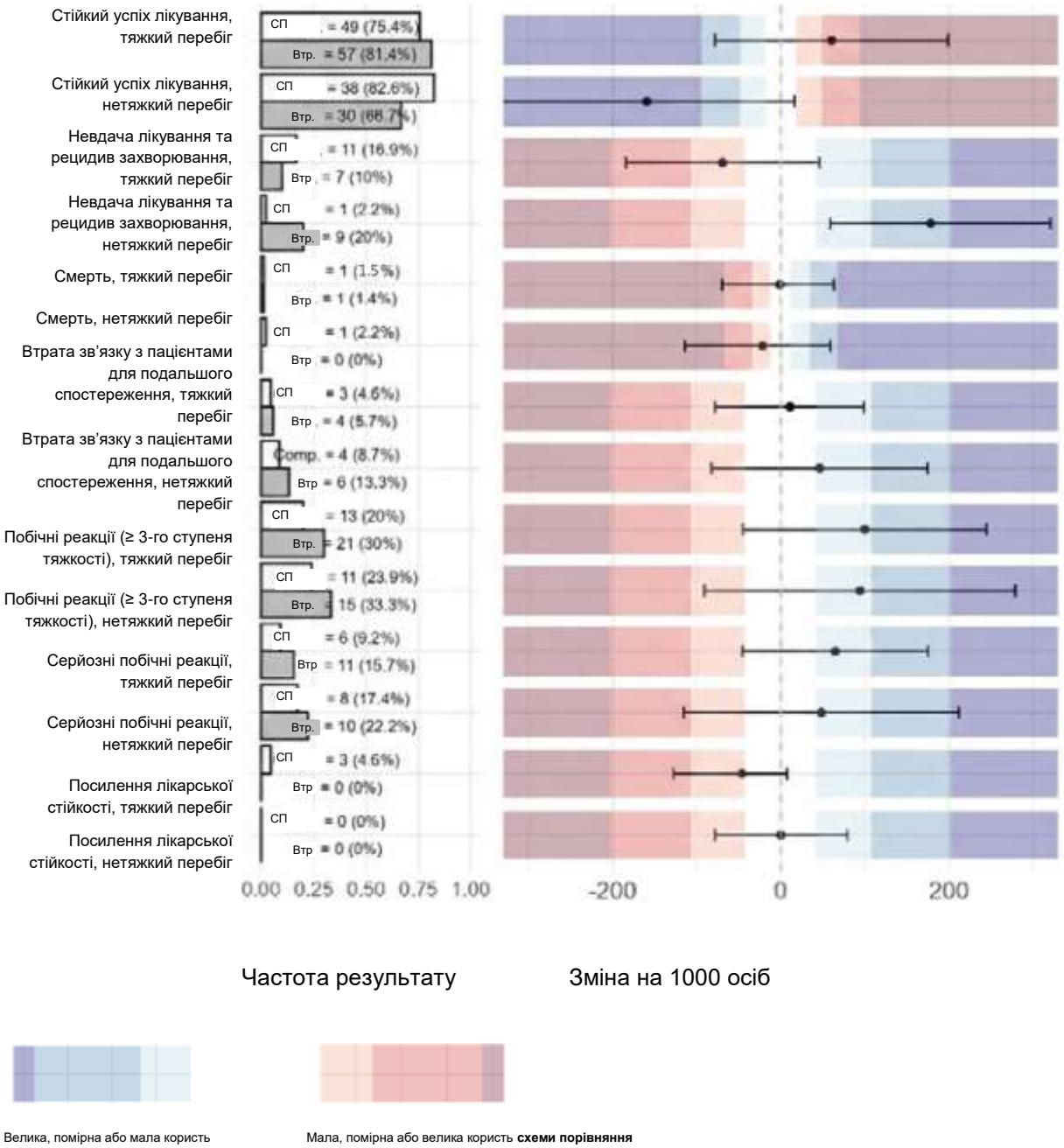
У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу, які отримували лікування за схемою BPaLC (*n* = 45), порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за схемою BPaL (*n* = 46), спостерігали:

- вищу частоту невдач лікування та рецидивів захворювання (20 % проти 2,2 %); РР = на 178 випадків більше на 1000 осіб, 95 % ДІ: від 59 випадків більше до 321 випадку більше на 1000 осіб);
- нижча частота смертей (0 % проти 2,2 %); РР = на 22 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 114 випадків менше до 59 випадків більше на 1000 осіб);
- вища частота ВПС (13,3 % проти 8,7 %); РР = на 46 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 82 випадків менше до 175 випадків більше
  на 1000 осіб);
- вища частота ПР (33,3 % проти 23,9 %); РР = на 94 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 91 випадків менше до 279 випадків більше
  на 1000 осіб); і
- однакову частоту посилення лікарської стійкості (0 % проти 0 %); РР = 0 випадків на 1000 осіб, 95 % ДІ: від на 78 менше до на 80 більше на 1000).

На рис. 2.3 наочно представлено абсолютні величини ефектів і 95 % ДІ, отримані на підставі наявних доказів, у співвідношенні з ППР щодо кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення в ГРН та оцінювання того, чи є вплив на здоров'я незначним, малим, помірним або великим, а також визначення рівня неточності оцінок.

Рис. 2.3. Візуальне представлення абсолютних величин ефектів у співвідношенні з ППР, використаними ГРН у 2025 році (PICO 6a–b–2025)

PICO 6 (усі пацієнти, 108 тижнів), зі стратифікацією за тяжкістю захворювання



СП: схема порівняння; ППР: поріг прийняття рішень; ГРН: Група з розроблення настанов; Втр.: втручання; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; тиж: тижні.

ГРН оцінила бажані ефекти як незначні, а небажані ефекти схеми BPaLC – як помірні порівняно зі схемою BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Співвідношення впливу на здоров'я було оцінено як таке, що свідчить на користь схеми BPaL: у пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання очікувана чиста користь була невеликою (або чиста шкода від застосування схеми BPaLC у цій популяції була невеликою), що свідчило на користь схеми порівняння (BPaL), хоча рівень достовірності доказів був дуже низьким через непрямість доказів і значну неточність оцінок, особливо в підгрупі пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання. Крім того, імовірно, не було суттєвої невизначеності або варіабельності щодо ціннісних переваг.

Висновок

Рекомендується застосовувати у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу 6-місячну схему лікування бедаквіліном, претоманідом і лінезолідом (BPaL) замість схеми BPaLC, якщо вони раніше не отримували бедаквілін і лінезолід або отримували їх протягом менш ніж 1 місяця.

PICO 6b–2025: Чи слід надавати перевагу схемі BPaLC перед схемою BPaL для лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу? (НОВА)

Групу BPaLC у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, порівнювали з групою BPaL у тому самому клінічному випробуванні, до якої також входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 108 тижні після початку лікування. Когорту пацієнтів стратифікували за тяжкістю пре-ШЛС-ТБ, виокремивши пацієнтів із нетяжким і тяжким перебігом захворювання.

У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу, які отримували лікування за схемою BPaLC (*n* = 70), порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за схемою BPaL (*n* = 65), спостерігали:

- нижча частота невдач лікування та рецидивів захворювання (10 % проти 16,9 %); РР = на 69 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 416 випадків менше до 211 випадків менше на 1000 осіб);
- нижча частота смертей (1,4 % проти 1,5 %); РР = на 1 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 222 випадків менше до 267 випадків більше
  на 1000 осіб);
- вища частота ВПС (5,7 % проти 4,6 %); РР = на 11 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 144 випадків менше до 384 випадків більше
  на 1000 осіб);
- вища частота ПР (30 % проти 20 %); РР = на 100 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 198 випадків менше до 463 випадків більше
  на 1000 осіб); і
- нижчу частоту посилення лікарської стійкості (0 % проти 4,6 %); РР = на 46 випадків менше на 1000 осіб, 95 % ДІ: від на 321 менше до на 205 більше на 1000).

ГРН оцінила бажані ефекти як помірні, а небажані ефекти схеми BPaLC – як малі порівняно зі схемою BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Співвідношення впливу на здоров'я було оцінено як таке, що свідчить на користь схеми BPaLC: у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання очікувана чиста користь була невеликою, що свідчило на користь досліджуваного втручання (BPaLC), хоча рівень достовірності доказів був дуже низьким через непрямість доказів і значну неточність оцінок, особливо в підгрупі пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання. Крім того, імовірно, не було суттєвої невизначеності або варіабельності щодо ціннісних переваг.

Висновок

Рекомендується застосовувати у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу 6-місячну схему лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом і клофазиміном (BPaLC) замість схеми BPaL, якщо вони раніше не отримували бедаквілін і лінезолід або отримували їх протягом менш ніж 1 місяця.

Резюме інших доказових даних

Додаткові дані, розглянуті ГРН у 2022 році та релевантні для цих питань PICO, охоплювали аналіз економічної ефективності, дослідження прийнятності схеми BPaL і ймовірності її впровадження, змодельовані фармакокінетичні (ФК) дані, отримані на основі розроблення фармакокінетичної токсикодинамічної моделі, а також узагальнення даних щодо потенційної репродуктивної токсичності претоманіду. Під час перегляду підпитань PICO 3.2–3.5–2022 додаткових даних досліджень не було.

На момент перегляду ГРН у 2025 році було опубліковано піддослідження, у якому оцінювали якість життя (QoL) та результати, про які повідомляли самі пацієнти. Згідно з його результатами, у пацієнтів, які отримували короткі повністю пероральні схеми лікування на основі BPaL, спостерігалося поліпшення за всіма вимірюваними доменами якості життя, позитивний вплив на особисті стосунки та повернення до продуктивної діяльності (*40*). Крім того, ціни на лікарські засоби, доступні через Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами (GDF), знизилися, унаслідок чого вартість схеми BPaLM стала меншою за 300 доларів США.

Фармакокінетичні дані

Попередні дані ФК дослідження, проведеного в межах клінічного випробування TB-PRACTECAL, було представлено експертній групі ГРН, скликаній у 2022 році, під час одного з підготовчих вебінарів. Остаточні результати цього піддослідження були надані під час оцінювання та були повністю розглянуті.

ФК лінезоліду сильно коливається; водночас ефективність та токсичність залежать від таких чинників, як чутливість патогенів, тривалість та доза впливу препарату та комбінація супутніх препаратів. Токсичність лінезоліду, особливо при використанні у вищих дозах і протягом тривалого часу, є відомим явищем, і для її зниження були запропоновані різні стратегії. Однак, за винятком даних, отриманих у ході випробувань ZeNix та TB-PRACTECAL, жодні інші стратегії не було випробувано у клінічних випробуваннях.[27]

Дані про репродуктивну токсичність претоманіду

Були оцінені нові дані про безпеку претоманіду, що ґрунтуються на оцінюванні рівнів гормонів у чотирьох клінічних випробуваннях та дослідженні батьківства; ці дані значною мірою розвіяли колишні побоювання з приводу репродуктивної токсичності, що спостерігалися в дослідженнях на тваринах,[28] припускаючи, що ПР на чоловічу фертильність є малоймовірним. Зараз проводиться дослідження з оцінювання сім'яної рідини чоловіків, які проходять лікування, що включає претоманід, в ході якого будуть розглянуті всі проблеми, що залишаються. Нижче наводиться зведення доклінічних і клінічних даних щодо тестикулярної токсичності претоманіду:

- токсикологічні дослідження на гризунах – наявні докази прямої тестикулярної токсичності;
- токсикологічні дослідження на мавпах – відсутні докази прямої тестикулярної токсичності; аномальні результати аналізу сім'яної рідини, які вважаються вторинними щодо погіршення фізичного стану;
- дані про рівні гормонів з клінічних досліджень – жодних змін у фолікулостимулювальному гормоні (ФСГ), лютеїнізувальному гормоні (ЛГ) та інгібіні B, що відповідають тестикулярній токсичності ти;
- дослідження батьківства – 44 дитини, народжені від 38 чоловіків (12%), які брали участь у дослідженнях претонаміду тривалістю лікування 4-6 місяців; і
- дослідження сім'яної рідини – дослідження з оцінювання сперми чоловіків, що проходять лікування претоманідом (*41)*.

Необхідні ресурси та економічна ефективність

Орієнтовна вартість схем лікування для дорослих за цінами GDF[29] становить близько 278 доларів США для BPaL, 304 доларів США для BPaLM, 365 доларів США для BPaLC, у середньому 475 доларів США для тривалішої схеми лікування (залежно від її тривалості та складу) та від 205 до 1748 доларів США для 9-місячної схеми лікування. Дані трьох досліджень дали змогу провести детальніший аналіз необхідних ресурсів та економічної ефективності. У двох із цих досліджень схему BPaL порівнювали з тривалішими (18-місячними) схемами лікування (*43*, *44*); в іншому дослідженні схеми BPaL, BPaLM і BPaLC порівнювали з тривалішими (18-місячними) схемами лікування та 9-місячною схемою лікування з етіонамідом.
(45). Застосовність результатів цих досліджень коливається залежно від запитання PICO та підпитання PICO, і під час обговорення цих результатів ГРН відзначила відповідні застереження (подробиці доступні в таблицях EtD GRADE у **додатку 5**). Загалом, на підставі цих трьох публікацій, розрахункові значення порівняльних загальних витрат (лікарські засоби та доставлення) всередині країни, мабуть, у 1,4–6 разів вищі (тривалі схеми) або на 1-18% вищі (9-місячні схеми) ніж для BPaLM/ BPaL. Отже, група ГРН висновку, що впровадження BPaL/M/C, імовірно, призведе до значної економії при заміні триваліших (18-місячних) схем та помірної економії при заміні 9-місячних схем.

Дослідження економічної ефективності *(45)* показало, що в більшості випадків схема BPaL/M/C забезпечує економію коштів, переважно внаслідок скорочення часу лікування й, отже, скорочення кількості амбулаторних відвідувань, ліжко-днів у стаціонарі та лабораторних аналізів. ГРН дійшла висновку, що економічна ефективність, ймовірно, на користь BPaL/M/C.

---

27 Як подано в експертному огляді (д-р J-W. Alffenaar, Сіднейський університет) для групи ГРН на одному з підготовчих вебінарів.

28 Було показано, що претоманід спричиняє атрофію яєчок та порушення фертильності в самців пацюків.

29 Розрахункові ціни на схеми були розраховані з використанням середньозваженої ціни для кожного лікарського засобу (середньозважена ціна враховує різні ціни для кожного постачальника цих препаратів, зважені за часткою ринку, отриманою в результаті кожного тендеру GDF), зазначеною тривалістю (у місяцях) та з розрахунку 30 днів лікування на місяць. Фактичні остаточні витрати можуть відрізнятися залежно від лікарських засобів, що постачаються (*42)*.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та здійсненність

ГРН визнала, що тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливають на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Попри те що ГРН не змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб зробити висновок про те, що використання схеми BPaL/M/C, ймовірно, матиме переваги через її меншу складність та меншу тривалість. Отже, група дійшла висновку, що використання схеми BPaL/M/C, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Дослідження прийнятності та здійсненності схеми BPaL з погляду медичних працівників *(46)* визнали важливим доказом оцінки BPaL і, побічно, оцінки BPaLM. Це дослідження з використанням змішаних методів, проведене серед різних медичних працівників, а також програмних та лабораторних зацікавлених сторін у період із травня 2018 р. до травня 2019 р. в Індонезії, Киргизстані та Нігерії. Результати цього дослідження показали, що прийнятність та здійсненність загалом були високими. Схему BPaL оцінили як прийнятну понад 80% учасників з різних галузей та зацікавлених сторін, а 88% опитаних зацікавлених сторін заявили, що вони, ймовірно, запровадять схему BPaL, як тільки вона стане доступною. Зацікавлені сторони визнали, що BPaL зменшить робоче та фінансове навантаження на систему охорони здоров'я; висловили стурбованість щодо безпеки (моніторингу) BPaL, довгострокової ефективності та національних нормативних вимог; та наголосили на важливості усунення наявних обмежень систем охорони здоров'я, особливо в системах моніторингу лікування та безпеки. ГРН були надані результати другого якісного дослідження *(47)* з акцентом на ставлення пацієнтів; це дослідження показало, що пацієнти вітали б позитивний вплив коротшого лікування на свій статус зайнятості на робочому місці.[30]

ГРН взяла до уваги ці результати дослідження і в межах свого обговорення визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. Група експертів визнала критично важливими для прийнятності схем лікування BPaLM/BPaL такі аспекти: тривалість схеми лікування та необхідність моніторингу безпеки застосування лікарських засобів (з огляду як на потребу пацієнтів їздити до медичних закладів, втрату доходу й загальне порушення звичного способу життя, так і на навантаження на систему охорони здоров'я), а також необхідність проведення ТМЧ. ГРН визнала, що схема BPaLM/BPaL, ймовірно, буде прийнятною. Що стосується здійсненності, ГРН на обмеженій доступності чистих речовин лікарських засобів, що входять до схеми BPaLM/BPaL, для використання в ТМЧ, як на потенційному бар'єрі для впровадження; ГРН також зазначила, що дані про критичну концентрацію претоманіду для використання при ТМЧ обмежені. Однак, враховуючи меншу тривалість, складність і пов'язане з цим менше робоче навантаження щодо схеми BPaLM/BPaL, ГРН визнала, що впровадження схеми BPaLM/BPaL, ймовірно, здійсненне.

Доказові дані для рекомендацій: міркування

На підставі рішень, ухвалених в ході огляду, та комбінації оцінок, описаних вище, рекомендація полягає в тому, щоб використовувати схему BPaLM як перший вибір у певній групі пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ; водночас схема має використовуватися в межах рутинних програмних умов. Пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ, яким не можна призначати схему BPaLM через невідповідність критеріям для її застосування або відсутність її компонентів, можна натомість призначати 6-місячну схему BDLLfx/C (див. рекомендацію B1.2) або одну з 9-місячних схем лікування (див. розділ 2). Триваліші схеми лікування призначають лише в окремих випадках (див. рекомендацію B4): пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ і стійкістю до фторхінолонів; пацієнтам із додатковою лікарською стійкістю або непереносимістю бедаквіліну, лінезоліду (ШЛС-ТБ) чи претоманіду; а також пацієнтам зі складними формами позалегеневого ТБ. Для таких пацієнтів підбирають тривалішу схему лікування, що включає решту ефективних лікарських засобів із груп A, B і C відповідно до профілю медикаментозної чутливості та інших параметрів.

Висновки, яких дійшли ГРН у 2022 та 2025 роках, дають підстави для таких рекомендацій:

- Якщо на момент початку лікування чутливість до фторхінолонів невідома, лікування слід розпочинати за схемою BPaLM, а після отримання результатів ТМЧ відповідно скоригувати схему лікування.
- Якщо штам чутливий до фторхінолонів, лікування можна продовжувати за схемою BPaLM.

[30] Особисте повідомлення від Beverley Stringer, підрозділ Менсона, «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières).

- У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу моксифлоксацин слід замінити на клофазимін, а лікування розпочати або продовжити за схемою BPaLC.
- У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу лікування можна розпочати або продовжити за схемою BPaL.

У таблиці 2.5 наведено порівняння та рішення щодо кожного з підпитань PICO, які ГРН у 2022 та 2025 роках зрештою використала для формулювання цієї узагальненої рекомендації. Протягом усього обговорення група ГРН зосередилася на прямому (всередині дослідження) порівнянні груп дослідження TB-PRACTECAL, щоб забезпечити узгодженість і тому, що вважалося, що результати, які ґрунтуються на випадковому розподілі для отримання втручання, були набагато надійнішими за непрямі, нерандомізовані порівняння. Хоча рівень достовірності доказів для цих порівнянь у межах одного клінічного випробування TB-PRACTECAL також було оцінено як дуже низький, експертна група вважала його вищим, ніж рівень достовірності доказів для інших порівнянь, заснованих на непрямих даних, даних різних клінічних випробувань або когортних досліджень.

Хоча оцінювання питань PICO 3, 4, 5 і 6 (2022) загалом вплинуло на формулювання узагальненої рекомендації, основою для ухвалення остаточного рішення стала оцінка підпитання PICO 6.1–2022, у якому схему BPaLM, що застосовували на другому етапі (який відповідає фазі 3) клінічного випробування TB-PRACTECAL, порівнювали з комбінацією схем стандартного лікування (СЛ), що відповідали рекомендованим ВООЗ 9-місячним або тривалішим схемам лікування. Попри те що дослідження TB-PRACTECAL не було призначеним лля порівняння досліджуваних схем одна з іншою та з СЛ було проведено порівняння різних груп дослідження з групою BPaLM (підпитання PICO 6.2–6.6), щоб допомогти ГРН в ухваленні остаточних рішень.

Оцінювання запитання PICO 3–2022 дозволило ухвалити рішення про оптимальне дозування та тривалість прийому лінезоліду в межах схеми BPaLM/BPaL а також звузило подальші порівняння з схемою втручання з цією конкретною дозою та тривалістю прийому лінезоліду – BPaL (600 мг – 26 тижнів). Обґрунтування внеску інших оцінювань у формування загальної рекомендації можна резюмувати так:

a. Оцінювання запитання PICO 4–2022 призвело до умовної рекомендації щодо використання схеми BPaL (600 мг – 26 тижнів) в порівнянні з рекомендованими зараз тривалішими схемами в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та додатковою стійкістю до фторхінолонів.

b. Три оцінювання, проведені в межах запитання PICO 5–2022, призвели до умовних рекомендацій щодо схеми BPaL (600 мг – 26 тижнів) в порівнянні з 9-місячною схемою з етіонамідом (Підпитання PICO 5.1), що рекомендується зараз, тривалішими схемами (Підпитання PICO 5.2) та новою 9-місячною схемою, при якій етіонамід замінюється 2-місячним курсом лінезоліду (Підпитання PICO 5.3) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень без стійкості до фторхінолонів.

c. Оцінювання підпитання PICO 6.1-2022 призвело до умовної рекомендації щодо використання схеми BPaLM з дослідження TB-PRACTECAL а не схем порівняння, поєднання схем СЛ у цьому дослідженні, що відповідає рекомендаціям ВООЗ щодо 9-місячних або триваліших схем, залежно від досліджуваного центру.

d. Оцінювання підпитання PICO 6.4–2022 та 6.6–2022 призвели до умовних рекомендацій для BPaLC та BPaL в порівнянні з СЛ у дослідженні TB-PRACTECAL; отже, усі три 6-місячні схеми на основі BPaL були оцінені як кращі, ніж поєднання схем СЛ в цьому випробуванні.

e. За результатами оцінювання підпитань PICO 6.3–2022 і 6.5–2022 було сформульовано умовні рекомендації на користь застосування схем BPaLM і BPaL замість схеми BPaLC. На підставі цих оцінок ГРН у 2022 році дійшла висновку, що схему BPaLC *не* слід рекомендувати для лікування пацієнтів, які розглядалися в межах цього питання. Після перегляду рекомендацій у 2025 році частину рекомендації щодо схеми BPaLC було змінено; оновлену рекомендацію наведено нижче (підпункти h та i).

f. Оцінювання підпитання PICO 6.2-2022 призвело до умовних рекомендацій для BPaLM замість BPaL; отже, воно підкреслило використання схеми BPaLM як бажаної схеми за умов, зазначених у рекомендаціях та примітках. У порівнянні з BPaL, схема BPaLM призводила до більшого успіху лікування, меншої кількості невдачі лікування або рецидивів і меншої кількості посилення лікарської стійкості, водночас показуючи невелику різницю в ПР.

g. Оцінювання питання PICO 2–2025 підтвердило висновки перегляду питання PICO 6.6–2022, які свідчили на користь застосування схеми BPaL замість схем стандартного лікування, використаних у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL.

h. Оцінювання питання PICO 3–2025 підтвердило висновки перегляду питання PICO 6.4–2022, які свідчили на користь застосування схеми BPaLC замість схем стандартного лікування, використаних у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL.

i. Оцінювання питання PICO 6–2025 (a, b) уточнило попередні висновки перегляду питання PICO 6.5–2022: було запропоновано застосовувати схему BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу, а схему BPaLC – у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу. Це рішення замінило попередні висновки перегляду питання PICO 6.5–2022 щодо пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу.

Таблиця 2.5. Питання PICO та рішення експертних груп ГРН (2022 та 2025 роки)

№	PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Підпитання PICO	Напрямок рекомендацій
3-2022	Чи потрібно використовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми BPaL у пацієнтів, яким показано схему BPaL?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ	BPaL (1 200 мг – 9 тижнів)	BPaL 1200-26 [ZeNix][a]	3.2	Умовна рекомендація проти втручання
			BPaL (600 мг – 26 тижнів)		3.3	Умовна рекомендація за втручання
			BPaL (600 мг – 9 тижнів)		3.4	Умовна рекомендація проти втручання
			BPaL (600 мг, потім 300 мг)		3.5	Немає рекомендацій, оскільки ГРН вважає, що порівняння даних із різних досліджень менш надійне та опосередковане.
4-2022	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему з використанням бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів)?	пре-ШЛС-ТБ	BPaL (600 мг – 26 тижнів) (дані тільки від FQ-рез. пацієнтів)	Триваліші схеми [ІДП][b]	4.1	Умовна рекомендація за втручання
5-2022	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	BPaL (600 мг – 26 тижнів) (дані від FQ-рез. та FQ-чутл.)	9 місяців (Eto)	5.1	Умовна рекомендація за втручання
				Триваліші схеми [ІДП][b]	5.2	Умовна рекомендація за втручання
				9 місяців (Lzd)	5.3	Умовна рекомендація за втручання

№	PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Підпитання PICO	Напрямок рекомендацій
6-2022	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду з додаванням або без додавання моксифлоксацину (BPaLM) або клофазіміну, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ	BPaLM	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL][c]	6.1	Умовна рекомендація за втручання
			BPaLM	BPaL (600 мг, потім 300 мг) [TB-PRACTECAL][c]	6.2	Умовна рекомендація за втручання
			BPaLM	BPaLC [TB-PRACTECAL][c]	6.3	Умовна рекомендація за втручання
			BPaLC	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL][c]	6.4	Умовна рекомендація за втручання
			BPaLC	BPaL (600 мг, потім 300 мг) [TB-PRACTECAL][c]	6.5	Умовна рекомендація проти втручання
			BPaL (600 мг, потім 300 мг)	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL][c]	6.6	Умовна рекомендація за втручання
2-2025	Чи потрібно застосовувати схему BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість схем лікування, використаних як групи порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ у групі втручання та пре-ШЛС-ТБ у групі порівняння	BPaL	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL][c]		Умовна рекомендація за втручання

№	PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Підпитання PICO	Напрямок рекомендацій
3–2025	Чи потрібно застосовувати схему BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість схем лікування, використаних як групи порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ у групі втручання та пре-ШЛС-ТБ у групі порівняння	BPaLC	Поєднання 9-місячних та триваліших схем [TB-PRACTECAL][c]		Умовна рекомендація за втручання
6a-2025	Чи слід надавати перевагу схемі BPaLC перед схемою BPaL для лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ	BPaL	BPaLC		Умовна рекомендація за втручання для пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу[d]
6b–2025	Чи слід надавати перевагу схемі BPaLC перед схемою BPaL для лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу?	МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ	BPaL	BPaLC		Умовна рекомендація проти втручання у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу[d]

BPaL – бедаквілін, претоманід і лінезолід; BPaLC – бедаквілін, претоманід, лінезолід і клофазімін; BPaLM – бедаквілін, претоманід, лінезолід і моксифлоксацин; Eto – етіонамід; FQ-res – стійкий до фторхінолонів; FQ-susc – чутливий до фторхінолонів; ГРН – Група з розроблення настанов; ІДП – індивідуальні дані пацієнтів; Lzd – лінезолід; МЛС/Риф-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; PICO – кількість населення, заходи, порівняння, результат; пре-ШЛС-ТБ – туберкульоз із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю; ТБ – туберкульоз.

[a] Дослідження ZeNix.

[b] ІДП 2021 р.

[c] Дослідження TB-PRACTECAL.

[d] Див. визначення тяжкості перебігу пре-ШЛС-ТБ.

Група ГРН (2022 р. та 2025 р.) обговорила підгрупи та питання впровадження, а також пріоритети моніторингу, оцінки та досліджень, оскільки вони належать до зведеної рекомендації, а не до кожного окремого підпитання PICO.

Міркування щодо підгруп

Діти та підлітки

Діти не були включені в випробування ZeNix (віком 0–13 років) та випробування TB-PRACTECAL (віком 0–14 років); тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не могло бути виконано. Усі лікарські засоби, що входять до схеми BPaLM, крім претоманіду, застосовували для лікування дітей. Нещодавно було розглянуто нові дані щодо бедаквіліну, на підставі яких його застосування було розширено на всі вікові групи (див. рекомендації B2.4 і B3.4, а також *консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу*). *Модуль 5: ведення туберкульозу в дітей і підлітків (27)*). Відсутність даних щодо безпеки застосування претоманіду в дітей віком до 14 років була основною перешкодою для можливої екстраполяції рекомендацій BPaL/M/C на вік до 14 років. Отже, рекомендація схеми BPaL/M/C поширюється на дорослих і підлітків віком 14 років і старше.

Люди, які живуть з ВІЛ

У 34 із 172 учасників клінічного випробування ZeNix (19,8 %) було діагностовано ВІЛ. Через малий обсяг вибірки провести стратифікований аналіз результатів порівнянь за підпитаннями PICO 3.2–3.5 серед людей, які живуть із ВІЛ, було неможливо. Люди, які живуть із ВІЛ, могли брати участь у клінічному випробуванні ZeNix за умови, що кількість CD4-клітин у них перевищувала 100 клітин/мм^3 і вони приймали антиретровірусні препарати.[31] У переліку критеріїв виключення з клінічного випробування TB-PRACTECAL не було окремих критеріїв, пов'язаних із ВІЛ-статусом або кількістю CD4-клітин. Люди, які живуть із ВІЛ, становили 27 % учасників цього випробування. Медіанна кількість CD4-клітин серед людей, які живуть із ВІЛ, у чотирьох групах становила 322 (інтерквартильний розмах [IQR]: 217–622).

При комбінованому призначенні протитуберкульозних та ВІЛ-препаратів важливо брати до уваги взаємодії лікарських засобів; такі взаємодії обговорюються нижче в розділі «Міркування щодо впровадження». Хоча деяких методів лікування потрібно уникати, є альтернативні антиретровірусні препарати, які можна розглянути при використанні претоманіду. Отже, рекомендація щодо застосування схем BPaL/M/C стосується всіх осіб віком від 14 років незалежно від ВІЛ-статусу, хоча під час залучення до лікування пацієнтів із кількістю CD4-клітин менш ніж 100 клітин/мм^3 слід виявляти певну обережність.

Вагітні та жінки, які годують грудьми

Вагітні жінки та жінки, що годують груддю, не були виключені у випробування ZeNix та TB-PRACTECAL через невідомий вплив нового препарату претоманід на розвиток плода; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не могло бути виконано. Використання бедаквіліну під час вагітності було пов'язане з немовлятами, народженими з нижчою середньою масою тіла при народженні, ніж немовлята, матері яких не приймали бедаквілін; проте при подальшому спостереженні за немовлятами не було виявлено ознак пізніх несприятливих впливів (див. розділ 3). Грудне вигодовування не рекомендується жінкам, які приймають претоманід (*48*). Отже, рекомендація схеми BPaL/M/C не поширюється на вагітних та жінок, що годують груддю. Хоча безпека претоманіду під час вагітності та годування груддю незрозуміла, необхідно використовувати інші варіанти лікування.

[31] У дослідженні ZeNix дозволеними антиретровірусними препаратами були невірапін у комбінації з будь-якими нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ); лопінавір/ритонавір у комбінації з будь-якими НІЗТ; тенофовір/ламівудин/абакавір (при нормальній функції нирок); потрійна терапія НІЗТ, що складається з зидовудину, ламівудину та абакавіру (відзначається підвищений ризик токсичності периферичних нервів під час застосування зидовудину та лінезоліду); та ралтегравір у комбінації з НІЗТ.

Позалегеневий ТБ

Пацієнти з позалегеневим ТБ не були включені у випробування ZeNix та TB-PRACTECAL; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи пацієнтів, не могло бути виконано. Наявні дані про проникнення бедаквіліну або претоманіду до ЦНС обмежені. Хоча всі форми позалегеневого ТБ були критеріями виключення з клінічних випробувань, ГРН у 2022 році вважала обґрунтованим поширити ці рекомендації на пацієнтів із позалегеневим ТБ та іншими формами ТБ, за винятком пацієнтів із тяжкими формами захворювання, які можуть потребувати особливих підходів до лікування та окремих клінічних рішень. До таких форм належать ТБ із ураженням ЦНС, а також кістково-суглобовий і дисемінований ТБ з ураженням кількох органів. Отже, рекомендація щодо застосування схем BPaL/M/C стосується пацієнтів із легеневим ТБ та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком пацієнтів із ТБ із ураженням ЦНС, а також кістково-суглобовим і дисемінованим ТБ з ураженням кількох органів.

Рекомендації щодо впровадження

Високі показники успіху лікування, показані для схем BPaLM та BPaL у дослідженні Nix-TB та у випробуваннях ZeNix та TB-PRACTECAL, а також сприятливе порівняння з поточними схемами СЛ привели до ретельного обговорення на засіданні ГРН 2022 р. загальних рекомендацій щодо впровадження у межах звичайних програмних умов та міркування щодо впровадження цієї схеми. Враховуючи що ця рекомендація має умовний характер, результати додаткових або поточних операційних досліджень допоможуть отримані нові знання, які можна використовувати для коригування та покращення настанови із застосування схеми.

У 2025 році, після розгляду додаткових доказів щодо схем BPaL і BPaLC, ГРН рекомендувала застосовувати схему BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу, а схему BPaL – у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу.

Відбір пацієнтів

Загалом, щоб відтворити показники успіху лікування, що спостерігаються у випробуваннях ZeNix та TB-PRACTECAL, важливо ретельно відбирати відповідних пацієнтів. Після відбору таких пацієнтів також важливо забезпечити ефективну підтримку пацієнтів, щоб забезпечити прихильність до терапії. Також важливо вести ретельний моніторинг ПР, відповіді на лікування та посилення лікарської стійкості, а також належним чином керувати побічні реакції на лікарські засоби та запобігати ускладненням від взаємодії лікарських засобів.

Найкраще відбирати пацієнтів за критеріями, що відповідають критеріям участі у двох випробуваннях (що також відображено у міркуваннях щодо підгруп вище). Щоб відповідати критеріям застосування схеми BPaL/M/C, пацієнти повинні мати бактеріологічно підтверджений МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї.

Тестування медикаментозної чутливості

Важливо звернути увагу на попереднє використання та статус чутливості медикаментозної чутливості, що входять до цієї схеми. Пацієнти з відомим анамнезом більше 1 місяця використання бедаквіліну, претоманіду (або деламаніду, враховуючи певний ступінь перехресної стійкості) та лінезоліду не відповідають критеріям застосування цієї схеми, якщо тільки результати недавнього ТМЧ цих препаратів не підтвердили чутливості. У тих випадках, коли ці препарати раніше не застосовувалися або не була підтверджена чутливість до них, перед початком лікування потрібно також провести тестування чутливості до фторхінолонів. Однак визначення чутливості до фторхінолонів не повинно затримувати початок лікування (наприклад, у випадках, коли неможливо провести ТМЧ або одержання результатів затримується). Якщо результати ТМЧ підтвердять чутливість до фторхінолонів, лікування можна продовжити без будь-яких модифікацій.

У разі стійкості до фторхінолонів і тяжкого перебігу легеневого ТБ моксифлоксацин можна замінити на клофазимін і продовжити лікування за схемою BPaLC. Для вибору схеми лікування тяжкий перебіг пре-ШЛС-ТБ легень визначають за наявністю порожнин розпаду на рентгенограмі органів грудної клітки та високим бактеріальним навантаженням, про що свідчить позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння з оцінкою 1+ або вище.

Тяжкий перебіг також визначають за результатом мікроскопії мазка мокротиння з оцінкою 2+ або вище (або еквівалентним результатом молекулярного тесту, рекомендованого ВООЗ), навіть за відсутності порожнин розпаду або результатів рентгенографії органів грудної клітки.

У разі стійкості до фторхінолонів і нетяжкого перебігу легеневого ТБ застосування моксифлоксацину слід припинити, а лікування продовжити лише за схемою BPaL. Ця зміна може здатися нелогічною, оскільки пацієнти з ТБ, стійкими до більшої кількості лікарських засобів, отримуватимуть менше протитуберкульозних препаратів. Однак малоймовірно, що моксифлоксацин принесе користь за наявності стійкості до фторхінолонів, і було показано, що схема BPaL має високу ефективність без моксифлоксацину. У контексті стійкості до фторхінолонів скасування моксифлоксацину допоможе уникнути потенційної токсичності, пов'язаної з цим препаратом. Натомість за відсутності стійкості до фторхінолонів використання моксифлоксацину додатково підвищує ефективність схеми та може забезпечити захист від набутої стійкості до бедаквіліну, тому рекомендується. Якщо неможливо провести ТМЧ до фторхінолонів, ГРН 2025 р. розцінює ймовірні переваги збереження моксифлоксацину а складі схеми як такі, що переважують потенційну шкоду; тому в цій ситуації ВООЗ пропонує використовувати схема BPaLM.

Створення та зміцнення послуги ТМЧ є життєво важливим чинником для впровадження всіх схем лікування МЛС/Риф-ТБ. У пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ тести Xpert® MTB/XDR (Cepheid) або GenoType® MTBDR*sl* (Hain Lifescience) можуть використовуватися як початковий тест замість посіву та фенотипічного ТМЧ для виявлення стійкості до фторхінолонів *(49, 50).* Нещодавно ВООЗ схвалила використання цільового секвенування нового покоління (NGS) для виявлення лікарської стійкості, як зазначено в третьому виданні «*Консолідованих настанов ВООЗ із туберкульозу». Модуль 3: Встановлення діагнозу – експрес-діагностика для виявлення туберкульозу (51).* Цільове NGS передбачає ампліфікацію певних генів, а потім використання технології секвенування для виявлення маркерів стійкості до декількох лікарських засобів в одному тесті. Цей метод дозволяє ретельно досліджувати цілі гени на наявність мутацій, пов'язаних зі стійкістю, що потенційно забезпечує більшу точність, ніж інші молекулярні тести, рекомендовані ВООЗ. Він особливо корисний для виявлення стійкості до трьох препаратів у схемі BPaLM: бедаквіліну, лінезоліду та моксифлоксацину. Для претоманіду, четвертого препарату в цій схемі, були встановлені нові критерії ТМЧ. Країнам, які впроваджують програми ведення випадків ЛС-ТБ, слід розвивати лабораторну інфраструктуру для проведення фенотипового ТМЧ на основі культуральних методів щодо лікарських засобів, які застосовують для лікування МЛС/Риф-ТБ, якщо для них існують надійні методи дослідження (наприклад, бедаквіліну, лінезоліду, претоманіду, циклосерину, клофазиміну та деламаніду). Крім того, останні настанови включають новий молекулярний тест для піразинаміду, що має спростити процес тестування перед його призначенням *(51).*

Зараз можливості проведення ТМЧ до бедаквіліну та лінезоліду у світі обмежені. Оскільки ці препарати та схеми, що містять ці препарати, стають ширше використовуваними, лабораторний потенціал у цій галузі має бути посилено. Національні та референс-лабораторії повинні мати необхідне обладнання та реактиви для проведення ТМЧ; крім того, їм знадобляться дані про розподіл мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) всіх ліній *M. tuberculosis*, які циркулюють по всьому світу. Створення або розширення можливостей секвенування *M. tuberculosis* може забезпечити надійну платформу для проведення ТМЧ, придатну для використання в майбутньому. Якщо виявлено стійкість до будь-якого з лікарських засобів, що входять до схеми BPaL, слід розпочати лікування за іншою рекомендованою схемою. Мережа наднаціональних референс-лабораторій ВООЗ з ТБ (SRLN) готова підтримувати національні референс-лабораторії з ТБ у проведенні ТМЧ із забезпеченням належного контролю якості. Технічна консультація ВООЗ встановила критичні концентрації для ТМЧ до фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну, претомоніду та лінезоліду *(51, 52)*. Коли будуть доступні методи ТМЧ, країнам доведеться додати нагляд за стійкістю до нових препаратів у свої рутинні заходи чи обстеження. Ці дані можуть допомогти ухвалювати рішення щодо впровадження та застосування нових схем лікування, а також запобігати посиленню лікарської стійкості.

Взаємодія лікарських засобів

При комбінованому призначенні протитуберкульозних та ВІЛ-препаратів важливо враховувати лікарські взаємодії, включаючи задокументовані взаємодії між бедаквіліном та ефавіренцом *(53).* Ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) ефавіренз протипоказаний до застосування разом із бедаквіліном. Ефавіренз значно знижує вплив претоманіду,

тому для застосування разом зі схемами BPaL/M/C слід розглянути можливість використання альтернативного антиретровірусного препарату (*48*). Слід уникати застосування НІЗТ зидовудину через перехресну токсичність у вигляді мієлосупресії. Бажаними схемами АРТ для спільного застосування з BPaL/M/C є схеми на основі долутегравіру в комбінації з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ).

Інші міркування

Декілька інших груп пацієнтів не були включені у два випробування; наприклад, пацієнти з показниками ферментів печінки в три або більше разів вище за верхню межу норми; люди зі скоригованим за формулою Фредеричія інтервал QT (QTcF) більше 500 мс, або пацієнти з наявними в анамнезі серцевими захворюваннями, непритомністю, значними аритміями, вродженим подовженням інтервалу QT, тахікардією типу «пірует» або кардіоміопатією; пацієнти з поточною периферичною нейропатією 3-4 ступеня; та пацієнти в агноістичному стані з дуже низьким ІМТ (<17). Пацієнтам із цих груп можна призначати цю схему лікування лише за умови, що лікар, який здійснює лікування, вважає її найкращим варіантом, незважаючи на зазначені протипоказання, і за наявності можливості забезпечити належний моніторинг.

Склад схеми, дозування препаратів, що входять до неї, і кратність

Схема BPaL/M/C передбачає застосування бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду протягом усього курсу лікування, з додаванням моксифлоксацину або клофазиміну чи без них. Претоманід призначають по 200 мг 1 раз на добу протягом усього курсу лікування. Якщо моксифлоксацин входить до схеми лікування, його призначають у дозі 400 мг один раз на добу протягом усього курсу лікування. Якщо клофазимін входить до схеми лікування, його призначають у дозі 100 мг один раз на добу протягом усього курсу лікування. Фторхінолоном вибору, використаним у дослідженні TB-PRACTECAL, був моксифлоксацин; враховуючи що на момент (2022 р. та 2025 р.) оцінки ГРН не було даних про використання інших фторхінолонів, заміна моксифлоксацину на левофлоксацин або будь-який інший фторхінолон не може бути рекомендована на цьому етапі. Нові дані щодо застосування левофлоксацину замість моксифлоксацину можуть бути отримані в результаті впровадження схеми BPaLLfx у межах національної програми в Південно-Африканській Республіці. Частота прийому повинна становити 7 днів на тиждень під безпосереднім наглядом чи відеонаглядом; тобто так, як його вводили в обидвох випробуваннях.

Схеми дозування бедаквіліну

У випробуваннях TB-PRACTECAL та ZeNix використовувалися трохи різні схеми дозування бедаквіліну, хоча загальний вплив препарату був порівнянним *(33).* Схема дозування, використана у випробуванні TB-PRACTECAL, відповідала показанням препарату, тоді як схема дозування, використана у випробуванні ZeNix, демонструвала перевагу щоденного дозування протягом усієї схеми і може використовуватися як один з варіантів введення. Будь-яка із схем дозування бедаквіліну може бути використана для впровадженні в національній програмі:

- щодня протягом лікування: 200 мг 1 раз на добу протягом 8 тижнів, потім по 100 мг один раз на добу; або
- щодня для навантажувальної дози і три рази на тиждень після цього: 400 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень.

Дозування лінезоліду

У дослідженні ZeNix використовувалося кілька різних схем дозування та тривалості прийому лінезоліду з метою визначення оптимальної схеми прийому цих препаратів. Відомо, що лінезолід спричиняє кілька потенційно серйозних побічних реакцій; найнебезпечнішими є периферична нейропатія, неврит зорового нерва та мієлосупресія *(54).* Під час огляду даних випробування ZeNix ГРН 2022 р. визначила, що оптимальна доза лінезоліду становить 600 мг один раз на добу протягом 26 тижнів і ця група випробування ZeNix використовувалася для основних порівнянь. Учасники цієї групи випробування отримували лінезолід у дозі 600 мг один раз на добу протягом 26 тижнів із допустимим зниженням дози до 300 мг на добу в разі специфічної токсичності лінезоліду. У дослідженні TB-PRACTECAL дозування лінезоліду трохи відрізнялося: учасникам

давали 600 мг щодня протягом 16 тижнів, а потім 300 мг щодня протягом 8 тижнів, що залишилися (тривалість BPaLM у цьому дослідженні становила 24 тижні).

Група ГРН 2022 р. визнала, що було б краще використовувати лінезолід у дозі 600 мг на добу протягом усієї схеми, але при необхідності доза може бути зменшена до 300 мг на добу для зниження токсичності.

Тривалість схеми, зміни та продовження

Схеми BPaLM, BPaLC та BPaL вивчалися як стандартизовані курси лікування. Отже, зміна схеми шляхом передчасного скасування або заміни будь-якого з лікарських засобів, що входять до його складу, може призвести до інших (і, можливо, гірших) результатів лікування. У випробуванні TB-PRACTECAL пацієнти отримували BPaLM та BPaLC протягом 24 тижнів. У випробуванні ZeNix лікування було продовжено загалом до 9 місяців у пацієнтів, які отримували лікування за схемою BPaL, у яких залишався позитивний результат посіву мокротиння або у яких знову з'являвся позитивний результат посіву мокротиння між 4 і 6 місяцями, або чий клінічне стан передбачав, що у них може бути прогресивний ТБ. У випадках, коли лікування було перервано та тривалість лікування була збільшена, щоб компенсувати пропущені дози, пацієнтам необхідно було завершити 6 місяців схеми (тобто 26 тижнів призначених доз) протягом 8 місяців; також для пацієнтів, у яких лікування було продовжено, необхідно було завершити 9 місяців лікування (тобто 39 тижнів лікування). пропонованих дозах) протягом 12 місяців.

Відповідним пацієнтам з чутливістю до фторхінолонів можна розпочинати лікування за схемою BPaLM протягом 6 місяців з дозуванням окремих препаратів, як описано вище. Цю комбінацію препаратів потрібно застосовувати протягом усього курсу лікуванні без будь-якого продовження (якщо не потрібно компенсувати пропущені дози). У разі стійкості до фторхінолонів вибір між схемами BPaL і BPaLC залежатиме від тяжкості перебігу захворювання відповідно до наведеного вище визначення.

Коли схемою з самого початку є BPaL або її змінено на BPaL, вона може бути продовжена до 39 тижнів (рахуючи з початку терапії BPaLM/BPaL). Таке подовження лікування обґрунтоване у випадках, коли не вдалося досягти конверсії культури або коли після конверсії результат культурального дослідження знову стає позитивним у період між 4-м і 6-м місяцями лікування. В іншому разі рішення про подовження лікування може ґрунтуватися на клінічному судженні лікаря, який здійснює лікування. До загальної тривалості лікування можна додати до 1 місяця, якщо необхідно заповнити пропущені дози.

Група ГРН 2022 р. визнала ці невеликі відмінності в тривалості лікування схемами BPaLM та BPaL, вивченими в цих двох дослідженнях, і запропонувала стандартизувати тривалість лікування BPaLM до 6 місяців (26 тижнів) під час впровадження в межах національних програм; для BPaL вони запропонували можливість продовження до 9 місяців (39 тижнів), якщо посів мокротиння буде позитивним між 4 та 6 місяцями. Усі препарати в схемі повинні використовуватись протягом усього періоду лікування, включаючи потенційне продовження з 26 до 39 тижнів (при використанні BPaL). За можливості слід уникати пропуску доз будь-якого з трьох або чотирьох лікарських засобів, що входять до схеми лікування. Якщо ж дози пропущено, будь-яку перерву тривалістю понад 7 днів слід компенсувати шляхом подовження курсу лікування на кількість днів, що відповідає пропущеним дозам. Отже, у таких випадках 26 або 39 тижнів призначеного лікування слід завершити в межах загального періоду тривалістю 7 або 10 місяців відповідно.

Пропущені дози та переносимість перерв у лікуванні

У дослідженнях TB-PRACTECAL та ZeNix використовувалися різні допустимі норми для переривання лікування та пропусків доз, а протокол дослідження ZeNix передбачав конкретні правила введення лінезоліду.

Група ГРН 2022 р. запропонувала стандартизувати допустимі пропущені дози та підхід до призначення лінезоліду. Пропонується наступний прагматичний підхід для керівництва клінічною оцінкою та можливими незначними відхиленнями в окремих випадках:

- слід докладати всіх можливих зусиль, щоб підтримати пацієнта та забезпечити належне ведення ПР, аби гарантувати безперервність лікування й приймання всіх лікарських засобів, що входять до схеми лікування. Однак, якщо пацієнт не переносить певний лікарський засіб, його застосування слід припинити, що може вплинути на схему лікування загалом.

- послідовну перерву в лікуванні (усі препарати схеми) до 2 тижнів компенсують і додають до тривалості лікування;
- непослідовні пропущені дози всіх препаратів у схемі до загальної кумулятивної кількості 4 тижнів повинні бути заповнені й додані до тривалості лікування; і
- після послідовного прийому лінезоліду в рекомендованих дозах (600 мг на добу) протягом не менше 9 тижнів, у разі непереносимості дозу можна або знизити (до лінезоліду 300 мг на добу), або виключити (при продовженні прийому інших препаратів у схемі) загалом максимум 8 тижнів протягом всього курсу лікування.

у разі перевищення будь-якого з цих допусків потрібна ретельна оцінка стану пацієнта, щоб вирішити, чи потрібно продовжувати стратегію лікування або змінити її.

Рекомендація B1.2 6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfx/C)

№	Рекомендація
B1.2	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і клофазимін (BDLLfx/C), у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, незалежно від наявності резистентності до фторхінолонів (**ОНОВЛЕНА**). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B1.2a	ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ (див. примітки) легень нетяжкого перебігу замість рекомендованих наразі триваліших схем лікування (18 місяців або довше) (**НОВА**). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B1.2b	ВООЗ не рекомендує застосовувати шестимісячну схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ (див. примітки) легень тяжкого перебігу замість рекомендованих наразі триваліших схем лікування (18 місяців або довше) (**НОВА**). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

- ТМЧ на фторхінолони наполегливо рекомендується для осіб із МЛС/Риф-ТБ. Хоча проведення ТМЧ не повинно затримувати початок лікування за схемою BDLLfx/C, його результати мають бути підставою для ухвалення рішення щодо того, чи слід залишити у схемі лікування левофлоксацин або клофазимін.
- Ця рекомендація стосується:
  - осіб із МЛС/Риф-ТБ або нетяжкими формами пре-ШЛС-ТБ (тобто МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів).
  - пацієнтів з попереднім прийомом бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду або клофазиміну менш ніж 1 місяць. У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати цю схему, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.
  - осіб із підтвердженим легеневим ТБ будь-якого віку, включаючи дітей, підлітків, людей, які живуть з ВІЛ, вагітних і жінок; які годують грудьми;
  - осіб із більшістю форм позалегеневого ТБ, за винятком ТБ ЦНС, остеоартикулярного ТБ або дисемінованих форм з ураженням кількох органів; та
  - дітей і підлітків, у яких немає бактеріологічного підтвердження ТБ або даних про профіль лікарської стійкості, але є висока ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ у поєднанні з відомостями про контакт із пацієнтом із підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).
- У разі, якщо статус стійкості до фторхінолонів невідомий, лікування слід починати за схемою BDLLfxC, а потім коригувати відповідно до результатів ТМЧ. У разі чутливості до хінолонів клофазимін слід відмінити і розпочати або продовжити лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом та левофлоксацином

(BDLLfx). У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу застосування левофлоксацину слід припинити, а лікування розпочати або продовжити за схемою BDLC (бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін). У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу схема BDLC може бути неприйнятною, тому слід розглянути інші варіанти схем лікування з урахуванням індивідуальних клінічних чинників і чинників, пов'язаних з організацією лікування в межах відповідної програми.

- Для вибору схеми лікування підлітків і дорослих тяжкий перебіг пре-ШЛС-ТБ легень визначають за наявністю порожнин розпаду на рентгенограмі органів грудної клітки та високим бактеріальним навантаженням, про що свідчить позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння з оцінкою 1+ або вище, або за результатом мікроскопії мазка мокротиння з оцінкою 2+ або вище (чи еквівалентним результатом молекулярного тесту, рекомендованого ВООЗ), навіть за відсутності порожнин розпаду. У дітей віком до 10 років тяжкий перебіг пре-ШЛС-ТБ легень може мати інші прояви, зокрема значне ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів з обструкцією дихальних шляхів, кавернозні ураження або ознаки поширеного ураження легень за даними візуалізаційних досліджень, а також тяжкі порушення дихання навіть за відсутності порожнин розпаду. У цьому контексті нетяжким вважають пре-ШЛС-ТБ легень, який не відповідає наведеним вище критеріям тяжкого перебігу.

Обґрунтування

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на доказах і міркуваннях, докладно викладених у наведених нижче двох підрозділах. Дані РКВ (дослідження BEAT Tuberculosis: NCT04062201) показало, що ефективність і безпека схеми BDLLfx/C були подібними до ефективності й безпеки схеми лікування, яку застосовували в контрольній групі (9-місячної або триваліших схем лікування). Водночас схема BDLLfx/C має переваги завдяки меншій тривалості лікування та меншій кількості таблеток порівняно зі схемами лікування, з якими її порівнювали. Було вирішено, що впровадження цієї схеми, ймовірно, є можливим і прийнятним, при цьому, ймовірно, покращиться рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, і що впровадження цієї схеми, ймовірно, підходить для більшості груп населення, включаючи вагітних жінок і жінок, які годують груддю, дітей і людей, які живуть з ВІЛ.

Нові дані, отримані в межах клінічного випробування endTB-Q, дали змогу провести метааналіз результатів двох клінічних випробувань. Аналіз результатів метааналізу засвідчив, що в пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу схема BDLC може бути недостатньо ефективною, а її застосування може супроводжуватися підвищеним ризиком посилення лікарської стійкості до основних лікарських засобів, що входять до цієї схеми лікування. Тому для цієї підгрупи пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу було запропоновано натомість застосовувати схему BPaLC або триваліші (18-місячні) схеми лікування, рекомендовані ВООЗ, з урахуванням вікових критеріїв прийнятності для їх застосування.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних; зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації. Додаткові відомості щодо доказів наведено в **додатку 5**, який містить таблиці з узагальненням доказів за системою GRADE та таблиці EtD за системою GRADE.

Запитання PICO

Рекомендації в цьому розділі сформульовано за результатами оцінювання наведених нижче питань PICO:

> ***Запитання PICO 1-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.):*** *Чи слід застосовувати у пацієнтів із легеневим Риф-ТБ (незалежно від наявності стійкості до фторхінолонів) 6-місячну схему лікування на основі бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням левофлоксацину та/або клофазиміну або без них (BDLLfx/C) замість наразі рекомендованої 9-місячної схеми лікування (для пацієнтів без стійкості до фторхінолонів) або індивідуалізованої тривалої схеми лікування (для пацієнтів зі стійкістю до фторхінолонів)?*

> ***Запитання PICO 1 (a; b)–2025 (МЛС/Риф-ТБ, 2025):*** *Чи слід застосовувати схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість триваліших 18-місячних схем лікування?*

Розглянуті дані та дослідження

Перегляд запитання PICO 1–2024 під час засідання ГРН, скликаного ВООЗ у червні 2024 року, ґрунтувався на нових доказах, отриманих у межах клінічного випробування BEAT Tuberculosis у Південно-Африканській Республіці. Це рандомізоване контрольоване випробування (РКВ), проведене під керівництвом Університету Вітватерсранду, було спрямоване на порівняння безпеки та ефективності нової схеми лікування BDLLfx/C для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ із відповідними показниками 9-місячної пероральної схеми лікування, що містить лінезолід, або тривалішої індивідуалізованої схеми лікування. Популяції пацієнтів, включені в це дослідження, були відібрані на основі критеріїв, наведених у таблиці 2.6.

Дані клінічного випробування endTB-Q, надані ВООЗ у 2025 році, дали змогу провести метааналіз доказів, отриманих у межах обох клінічних випробувань – BEAT Tuberculosis та endTB-Q, – для відповіді на питання PICO 1–2025, яке розглянули на засіданні ГРН у листопаді 2025 року.

Таблиця 2.6. Короткий виклад основних критеріїв включення та невключення: Дослідження BEAT Tuberculosis та endTB-Q

	BEAT Tuberculosis	endTB-Q
Критерії включення	• Чоловіки або жінки, віком від 6 років, включаючи жінок, які годують груддю, та вагітних • Вага більше або дорівнює 16 кг • Учасники віком від 12 років повинні були мати підтверджений ТБ легень з початковим лабораторним результатом стійкості щонайменше до рифампіцину, підтвердженим генотипічним або фенотипічним тестуванням чутливості за останні 3 місяці • Учасники віком 6-12 років повинні були мати або підтверджений ТБ легень з множинною лікарською стійкістю, або ймовірний Риф-ТБ легень, і лікар або дослідник, який направив дитину, прийняв рішення лікувати дитину від Риф-ТБ • Вагітні учасниці повинні були пройти УЗД для підтвердження життєздатності внутрішньоутробної вагітності до початку участі • Особи, які погоджувалися пройти тестування на ВІЛ і, у разі позитивного результату, отримувати належну антиретровірусну терапію (АРТ)	• Чоловіки або жінки віком від 15 років або старше • Вага більше або дорівнює 16 кг • Діагностований легеневий ТБ. Документально підтверджена або ймовірна стійкість до рифампіцину та фторхінолонів (пре-ШЛС-ТБ), виявлена за допомогою швидких молекулярних тестів, рекомендованих ВООЗ. У регіонах із високою поширеністю пре-ШЛС-ТБ (Індія та Пакистан) для включення до дослідження було достатньо невизначеного результату швидкого молекулярного тесту на стійкість до фторхінолонів. • Включення до дослідження не залежало від ВІЛ-статусу чи кількості CD4-лімфоцитів.

	BEAT Tuberculosis	endTB-Q
Критерії невключення	• Приймали більше 28 днів, але менше 24 тижнів протитуберкульозні препарати другого ряду, включаючи бедаквілін, лінезолід, клофазимін, FQ або деламанід • Мають ускладнені або тяжкі позалегеневі прояви ТБ, включаючи кістково-суглобову, перикардіальну інфекцію та інфекцію ЦНС, за оцінкою дослідника. • Мають інтервал QTcF > 480 мс. Мають клінічно значущі відхилення на ЕКГ, на думку дослідника дослідницького центру, протягом 60 днів до початку участі, включаючи, але не обмежуючись, атріовентрикулярну блокаду другого або третього ступеня або клінічно значущу аритмію. • Учасники, у яких під час скринінгу виявлено такі відхилення лабораторних показників (зверніть увагу: у разі відхилень ці дослідження можна повторити за умови, що результати будуть отримані протягом періоду скринінгу): — рівень гемоглобіну <8,0 г/дл — кількість тромбоцитів <75 000/мм^3 — абсолютна кількість нейтрофілів <1000/мм^3 — розрахунковий кліренс креатиніну <30 мл/хв за формулою Національної лабораторної служби охорони здоров'я — рівень аланінамінотрансферази ≥3 × ВМН — загальний білірубін 3-го ступеня або вище (> 2,0 × ВМН або > 1,50 × ВМН за наявності будь-якого підвищення інших показників функції печінки) — калій сироватки крові <3,2 ммоль/л	• Вагітність або грудне вигодовування • Попереднє застосування (≥ 30 днів) будь-якого лікарського засобу зі схеми лікування, що досліджується (бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду або клофазиміну) • Стійкість до будь-якого лікарського засобу, що входить до схеми лікування • Лікування будь-яким протитуберкульозним препаратом другого ряду протягом 15 днів або більше під час поточного епізоду захворювання • Інтервал QTcF ≥ 450 мс (1-го ступеня або вище) або інші серцеві чинники ризику розвитку аритмії. • Учасники з такими лабораторними відхиленнями під час скринінгу: — низький рівень гемоглобіну (3-го ступеня або вище) — підвищення рівня печінкових ферментів (2-го ступеня або вище) або білірубіну (3-го ступеня або вище) — порушення електролітного балансу, які неможливо скоригувати (гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпокаліємія або гіперкаліємія) — підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (3-го ступеня або вище)

АРТ – антиретровірусна терапія; ЦНС – центральна нервова система; ЕКГ – електрокардіограма; FQ – фторхінолон; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; пре-ШЛС-ТБ – туберкульоз із попередньо розвиненою широкою лікарською стійкістю; Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз; QTcF – інтервал QT, скоригований за формулою Фредеріція; ТБ – туберкульоз; ВМН – верхня межа норми; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

Дослідження BEAT Tuberculosis

BEAT Tuberculosis було відкритим РКВ не меншої ефективності фази 3, метою якого було встановити ефективність та безпеку схеми лікування, що включала 6 місяців (24 тижні) бедаквіліну (B), деламаніду (D) та лінезоліду (L) з левофлоксацином (Lfx) та клофазиміном (C), порівняно з чинним південноафриканським стандартом лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ.

Метою клінічного випробування було порівняти частку учасників, у яких наприкінці лікування та наприкінці періоду подальшого спостереження (через 76 тижнів після рандомізації) було досягнуто успішного результату лікування за досліджуваною схемою, з часткою учасників з успішним результатом лікування за контрольною схемою, а також порівняти частку учасників, у яких під час лікування виникли ПР значного ступеня тяжкості (3-го ступеня або вище).

Відповідні учасники віком 6-12 років з діагнозом підтвердженого або ймовірного Риф-ТБ легень та віком старше 12 років з підтвердженим Риф-ТБ були рандомізовані для отримання експериментальної схеми лікування або схеми з використанням СЛ. Всі учасники перебували під подальшим спостереженням протягом 76 тижнів з моменту рандомізації.

У дослідженні використовувалася стратегія лікування, при якій левофлоксацин або клофазимін виключалися зі схеми залежно від результатів ТМЧ до фторхінолонів: Якщо на момент діагностування Риф-ТБ стійкість до фторхінолонів була невідомою, лікування за схемою BDLLfxC розпочинали без зволікань і продовжували із застосуванням як левофлоксацину, так і клофазиміну, якщо результати ТМЧ до фторхінолонів отримати не вдавалося. Якщо ТБ був чутливим до фторхінолонів, лікування продовжували за схемою BDLLfx, а в разі стійкості до фторхінолонів – за схемою BDLC. У рамках дослідження результати цієї стратегії лікування порівнювали з результатами рекомендованих пероральних схем лікування, що включають бедаквілін, тривалістю 9 місяців або довше (більшість пацієнтів контрольної групи отримували 9-місячну схему лікування, що включала лінезолід). До набору даних увійшли дані пацієнтів із тяжким перебігом ТБ, людей, які живуть із ВІЛ, дітей віком від 8 років, підлітків, а також невеликої групи вагітних жінок і жінок, які годували грудьми. Схему лікування можна було призначити на 6 місяців або продовжити до 9 місяців, якщо не було клінічного або бактеріологічного поліпшення.

До контрольної групи були включені учасники, які отримували рекомендовану ВООЗ 9-місячну схему лікування з 2 місяцями лінезоліду (на той час основний препарат у ПАР), а також менша кількість пацієнтів, які отримували триваліші індивідуальні схеми лікування, розроблені для пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ.

Дослідження endTB

Це було відкрите рандомізоване контрольоване випробування (РКВ) III фази на не меншій ефективності, метою якого було оцінити ефективність і безпеку повністю пероральної скороченої схеми лікування на основі бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду та клофазиміну, тривалість якої визначалася залежно від поширеності захворювання, порівняно з тривалішою схемою стандартного лікування (СЛ), рекомендованою ВООЗ для пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ.

Основною метою клінічного випробування було порівняти частку учасників зі сприятливим результатом лікування на 73-му тижні після рандомізації в модифікованій популяції за принципом «намір лікувати» (mITT) та в популяції учасників, які дотримувалися протоколу. Сприятливий результат визначали як негативні результати культуральних досліджень або сприятливу динаміку бактеріологічних, рентгенологічних і клінічних показників. Показники безпеки оцінювали на 73-му та 104-му тижнях. До них належали частка учасників, у яких виникли ПР 3-го ступеня або вище, серйозні ПР, смерть або припинення застосування досліджуваних лікарських засобів через токсичність.

До участі допускали пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 15 років із легеневим ТБ і документально підтвердженою або ймовірною стійкістю до рифампіцину та фторхінолонів. Учасників рандомізували у співвідношенні 2:1 до експериментальної групи, у якій застосовували схему BDLC, або контрольної групи, у якій застосовували індивідуалізовану тривалішу схему СЛ, рекомендовану ВООЗ. За всіма учасниками спостерігали до досягнення останнім учасником 73-го тижня після рандомізації; максимальна тривалість спостереження становила 104 тижні.

У клінічному випробуванні застосовували підхід до лікування з індивідуальним визначенням тривалості схеми BDLC залежно від поширеності захворювання на початковому етапі та мікробіологічної відповіді. Учасники з обмеженим ураженням отримували 6-місячну (24-тижневу) схему лікування, тоді як учасники з поширеним ураженням або уповільненою конверсією культури (позитивний результат через 8 тижнів або пізніше) отримували 9-місячну (39-тижневу) схему лікування. Результати в групі BDLC порівнювали з результатами в групі СЛ, у якій застосовували індивідуалізовані схеми лікування тривалістю 18 місяців відповідно до настанов ВООЗ щодо пре-ШЛС-ТБ. До набору даних увійшли пацієнти з різними супутніми захворюваннями, зокрема люди, які живуть із ВІЛ, пацієнти з цукровим діабетом і гепатитом B або C, а також підлітки віком 15–18 років.

У контрольній групі застосовували індивідуалізовані схеми лікування, які на початковому етапі включали від чотирьох до шести лікарських засобів. Більшість учасників (91 %) отримували базову схему BDLC у поєднанні з одним або кількома іншими лікарськими засобами; медіанна тривалість лікування становила 78 тижнів. До індивідуалізованих схем лікування в контрольній групі найчастіше включали бедаквілін, клофазимін, лінезолід, циклосерин і деламанід.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Було проведено ***описовий аналіз*** вихідних характеристик учасників дослідження. Характеристики включали демографічні дані, статус вагітності, лабораторні показники (наприклад, ВІЛ-статус та кількість клітин CD4, за необхідності), результати тестів медикаментозної чутливості та діагностичних тестів, лікування ТБ, отримане до рандомізації, ПР та схеми лікування, а також результати на кінець лікування та на кінець подальшого спостереження.

Статистичний аналіз базувався на визначеннях результатів лікування ВООЗ, наведених у додатку 2, дещо модифікованих для використання в клінічному дослідженні, яке включало спостереження після лікування до 76 тижнів після рандомізації (див. Таблицю 2.7). Дослідницька група провела аналіз і представила його експертам ВООЗ. Для кінцевого результату подальшого спостереження, що вимірювався через 76 тижнів після початку лікування, успішний результат визначався таким чином:

- Вилікуваний – негативний результат на кінець подальшого спостереження або негативний результат на момент останнього візиту, якщо з учасником було втрачено зв'язок до кінця подальшого спостереження та за умови, що він мав успішний результат лікування під час останнього візиту в клініку.

Для кінцевого результату подальшого спостереження, виміряного через 76 тижнів після початку лікування, невдалий результат визначався як один з таких:

- Рецидив – два послідовні позитивні результати з інтервалом не менше 14 днів, або один позитивний результат після підтвердженої конверсії посіву з клінічними ознаками та симптомами ТБ, або відсутність покращення чи погіршення рентгенологічних змін порівняно з вихідним рівнем. Окремий позитивний мазок або посів без клінічного або рентгенологічного погіршення після завершення лікування не є достатнім доказом для визначення рецидиву ТБ.
- Смерть (з будь-якої причини) під час подальшого спостереження.
- ВПС з клінічними ознаками або симптомами ТБ (або обома) під час останнього огляду, або з позитивним результатом посіву мокротиння під час останнього огляду, або без негативного результату посіву мокротиння, але з клінічними ознаками та симптомами ТБ під час останнього огляду.

Для первинного аналізу потрібен був успішний результат наприкінці лікування та наприкінці подальшого спостереження.

Якщо лікування було модифіковано або продовжено для учасників, розподілених для лікування за однією зі стратегій, ці люди могли продовжувати лікування під час останнього візиту для подальшого спостереження через 76 тижнів після рандомізації. У цій ситуації для класифікації первинних результатів ефективності визначався кінцевий результат лікування в цей момент часу (або під час останнього візиту учасника під час лікування), а кінцевий результат подальшого спостереження вважався таким же, як і кінцевий результат лікування.

Первинною кінцевою точкою безпеки була частота виникнення всіх ПР, пов'язаних з лікуванням, 3-го або вищого ступеня тяжкості, з використанням таблиці Відділу СНІДу (DAIDS) для класифікації тяжкості ПР у дорослих та дітей за групами лікування та впродовж 30 днів після закінчення лікування. Серйозні ПР реєстрували до кінця подальшого спостереження.

Таблиця 2.7. Перехресне зіставлення результатів лікування за класифікаціями, використаними в клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis і endTB-Q та ВООЗ

Результати дослідження BEAT Tuberculosis	Результати ВООЗ через 76 тижні					
	Стійкий успіх лікування	Нестійкий успіх лікування				
		Невдача лікування або рецидив	Смерть[b]	ВПС	Відкликання згоди на участь у дослідженні	Всього
Сприятливі[a]	346					346
Несприятливі[a]		31	17	6	2	56
Під час лікування Смерть			11			
ВПС під час лікування				6		
Невдача лікування (відсутність конверсії посіву або рецидиву)		17				
Після лікування						
Смерть			6			
Рецидив		14				
Відкликання згоди на участь у дослідженні під час лікування					2	
Відкликання згоди на участь у дослідженні до початку лікування					1	
Загальна кількість учасників, які розпочали лікування	346	31	17	6	2	402
Всього	346	31	17	6	3	403

Результати дослідження endTB	Результати ВООЗ через 76 тижні					
	Стійкий успіх лікування	Нестійкий успіх лікування				
		Невдача лікування або рецидив	Смерть[b]	ВПС	Відкликання згоди на участь у дослідженні	Всього
Сприятливі[a]	216					216
Несприятливі[a]		19	6	1	5	31
Під час лікування Смерть			5			5
ВПС під час лікування				1		1
Невдача лікування (відсутність конверсії посіву або рецидиву)		12				12
Після лікування						
Смерть			1			1
Рецидив		7				7
Відкликання згоди на участь у дослідженні					5	5
Всього	216	19	6	1	5	247

ВПС – втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; ТБ – туберкульоз; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

[a] Негативний результат посіву на 76-му тижні або вилікування наприкінці лікування, негативний результат на момент останнього обстеження без симптомів ТБ.

[b] Упродовж періоду дослідження померли загалом 20 учасників, зокрема 14 – під час лікування та шестеро – після його завершення. У первинному аналізі результатів клінічного випробування BEAT Tuberculosis результати класифікували відповідно до заздалегідь визначеної системи оцінювання ефективності лікування. Якщо в учасника виникало кілька подій, що призводили до несприятливого результату лікування, враховували подію, яка сталася першою. Відповідно, двох учасників, які померли після невдалого лікування, віднесли до категорії «Невдале лікування», а не до категорії «Смерть». Ще одного учасника, який помер після завершення періоду спостереження в межах дослідження, класифікували як такого, що мав успішний результат лікування за критеріями ефективності, оскільки він відповідав усім мікробіологічним критеріям. Цих трьох учасників враховано в загальній кількості смертей, однак у первинній таблиці результатів лікування їх не віднесено до категорії «Смерть».

Метааналіз на основі даних клінічних випробувань BEAT Tuberculosis та endTB-Q проведено для відповіді на питання PICO 1 (a; b)–2025 (МЛС/Риф-ТБ, 2025): «Чи слід застосовувати схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість триваліших 18-місячних схем лікування?»

Оскільки до аналізу було включено лише два клінічні випробування, оцінки варіабельності між клінічними випробуваннями, отримані за допомогою моделі з випадковими ефектами, вважали ненадійними. Тому до моделі було включено фіксований ефект клінічного випробування, щоб урахувати відмінності в початковому ризику відповідного результату між клінічними випробуваннями. Основний підхід до коригування за початковою тяжкістю захворювання передбачав безпосереднє включення до моделі статусу мазка мокротиння та результатів рентгенографії органів грудної клітки (зокрема наявності порожнин розпаду або поширеності ураження, якщо такі дані були доступні) як коваріат. Крім того, для прогнозування тяжкості захворювання в обох клінічних випробуваннях використовували класифікаційну модель, розроблену на основі даних клінічного випробування endTB-Q, у межах якого пацієнтів стратифікували за тяжкістю захворювання. У дослідницьких аналізах, де це було доцільно, прогнозовану тяжкість захворювання включали до моделі як коваріату.

Оцінювання показників ризику Скориговані ВР оцінювали за допомогою модифікованої пуассонівської регресії. Робастні стандартні похибки розраховували за допомогою сендвіч-оцінювача. Скориговані РР оцінювали за допомогою

узагальненої лінійної моделі з біноміальним розподілом і тотожною функцією зв'язку або методом маргінальної стандартизації після логістичної регресії – залежно від збіжності моделі. Нескориговані ВР і РР розраховували, щоб оцінити вплив коригування за коваріатами. ДІ для нескоригованих оцінок розраховували методом оцінювання за статистикою score.

Підвищення точності оцінок Для підвищення точності оцінок ефекту в аналізах проводили коригування за сильними прогностичними чинниками, визначеними на початковому етапі, та чинниками стратифікації. До потенційних змінних для коригування належали ВІЛ-статус і дані про АРТ, зокрема лікарські взаємодії; статус мазка мокротиння; результати рентгенографії органів грудної клітки (наприклад, наявність порожнин розпаду або поширеність ураження, якщо такі дані були доступні); вік; ІМТ; наявність цукрового діабету; статус куріння; стать; анамнез попереднього лікування. Остаточний набір коваріат визначали з урахуванням повноти даних, обсягу вибірки та результатів оцінювання мультиколінеарності. Нелінійність безперервних конфаундерів (наприклад, віку) оцінювали та, за потреби, моделювали за допомогою простих нелінійних членів, зокрема дробових поліномів нижчих порядків або обмежених кубічних сплайнів із невеликою кількістю вузлів, щоб мінімізувати ризик перенавчання моделі.

Для обробки пропущених даних у пояснювальних змінних застосовували ***множинну імпутаці***ю: для безперервних коваріат використовували метод прогнозного зіставлення середніх, а для бінарних коваріат – логістичну регресію. Якщо частка пропущених значень серед усіх коваріат становила менш ніж 20 %, первинні результати наводили на основі імпутованих даних. Якщо частка пропущених значень для будь-якої коваріати перевищувала 20 % або виникали сумніви щодо обґрунтованості припущення про випадковий характер пропусків, порівнювали три підходи: множинну імпутацію пропущених значень, аналіз повних спостережень для коваріат, щодо яких виникали сумніви, та виключення відповідної коваріати з набору змінних для коригування.

Якщо за результатами застосування цих методів отримували якісно подібні оцінки ефекту, ДІ та *P*-значення, для первинних результатів наводили результати множинної імпутації. Якщо результати якісно відрізнялися, метод подання первинного результату обирали в кожному випадку окремо, наводячи обґрунтування відповідного рішення. Результати застосування альтернативних методів наведено в додатках.

Пороги прийняття рішень

У 2025 році було розпочато впровадження більш структурованого підходу до визначення величини впливу на здоров'я. Він передбачає застосування методу тріангуляції для розроблення ППР, специфічних для кожного результату для здоров'я, за якими оцінюватимуть величину ефекту. Такий підхід охоплює такі результати для здоров'я: смерть, стійкий успіх лікування, невдача лікування або рецидив захворювання, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (ВПС), побічні реакції (ПР) і посилення лікарської стійкості. Члени ГРН визначили ці результати критично важливими або важливими для прийняття рішень на основі опитування щодо визначення пріоритетів з використанням підходу GRADE. Опитування містило описи кожного з результатів для здоров'я, розроблені раніше, щоб полегшити ГРН розуміння цих результатів у процесі ухвалення рішень.

Спочатку ГРН проаналізувала судження щодо величини впливу на здоров'я, зроблені іншими ГРН для попередніх настанов ВООЗ щодо МЛС-ТБ *(3, 14)*, щоб визначити приблизні діапазони величини впливу, які група вважала тривіальними, малими, помірними або великими. Потім члени групи визначили систематичний огляд, який би допоміг обґрунтувати запропоновані значення корисності для здоров'я для стану здоров'я, пов'язаного з наявністю ЛС-ТБ та успіхом лікування (за повідомленнями, близько 0,5 та 0,9, відповідно) *(36)*. Для інших результатів (невдача лікування, ВПС, посилення лікарської стійкості та ПР) було використано значення корисності для здоров'я 0,5, враховуючи, що вони будуть подібними до стану здоров'я при ЛС-ТБ, а також для узгодження з попередніми оцінками, зробленими в інших настановах з питань ТБ.

Потім група використала емпіричні дані дослідження GRADE THRESHOLD *(37)* для розрахунку запропонованих порогових значень абсолютного ефекту для результатів для здоров'я, скоригованих на корисність. Розраховані порогові значення були такими *(38)*:

- смерть (корисність для здоров'я: 0):
  - Незначний ефект або його відсутність: до 12 випадків смерті менше або більше на 1000 осіб.
  - малий ефект: > На 12-34 менше або більше смертей на 1000 осіб;
  - помірний ефект: > На 34-67 менше або більше смертей на 1000 осіб; та

  - великий ефект: > На 67 менше або більше смертей на 1000 осіб;
- стійкий успіх лікування (корисність для здоров'я: 0,9):
  - Незначний ефект або його відсутність: до 17 випадків успішного лікування менше або більше на 1000 осіб.
  - малий ефект: > На 17-49 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
  - помірний ефект: > На 49-94 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб; та
  - великий ефект: На ≥> 4 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
- невдача лікування або рецидив, ВПС, ПР та посилення (набуття) лікарської стійкості (усі – з корисністю для здоров'я 0,5):
  - Незначний ефект або його відсутність: до 41 випадку невдачі лікування або рецидиву захворювання менше або більше на 1000 осіб.
  - малий ефект: > На 41-107 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб;
  - помірний ефект: > На 107-202 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб; і
  - великий ефект: > На 202 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб.

Ці запропоновані порогові значення (які, за припущенням, будуть спостерігатися протягом усього періоду подальшого спостереження в дослідженнях) загалом відповідали судженням, викладеним у попередніх настановах ВООЗ щодо МЛС-ТБ *(3)*.

Нарешті, в межах підготовки до засідання ГРН, на якому мали бути сформульовані рекомендації, було проведено онлайн-опитування серед членів групи з метою отримання їхніх відгуків щодо запропонованих ППР. В опитуванні учасників просили погодитися із запропонованими пороговими значеннями або не погодитися і запропонувати альтернативні порогові значення на основі їхнього експертного досвіду. Узгоджені порогові значення повторно розглянули на початку засідання ГРН, і група вирішила використовувати їх для оцінювання величини впливу на здоров'я в межах аналітичних рамок GRADE для доказів та ухвалення рішень (EtD). Для візуального представлення абсолютних ефектів і 95% довірчих ДІ, отриманих на основі наукових даних відповідного дослідження, були створені рисунки, що відображають ППР для кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення і прийняття рішень ГРН щодо того, чи були ефекти для здоров'я незначними, малими, помірними або великими, а також для оцінки рівня неточності оцінок). Ті ж самі порогові значення були використані для обґрунтування суджень групи щодо неточності, відповідно до рекомендацій GRADE щодо прийняття рішень *(39)*.

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Перегляд запитання PICO 1–2024 під час засідання ГРН, скликаного ВООЗ у червні 2024 року, ґрунтувався на нових доказах, отриманих у межах клінічного випробування BEAT Tuberculosis у Південно-Африканській Республіці. Це було РКВ під керівництвом Університету Вітватерсранда метою якого було порівняти безпеку та ефективність нової схеми лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ з 9-місячною пероральною схемою (лінезолід, що містить лінезолід) або тривалішою індивідуальною схемою лікування.

Дані клінічного випробування endTB-Q, надані ВООЗ у 2025 році, дали змогу провести метааналіз доказів, отриманих у межах обох клінічних випробувань – BEAT Tuberculosis та endTB-Q, – для відповіді на питання PICO 1–2025, яке розглянули на засіданні ГРН у листопаді 2025 року.

PICO 1–2024: Чи слід застосовувати у пацієнтів із легеневим Риф-ТБ (незалежно від наявності стійкості до фторхінолонів) 6-місячну схему лікування на основі бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням левофлоксацину та/або клофазиміну або без них (BDLLfx/C) замість наразі рекомендованої 9-місячної схеми лікування (для пацієнтів без стійкості до фторхінолонів) або індивідуалізованої тривалої схеми лікування (для пацієнтів зі стійкістю до фторхінолонів)?

Результати серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до хінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), які отримували схему BDLLfx/C, порівнювали з результатами серед пацієнтів, які отримували СЛ (9-12-місячні) цілковито пероральні схеми з лінезолідом для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та 18-20-місячні цілковито пероральні схеми для пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували схему BPaLM (*n*=202), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані у дослідженні BEAT Tuberculosis (*n*=200), мали:

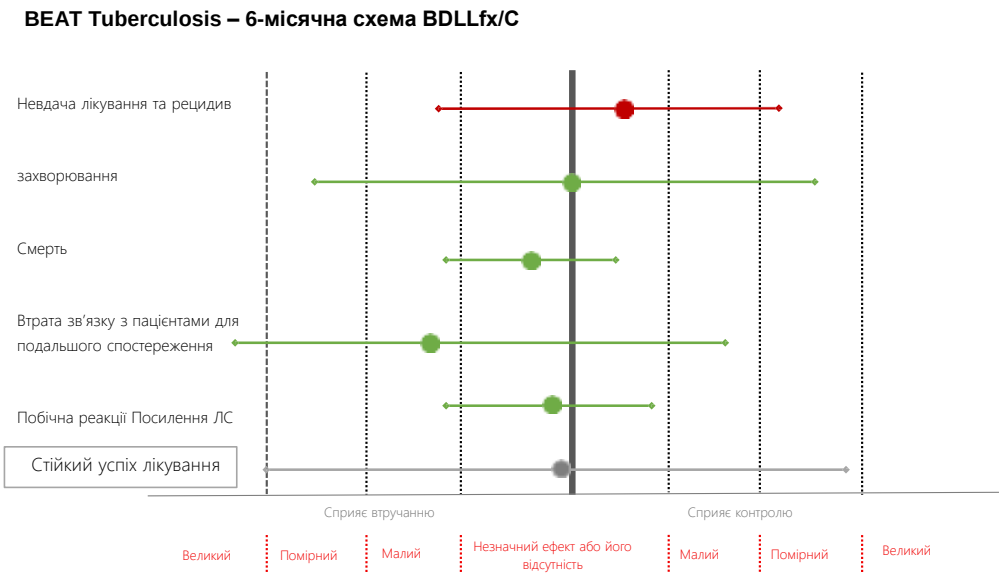
- вищу частоту невдач лікування або рецидивів захворювання (8,4 % проти 7,0 %); РР = на 14 випадків більше на 1000 осіб, 95 % ДІ: від на 38 менше до на 66 більше на 1000)
- нижчий рівень смертності: 5,0% проти 5,0%; РР=на 0,5 менше на 1000 (95% ДІ: від на 43 менше до на 42 більше на 1000 осіб);
- нижчий рівень ВПС: 1,0% проти 2,0%; РР=на 10 менше на 1000 (95% ДІ: від на 34 менше до на 14 більше на 1000 осіб);
- нижчий рівень ПР 3-5 ступенів: 34% проти 38%; РР=на 38 менше на 1000 (95% ДІ: від 132 випадків менше до 55 випадків більше на 1000 осіб); і
- нижчі рівні посилення стійкості: 2,5% проти 3,0%; РР=на 5 менше на 1000 (95% ДІ: від на 37 менше до на 27 більше на 1000).

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Тривалість схеми лікування в групі втручання становить 24 тижні (5,5 місяця), тобто на 3–18 місяців менше, ніж у контрольній групі. Точна величина скорочення часу на лікування залежить від конкретної схеми порівняння, яка включає коротші (9-12 місяців) і довші (18-24 місяці) схеми. Кількість таблеток, що приймаються, при застосуванні основної схеми лікування є нижчою, ніж при застосуванні схем порівняння. Точна величина зниження кількості таблеток, що приймаються, залежить від конкретної схеми порівняння.

Група ГРН визнала переваги BDLLfxC неістотними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ. Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, насамперед через неточність оцінок ефекту. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BDLLfxC.

На рис. 2.4 наочно представлено абсолютні величини ефектів і 95 % ДІ, отримані на підставі наявних доказів, у співвідношенні з ППР щодо кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення в ГРН та оцінювання того, чи є вплив на здоров'я незначним, малим, помірним або великим, а також визначення рівня неточності оцінок.

Рис. 2,4. Візуальне представлення абсолютних величин ефектів у співвідношенні з ППР, використаними ГРН у 2024 році (PICO 1–2024)



BDLLfxC: бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і клофазимін; CI: довірчий інтервал; ЛС – лікарська стійкість; ППР: поріг прийняття рішень; GRADE: Градації з оцінки, розробки й ранжування рекомендацій. Примітка: Розміщення точкових оцінок та ДІ є орієнтовним і призначене лише для ілюстрації; точні цифри доступні в профілях доказів GRADE. Як зазначено вище в розділах, присвячених бажаним і небажаним ефектам, ППР для деяких результатів різняться, і тому для осі x використовуються лише описові позначення (незначний, малий, помірний або великий), а не числові значення.

Висновок

Схема BDLLfxC пропонується замість нині рекомендованих 9-місячних (7 препаратів) або триваліших схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ.

PICO 1a–2025: Чи слід надавати перевагу схемі BDLC перед тривалішими схемами лікування тривалістю 18 місяців у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу? (НОВА)

Результати лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували лікування за схемою BDLC, порівнювали з результатами лікування пацієнтів, які отримували повністю пероральні схеми стандартного лікування (СЛ) тривалістю 18–20 місяців для пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, застосовані в клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q. Первинний аналіз було проведено за 76 тижні після початку лікування. Когорту пацієнтів стратифікували за тяжкістю пре-ШЛС-ТБ, виокремивши пацієнтів із нетяжким і тяжким перебігом захворювання.

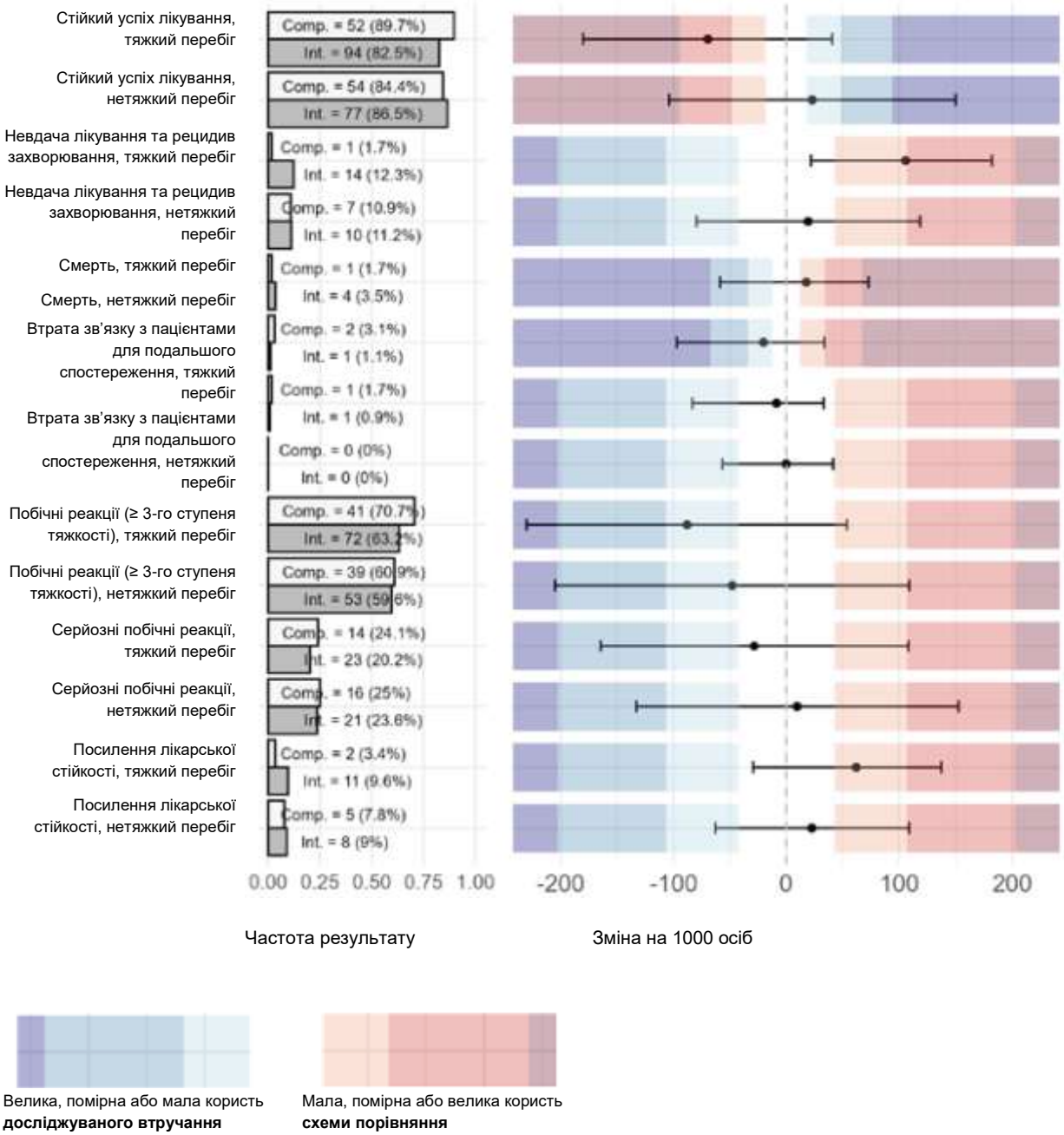
Учасники з пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу, які отримували лікування за схемою BDLC (*n* = 87), порівняно з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми стандартного лікування (СЛ), застосовані в клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q (*n* = 61), мали такі результати:

- вищу частоту невдач лікування або рецидивів захворювання (11,2 % проти 10,9 %); РР = на 20 випадків більше на 1000 осіб, 95 % ДІ: від на 80 менше до на 119 більше на 1000)
- нижчий рівень смертності: 1,1% проти 3,1%; РР=на 20 менше на 1000 (95% ДІ: від на 97 менше до на 34 більше на 1000 осіб);
- такий самий рівень ВПС: 0,0% проти 0,0%; РР=на 0 менше на 1000 (95% ДІ: від на 57 менше до на 42 більше на 1000 осіб);
- нижчий рівень Grade 3-5 ступенів: 59,6% проти 60,9%; РР=на 48 менше на 1000 (95% ДІ: від 205 випадків менше до 109 випадків більше на 1000 осіб); і
- вищі рівні посилення стійкості: 9,0% проти 7,8%; РР = на 23 більше на 1000 (95% ДІ: від на 63 менше до на 109 більше на 1000).

На рис. 2.5 наочно представлено абсолютні величини ефектів і 95 % ДІ, отримані на підставі наявних доказів, у співвідношенні з ППР щодо кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення в ГРН та оцінювання того, чи є вплив на здоров'я незначним, малим, помірним або великим, а також визначення рівня неточності оцінок.

Рис. 2,5. Візуальне представлення абсолютних величин ефектів у співвідношенні з ППР, використаними ГРН у 2025 році (PICO 1a–2025)

PICO 1 (FQрез), зі стратифікацією за тяжкістю захворювання



СП: схема порівняння; ППР: поріг прийняття рішень; FQR: резистентність до фторхінолонів; ГРН: Група з розроблення настанов; Втр.: втручання; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат.

У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу ГРН оцінила бажані ефекти схеми BDLC як незначні, а її небажані ефекти – як мінімальні порівняно з рекомендованими ВООЗ схемами стандартного лікування (СЛ), застосованими в клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Було визначено, що співвідношення позитивних і негативних наслідків для здоров'я свідчить на користь застосування схеми BDLC: у пацієнтів із захворюванням нетяжкого перебігу ця схема забезпечує незначну чисту користь, тоді як триваліші схеми лікування в цій популяції можуть спричиняти незначну чисту шкоду. Отже, перевагу надають втручанню (схемі BDLC), хоча достовірність доказів є дуже низькою через непрямий характер даних і значну неточність оцінок, особливо для підгрупи пацієнтів із захворюванням нетяжкого перебігу.

Висновок

Пацієнтам із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу, які раніше не отримували лікарських засобів, що входять до цієї схеми лікування, або отримували їх менш ніж один місяць, пропонується призначати 6-місячну схему лікування BDLC (бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін) замість рекомендованих ВООЗ схем стандартного лікування (СЛ), застосованих у клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q.

PICO 1b–2025: Чи слід надавати перевагу схемі BDLC перед тривалішими схемами лікування тривалістю 18 місяців у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу? (НОВА)

Результати лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і стійкістю до хінолонів (пре-ШЛС-ТБ), які отримували лікування за схемою BDLC, порівнювали з результатами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували повністю пероральні схеми стандартного лікування (СЛ) тривалістю 18–20 місяців. Первинний аналіз було проведено за 76 тижні після початку лікування. Когорту пацієнтів стратифікували за тяжкістю пре-ШЛС-ТБ, виокремивши пацієнтів із нетяжким і тяжким перебігом захворювання.

Учасники з пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу, які отримували лікування за схемою BDLC (*n* = 114), порівняно з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми стандартного лікування (СЛ), застосовані в клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q (*n* = 58), мали такі результати:

- вищу частоту невдач лікування або рецидивів захворювання (12,3 % проти 1,7 %); РР = на 106 випадків більше на 1000 осіб, 95 % ДІ: від 22 випадків більше до 182 випадку більше на 1000 осіб)
- вищий рівень смертності: 3,5% проти 1,7%; РР=на 18 більше на 1000 (95% ДІ: від на 59 менше до на 73 більше на 1000 осіб);
- нижчий рівень ВПС: 0,9% проти 1,7%; РР=на 9 менше на 1000 (95% ДІ: від на 84 менше до на 33 більше на 1000 осіб);
- нижча частота ПР 3–5-го ступеня тяжкості (63,2 % проти 70,7 %); РР = на 88 випадки менше на 1000 осіб (95 % ДІ: від 230 випадків менше до 54 випадків більше на 1000 осіб); і
- вищі рівні посилення стійкості: 9,6% проти 3,4%; РР = на 62 більше на 1000 (95% ДІ: від на 29 менше до на 137 більше на 1000).

У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу ГРН оцінила бажані та небажані ефекти схеми BDLC як незначні порівняно з ефектами рекомендованих ВООЗ схем стандартного лікування (СЛ), застосованих у клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Було визначено, що співвідношення позитивних і негативних наслідків для здоров'я свідчить на користь триваліших схем лікування. Це підтверджує доцільність їх застосування, хоча рівень достовірності доказів був дуже низьким через непрямий характер даних і значну неточність оцінок, особливо для підгрупи пацієнтів із захворюванням нетяжкого перебігу.

Висновок

Пацієнтам із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу, які раніше не отримували лікарських засобів, що входять до схеми BDLC, або отримували їх менш ніж один місяць, пропонується призначати рекомендовані ВООЗ схеми стандартного лікування (СЛ), застосовані в клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q, замість 6-місячної схеми лікування BDLC (бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін).

Резюме інших доказових даних

Необхідні ресурси та економічна ефективність

Додаткові дані, розглянуті ГРН у контексті цих питань PICO, включали оцінки вартості схем лікування, надані Глобальним механізмом із забезпечення лікарськими засобами (GDF) Партнерства «Зупинимо ТБ» на основі цін на лікарські засоби, зазначених в онлайн-каталозі GDF (*55*) станом на 20 червня 2024 року та 2 липня 2026 року (таблиця 2.8).

Таблиця 2.8. Орієнтовна вартість схем лікування

	Схема лікування	Орієнтовна вартість схеми лікування (у дол. США) 2024 р.	Орієнтовна вартість схеми лікування (у дол. США) 2026 р.
Схеми дослідження BEAT Tuberculosis та endTB-Q	6 BDLLfx (FQ-S)	1374	1078
	6 BDLC (FQ-R)	1460	1140
	6 BDLLfxC (FQ – невідомо)	1479	1158
Рекомендовані ВООЗ схеми	6 BPaLM		305
	6 BPaL		279
	6 BPaLC		365
	9-місячна схема (з Eto)	418	319
	9-місячна схема (з Lzd)	396	296
	9 BLMZ		205
	9 BLLfxCZ		324
	9 BLLfxZ		1748
	Триваліші схеми ($18B_6$LLfxC)	632	475

BDLC: бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін; BDLLfx: бедаквілін, деламанід, лінезолід і левофлоксацин; BDLLfxC: бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і клофазимін; FQ: фторхінолони; FQ-R: стійкість до фторхінолонів. стійкі до FQ; FQ-Ч – чутливі до FQ; Lzd – лінезолід; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

ГРН також розглянула наведений нижче приклад витрат у конкретній країні (як витрат пацієнта, так і витрат системи охорони здоров'я) за 3-місячний період (за винятком витрат на ліки) на основі модельного аналізу, проведеного Ryckman et al. (2024) *(56)*. Витрати можуть варіюватися залежно від складу використовуваної схеми лікування (Таблиця 2.9).

Таблиця 2.9. Витрати пацієнта та системи охорони здоров'я для лікування Риф-ТБ

	Витрати за 3 місяці (дол. США)		
Країна	**Пацієнт**	**Система охорони здоров'я**	**Всього**
Індія	384	87	471
Філіппіни	774	234	1008
ПАР	342	642	984

Риф-ТБ – рифампіцин-стійкий ТБ; ТБ – туберкульоз.

ГРН зазначила, що економічна доступність залежить від країни (та наявних ресурсів), відмінностей у системі охорони здоров'я та популяції, для якої буде застосовуватися схема лікування; відповідно, ГРН вважає, що витрати варіюватимуться від помірних до значних.

Ціна деламанідy є одним з основних факторів, що впливають на вартість схеми BDLLfxC. На лікарський засіб більше не поширюється патентний захист, тому з появою генеричних препаратів ціни знизилися (наприклад, вартість курсу лікування тривалістю 6 місяців генеричним деламанідом, який став доступним у 2025 році, становить 800 доларів США). ГРН наголосила, що триваліше лікування пов'язане з додатковими витратами, особливо для пацієнтів та їхніх сімей, а також для системи охорони здоров'я. Група мала у своєму розпорядженні певні оцінки таких витрат і обговорила їх. Врахування цих витрат разом з цінами на препарати може зменшити деякі з підвищених витрат для системи охорони здоров'я і призвести до економії коштів з точки зору пацієнта. Однак країни, які прагнуть впровадити певну схему лікування, зазвичай зосереджуються на вартості препаратів. Доказів економічної ефективності не було отримано.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та здійсненність

При розгляді впливу на рівність у сфері охорони здоров'я ГРН визнала, що тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливають на пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

ГРН підкреслила, що рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, ймовірно, підвищиться для певних груп населення, які матимуть доступ до скороченої схеми лікування та включених до неї препаратів (наприклад, вагітні жінки та діти, а також, можливо, інші групи). З іншого боку, певні групи населення можуть бути не в змозі дозволити собі таку схему лікування, і можуть бути відмінності у впливі на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я між країнами через різницю в доступності препаратів.

Попри те що ГРН не змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб зробити висновок про те, що використання схеми BDLLfxC, ймовірно, матиме переваги через її меншу складність та меншу тривалість. Група дійшла висновку, що використання схеми BDLLfxC, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Розглядаючи прийнятність втручання, ГРН визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. ГРН визнала такі аспекти критичними з погляду прийнятності: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН підкреслила, що деламанід передбачає застосування препарату двічі на день у цій схемі, що може вплинути на його переносимість. ГРН визнала, що схема BDLLfxC, ймовірно, буде прийнятною.

ГРН розглянула такі аспекти, які можуть вплинути на здійсненність (тобто стати потенційними перешкодами для впровадження): регуляторне схвалення препаратів у схемі, вимоги до моніторингу безпеки лікарських засобів та вимоги до ТМЧ.

BEAT Tuberculosis було дослідженням ефективності в умовах реальної клінічної практики. Подібні схеми лікування були представлені в інших дослідженнях у різних країнах, що підвищує ймовірність того, що впровадження схеми BDLLfxC можливе в умовах, відмінних від тих, в яких проводилося це дослідження в ПАР.

Схвалення регуляторних органів впливає на доступність і можливість впровадження схеми; крім того, альтернативні схеми не завжди доступні. Доступ до деяких препаратів ускладнюється через відмінності в реєстрації препаратів. Наприклад, у США деламанід не має реєстраційного посвідчення Управління США з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (FDA), він доступний лише в рамках обмежень механізму «ліки зі співчуття».

Кільком пацієнтам з низьким рівнем гемоглобіну в дослідженні BEAT Tuberculosis було зроблено переливання крові перед початком лікування; потреба в цьому може бути обмежувальним фактором у деяких випадках для пацієнтів з низьким рівнем гемоглобіну.

Однак, враховуючи меншу тривалість, складність і пов'язане з цим менше робоче навантаження, ГРН визнала, що впровадження, ймовірно, здійсненне.

Доказові дані для рекомендацій: міркування

На основі рішень, прийнятих під час огляду, та комбінації оцінок, описаних вище, нова рекомендація полягає у використанні схеми BDLLfx/C, а не 9-місячних або триваліших (18-місячних) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. Схема BDLLfx/C призначена для застосування у звичайних програмних умовах, які включають вагітних, жінок, які годують груддю, та дітей віком до 14 років. Однак вартість схеми (зумовлена ціною деламаніду) залишається бар'єром для її широкого впровадження.

Перегляд метааналізу, проведений у 2025 році, дав змогу уточнити висновки щодо пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ. Отримані дані свідчили про те, що пацієнтам із підтвердженим пре-ШЛС-ТБ і тяжким перебігом легеневого ТБ, визначеним відповідно до приміток до рекомендації (див. вище), слід надавати перевагу тривалішим схемам лікування тривалістю 18 місяців або схемі BPaLC, а не схемі BDLC. У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу можна застосовувати схему BDLC.

Міркування щодо підгруп

На підставі даних досліджень і досвіду експертів група визначила підгрупи пацієнтів, на яких ця рекомендація може впливати по-різному. До них належать люди, які живуть із ВІЛ, діти, вагітні жінки та жінки, які годують грудьми, пацієнти з позалегеневим ТБ, а також пацієнти з тяжким перебігом легеневого ТБ і стійкістю до фторхінолонів. ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче.

Діти та підлітки

У клінічному випробуванні BEAT Tuberculosis взяли участь 30 дітей і підлітків віком 8–17 років із підтвердженим Риф-ТБ: 17 – у контрольній групі та 13 – у групі втручання. Серед них семеро (24%) мали стійкість до FQ. В одного учасника віком 17 років було виявлено стійкість до бедаквіліну та клофазиміну на вихідному рівні, і він був переведений на індивідуальну схему лікування. Було зареєстровано три ПР 3-го або 4-го ступеня тяжкості, пов'язані із застосуванням лінезоліду: по одному випадку анемії, периферичної нейропатії та невриту зорового нерва. Деламанід було відмінено в одного учасника контрольної групи через побічні реакції з боку нервової системи та психіки.

Крім даних клінічного випробування, наявні дані свідчать про те, що всі лікарські засоби, які входять до схеми BDLLfx/C, застосовували для лікування дітей і підлітків; їхні профілі безпеки та ефективності добре задокументовані, а також наявні достатні фармакокінетичні (ФК) і фармакодинамічні (ФД) дані. Було розглянуто нещодавню нову рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф-ТБ у віці до 6 років *(27).* Отже, рекомендація схеми BDLLfx/C поширюється на дорослих, підлітків і дітей будь-якого віку.

У дітей віком до 10 років тяжкий перебіг пре-ШЛС-ТБ легень може мати інші прояви, зокрема значне ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів з обструкцією дихальних шляхів, кавернозні ураження або ознаки поширеного ураження легень за даними візуалізаційних досліджень, а також тяжкі порушення дихання навіть за відсутності порожнин розпаду. У цьому контексті нетяжким вважають пре-ШЛС-ТБ легень, який не відповідає наведеним вище критеріям тяжкого перебігу у дорослих.

Люди, які живуть з ВІЛ

Усі учасники клінічного випробування BEAT Tuberculosis мали пройти тестування на ВІЛ, однак результати тесту, кількість CD4+-клітин і факт отримання АРТ на момент рандомізації не впливали на можливість участі у випробуванні. Лікування ВІЛ-інфекції проводилося відповідно до рекомендацій Міністерства охорони здоров'я Південно-Африканської Республіки. Для запобігання лікарським взаємодіям до схем АРТ включали долутегравір або інгібітор протеази; застосування ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) було заборонено. У клінічному випробуванні BEAT Tuberculosis взяли участь 202 людини, які живуть із ВІЛ, з яких 105 було рандомізовано до досліджуваної групи. Медіана кількості клітин CD4+ у цій групі становила 168 (95% ДІ: 85,0; 299). Не було виявлено істотного впливу ВІЛ-статусу на ефективність схеми лікування в групі втручання порівняно з контрольною групою (РР = 2,1 %; 95 % ДІ: від –7,9 % до +12,2 %). У клінічному випробуванні endTB-Q до участі залучали незалежно від серологічного статусу щодо ВІЛ або кількості CD4-лімфоцитів. Отже, рекомендація

щодо застосування схеми BDLLfx/C стосується всіх осіб незалежно від ВІЛ-статусу та ступеня імуносупресії; ця схема виявилася кращою за схему порівняння.

Вагітні та жінки, які годують грудьми

Компоненти схеми BDLLfx/C застосовувалися під час вагітності у жінок з МЛС/Риф-ТБ. Вагітні жінки могли бути включені в дослідження BEAT Tuberculosis у будь-якому триместрі вагітності. Крім того, жінки, які завагітніли під час дослідження, могли продовжувати лікування без будь-яких змін. З 10 вагітних жінок (4 з яких приймали участь у дослідженні) всі вагітності завершилися народженням однієї дитини, одна з яких була передчасною. В однієї жінки в групі досліджуваної стратегії стався рецидив. У цій групі було два тяжких випадки ПР, але жоден з них не був пов'язаний із застосуванням лікарських засобів.

На основі існуючого досвіду застосування препаратів, що входять до складу схеми BDLLfx/C, даних дослідження та інших наразі рекомендованих альтернатив, схему рекомендовано для застосування у вагітних та жінок, які годують груддю.

Позалегеневий ТБ

Пацієнти з ускладненим позалегеневим ТБ із залученням ЦНС, та кістково-суглобовими та перикардіальними формами ТБ не були включені в дослідження BEAT Tuberculosis або endTB-Q. Тому для цієї підгрупи пацієнтів не було можливості провести окремий аналіз. Пацієнтів з неускладненим позалегеневим ТБ включали, якщо у них також був ТБ легень. Отже, рекомендація схеми BDLLfx/C поширюється на людей з ТБ легень та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, та кістково-суглобових або дисемінованих форм ТБ з поліорганним ураженням.

Тяжкий перебіг легеневого ТБ і стійкість до фторхінолонів

Пацієнти з ЛС-ТБ і тяжким перебігом захворювання легень стикаються з більшими труднощами під час лікування за будь-якими схемами та мають вищий ризик несприятливих результатів лікування й посилення лікарської стійкості. Цей ризик ще більше зростає у пацієнтів, інфікованих збудниками з поширеними профілями стійкості, особливо з додатковою стійкістю до фторхінолонів. У таких пацієнтів результати лікування можуть бути дещо гіршими, ніж у пацієнтів без пре-ШЛС-ТБ, а також може розвиватися стійкість до компонентів схеми лікування. У дослідженні BEAT Tuberculosis серед пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ результати також виявилися гіршими, ніж у пацієнтів з чутливістю до фторхінолонів. Зменшення частки пацієнтів з успішним результатом лікування було чисельно більшим у групі BDLLfx/C, ніж у контрольній групі (14,3% проти 3,3%); однак ця різниця була в межах статистичної невизначеності, і ГРН 2024 р. вирішила, що це не повинно вплинути на рекомендацію або зауваження. Частота набуття стійкості до бедаквіліну була подібною між двома групами (11% у групі BDLLfx/C та 9,1% у контрольній групі). Даних клінічного випробування BEAT Tuberculosis було недостатньо для остаточних висновків через малий обсяг вибірки після стратифікації за стійкістю до фторхінолонів і пов'язану з цим значну неточність оцінок.

Перегляд метааналізу, що охоплював дані клінічних випробувань BEAT Tuberculosis та endTB-Q, свідчив про те, що застосування схеми BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу, визначеного відповідно до критеріїв клінічного випробування endTB-Q, може не лише призводити до менш сприятливих результатів лікування, а й сприяти розвитку стійкості до бедаквіліну в пацієнтів із невдалим результатом лікування. Відповідно, пацієнтам із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу замість схеми BDLC слід розглядати можливість призначення альтернативних схем лікування: триваліших індивідуалізованих схем з урахуванням профілю лікарської стійкості або схеми BPaLC.

Рекомендації щодо впровадження

Високі показники успіху лікування, продемонстровані для схеми BDLLfx/C в дослідженні BEAT Tuberculosis, та сприятливі результати порівняння з існуючими схемами СЛ, дозволили сформулювати загальну рекомендацію для впровадження в умовах звичайної медичної практики. Зважаючи на те, що ця рекомендація є умовною,

необхідно продовжувати операційні дослідження для отримання додаткових знань, які можуть бути використані для коригування та вдосконалення рекомендацій щодо впровадження схеми *(8)*.

Відбір пацієнтів

Відповідність критеріям для застосування схеми BDLLfx/C загалом має відповідати критеріям, визначеним у дослідженні BEAT Tuberculosis. Пацієнтам із підтвердженим пре-ШЛС-ТБ і тяжким перебігом захворювання можна призначати схему BPaLC або індивідуально розроблену тривалішу схему лікування тривалістю 18 місяців. Після початку лікування пацієнтам необхідно надавати ефективну підтримку для забезпечення прихильності до лікування. Ретельний моніторинг (для виявлення ПР, відповіді на лікування та розвитку лікарської стійкості), а також належне лікування побічних ефектів та запобігання ускладненням від взаємодії між препаратами є вкрай важливими.

Тестування медикаментозної чутливості

Важливо ретельно зібрати анамнез щодо попереднього застосування компонентів схеми лікування та результатів лікування попередніх епізодів ТБ. Попередня втрата зв'язку з пацієнтом під час лікування бедаквіліном, особливо якщо результат посіву все ще позитивний, збільшує ризик розвитку стійкості до бедаквіліну *(57)*.

Наполегливо рекомендується проводити ТМЧ до фторхінолонів, однак це не повинно затримувати початок лікування за схемою BDLLfx/C. Якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість до фторхінолонів, слід припинити застосування клофазиміну й продовжити лікування за схемою BDLLfx. Якщо результати ТМЧ підтверджують стійкість до фторхінолонів, слід припинити застосування левофлоксацину й продовжити лікування за схемою BDLC. Якщо ТМЧ не проводять або його результати недоступні, слід застосовувати всі п'ять лікарських засобів. У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу перевагу надають схемі BPaLC або тривалішій індивідуально розробленій схемі лікування тривалістю 18 місяців відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Існує можливість покращити глобальний потенціал для проведення ТМЧ до бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду, враховуючи, що поточні ресурси обмежені, а швидких молекулярних тестів для цих препаратів не існує. Вчасний початок лікування є життєво важливим, особливо для пацієнтів, які не мали попереднього контакту з препаратом; це особливо актуально в країнах з низьким рівнем використання бедаквіліну, що мінімізує ризик передачі стійкості. Перед включенням до схеми BDLLfx/C осіб, які раніше отримували бедаквілін, деламанід (або претоманід), лінезолід і клофазимін протягом понад одного місяця, необхідно мати актуальні результати ТМЧ, що підтверджують чутливість до цих лікарських засобів. В умовах, коли можна провести ТМЧ до бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду і підтверджено стійкість до будь-якого з цих препаратів, ці схеми не повинні застосовуватися.

Взаємодія лікарських засобів

Важливо враховувати взаємодію між препаратами при комбінованому застосуванні препаратів для лікування ТБ і ВІЛ. Для одночасного застосування зі схемою BDLLfx/C перевагу надають схемам АРТ на основі долутегравіру в комбінації з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ). Слід уникати застосування НІЗТ зидовудину через перехресну токсичність у вигляді мієлосупресії. Ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) ефавіренз протипоказаний до застосування разом із бедаквіліном. Щодо нових препаратів слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування.

Інші міркування

Виключення з участі в дослідженні за критерієм ІМТ не передбачалися. У групі пацієнтів, рандомізованих до групи BDLLfx/C, у 85 (42 %) пацієнтів ІМТ був нижчим за 18,5 кг/м^2. Не було виявлено істотного впливу низького ІМТ на ефективність схеми BDLLfx/C порівняно з контрольною групою (РР = –4,1 %; 95 % ДІ: -16,5%, 8,3%), але докази є надто непевними, щоб зробити конкретні висновки.

У дослідженні BEAT Tuberculosis пацієнти з тяжкою анемією (гемоглобін <8 г/дл) могли отримати переливання крові перед початком лікування в обох групах. Якщо рівень гемоглобіну пацієнта відновлювався до рівня вище 8 г/дл, він міг бути включений у дослідження. У програмних умовах, якщо переливання крові недоступне або вважається надто ризикованим, лікар, який проводить лікування, має оцінити співвідношення користі та ризику

початку лікування за схемою BDLLfx/C, що містить лінезолід, порівняно з 9-місячною схемою лікування без лінезоліду або тривалішою індивідуально розробленою схемою лікування з мінімальним застосуванням лінезоліду.

Деякі групи пацієнтів не були включені в дослідження BEAT Tuberculosis, наприклад, пацієнти з показниками печінкових ферментів, що в три або більше разів перевищують верхню межу норми, пацієнти зі скоригованим за формулою Фредеричія інтервал QT (QTcF) понад 480 мс або з поточною периферичною нейропатією 3-4 ступенів тяжкості. Ці групи пацієнтів можуть отримувати лікування тільки в тому разі, якщо лікар вважає це кращим варіантом, попри ці протипоказання та за можливості належного моніторингу.

Склад схеми, дозування препаратів, що входять до неї, і кратність

Частота застосування повинна становити 7 днів на тиждень. Схема BDLLfx/C передбачає застосування бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду разом із левофлоксацином або клофазиміном (або обома лікарськими засобами) протягом усього курсу лікування залежно від чутливості до хінолонів.

Схеми дозування бедаквіліну

У клінічних випробуваннях BEAT Tuberculosis та endTB-Q застосовували таку стратегію дозування: початкова доза становила 400 мг щодня протягом 2 тижнів, після чого протягом решти курсу лікування призначали по 200 мг тричі на тиждень. Як альтернативу можна використовувати щоденну стратегію дозування (тобто щоденну навантажувальну дозу 200 мг) протягом перших 2 місяців, а потім продовжувати прийом щоденно по 100 мг протягом наступних 4 місяців.

Дозування лінезоліду

У клінічному випробуванні BEAT Tuberculosis дорослим призначали лінезолід у дозі 600 мг протягом усього курсу лікування, без запланованого зниження дози. У клінічному випробуванні endTB-Q початкова доза лінезоліду становила 600 мг один раз на добу протягом 16 тижнів. Після 16 тижнів дозу знижували до 300 мг один раз на добу або до 600 мг тричі на тиждень. Дозу можна було знизити раніше ніж через 16 тижнів, якщо в учасника виникали токсичні реакції, пов'язані із застосуванням лінезоліду.

Тривалість схеми, зміни та продовження

Лікування може бути продовжено до 9 місяців, якщо конверсія посіву не була стійкою до 16-го тижня. У дослідженні BEAT Tuberculosis схема лікування була продовжена трьом пацієнтам через пізню конверсію посіву. Необхідно докласти всіх можливих зусиль для підтримки пацієнта та контролю ПР, щоб забезпечити безперервне лікування та прийом усіх препаратів, передбачених схемою; однак, якщо пацієнт не переносить препарат, його слід відмінити.

Лінезолід є основною причиною більшості ПР. Якщо лікар визначає, що пацієнт має добру відповідь на лікування і що продовження терапії лінезолідом не буде в найкращих інтересах пацієнта, може відбутися остаточна відміна лінезоліду.

З досліджуваних пацієнтів 159 (78,7%) завершили весь 6-місячний курс BDLLfx/C без перерв. У вісімнадцяти пацієнтів лікування лінезолідом було остаточно припинено через виникнення ПР: у трьох пацієнтів виникла анемія, у шести – неврит зорового нерва і у дев'яти – периферична нейропатія. Найраніше лінезолід припиняли застосовувати через 6 тижнів, а найпізніше – через 22 тижні. Схему BDLLfx/C досліджували як стандартизований курс лікування. Тому не рекомендується змінювати схему лікування шляхом дострокового припинення застосування будь-якого з її компонентів або заміни будь-якого лікарського засобу, за винятком випадків виникнення ПР, пов'язаних із застосуванням лінезоліду, оскільки це може призвести до інших і, можливо, гірших результатів лікування.

Пропущені дози та переносимість перерв у лікуванні

Застосування лінезоліду може бути призупинено або припинено, але інші препарати слід застосовувати протягом усього курсу лікування. В ідеалі слід уникати пропусків доз препаратів через побічні реакції або

недотримання схеми лікування. Якщо пропущено дози всіх препаратів, будь-яку послідовну перерву в прийомі тривалістю 7 днів або більше, але менше 1 місяця, слід компенсувати шляхом подовження тривалості лікування (на кількість пропущених доз).

B2. Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем

Рекомендація B2.1 9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ

№	Рекомендація
B2.1	ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена резистентність до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

- 9-місячна цілковито пероральна схема включає бедаквілін (використовується протягом 6 місяців) в комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (високі дози), піразинамідом і клофазіміном (протягом 4 місяців, з можливістю продовження до 6 місяців, якщо у пацієнта залишається позитивний мазок мокротиння після закінчення 4 місяців), з подальшим лікуванням левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазіміном, етамбутолом і піразинамідом (протягом 5 місяців). Етіонамід можна замінити на 2 місяці лінезоліду (600 мг/добу).
- У вагітних жінок можна використовувати 9-місячну схему з лінезолідом замість етіонаміду, на відміну від схеми з етіонамідом.
- Ця рекомендація застосовується до:
  - людей з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів;
  - пацієнтів без поширеного ураження легень при ТБ[32] і без тяжкого позалегеневого ТБ[33];
  - пацієнтів, які отримували бедаквілін, фторхінолони, етіонамід, лінезолід та клофазимін менш ніж 1 місяць; при тривалості впливу більше 1 місяця ці пацієнти можуть отримувати цю схему, якщо виключена стійкість до конкретних лікарських засобів під час такого впливу;
  - усіх людей, незалежно від ВІЛ-статусу; та
  - дітей (і пацієнтів інших вікових груп), які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Обґрунтування

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на доказах і міркуваннях, докладно викладених у наведених нижче двух підрозділах. 9-місячні схеми можуть використовуватись у пацієнтів, які не відповідають критеріям застосування коротших 6-місячних схем; крім того, вони є кращим варіантом лікування в порівнянні з тривалішими схемами. Намір визначити відносно коротшу тривалість лікування для пацієнтів з формами

[32] Запущений (або прогресивний) туберкульоз легень: Наявність двобічного кавернозного ураження чи великого ушкодження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК). У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається наявністю каверн або двобічного ураження на РОГК.

[33] Тяжкий позалегеневий ТБ визначається як наявність міліарного ТБ, ТБ менінгіту або кістково-суглобового або перикардіального ТБ. У дітей віком до 15 років до тяжких належать позалегеневі форми захворювання, відмінні від лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольоване утворення середостіння без компресії).

ЛС-ТБ або інші критерії прийнятності, несумісні з 6-місячною схемою, призвели до проведення оцінювань, наведених у цьому розділі.

Коротко кажучи, було проведено два оцінювання, у межах яких порівнювали:

- по-перше, результати лікування за 9-місячною схемою, що передбачала застосування лінезоліду протягом 2 місяців, і за ідентичною схемою, що передбачала застосування етіонаміду протягом 4 місяців;
- по-друге, результати лікування за 9-місячною схемою, що передбачала застосування лінезоліду, і за тривалішими індивідуально розробленими схемами, які включали як бедаквілін, так і лінезолід, а також інші лікарські засоби відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Більшість даних щодо 9-місячних схем лікування було отримано в умовах програмного впровадження в Південно-Африканській Республіці.

Перше оцінювання показало подібні показники успішного лікування (64 % проти 66 %), невдалого лікування або рецидиву (1,1 % проти 1,4 %), смертності (20 % проти 21 %), ВПС (15 % проти 12 %) і посилення лікарської стійкості (0,6 % проти 0 %) для 9-місячної схеми лікування із застосуванням лінезоліду протягом 2 місяців і для ідентичної схеми із застосуванням етіонаміду протягом 4 місяців. ПР були відзначені у 5% учасників, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом; проте порівняння провести було неможливо, оскільки даних про учасників, які отримували 9-місячну схему з етіонамідом, були відсутні. Друге оцінювання, у межах якого 9-місячну схему лікування із застосуванням лінезоліду порівнювали з тривалішими схемами лікування, також показало нижчі показники успішного лікування (64 % проти 74 %), невдалого лікування або рецидиву (1 % проти 3 %) і посилення лікарської стійкості (1 % проти 2 %), а також вищі показники смертності (20 % проти 11 %) і ВПС (15 % проти 12 %). ПР були відзначені у 5% учасників, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом, та в учасників, які отримували триваліші схеми.

На підставі комбінованого огляду цих двох оцінювань було вирішено, що 9-місячна схема з лінезолідом може бути рекомендована як альтернатива 9-місячній схемі з етіонамідом, і що обидві схеми можуть використовуватися замість триваліших (18-місячних) схем у відповідних пацієнтів. Ці оцінювання були виконані на тлі попереднього оцінювання на засіданні ГРН у 2019 році, в результаті якого було винесено умовну рекомендацію щодо використання 9-місячної цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін *(31).* Набори даних обидвох 9-місячних схем систематично не включали пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою та тяжкими формами позалегеневого ТБ; ця рекомендація не поширюється на ці групи пацієнтів.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних; зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації. Додаткові відомості про доказові дані наявні у додатках, які містять зведені таблиці доказових даних GRADE та таблиці EtD GRADE (**додаток 5**).

Запитання PICO

Наведене нижче запитання PICO використовувалося для оцінювання доказових даних у 2019 р., що призвело до умовної рекомендації щодо використання цілковито пероральної 9-місячної схеми, що містить бедаквілін:

Запитання PICO 2-2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.): *Чи покращує результати безпеки лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ 9–12-місячною цілковито пероральною схемою, що включає бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ?*

Наступне запитання PICO (розділене на два додаткові запитання PICO через різні схеми порівняння) визначало аналіз та оцінювання та в кінцевому підсумку призвело до формування зведеної рекомендації:

Запитання PICO 1-2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022 р.): *Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що містить не менше ніж 3 препарати групи А[34], в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без резистентності до фторхінолонів?*

[34] Три препарати, включені до групи А, що використовуються для класифікації препаратів другого ряду, – це бедаквілін, фторхінолони та лінезолід.

Розглянуті дані та дослідження

У 2019 році для оновлення настанови ВООЗ Міністерство охорони здоров'я ПАР надало ВООЗ доступ до програмних даних про безін'єкційні схеми лікування, які використовувалися в ПАР з 2017 року, відколи більшість відповідних пацієнтів отримували коротші схеми, в яких бедаквілін замінив ін'єкційний препарат *(58).* У серпні 2019 року ВООЗ оприлюднила публічний заклик для отримання ІДП щодо використання коротших цілковито пероральних схем тривалістю 9-12 місяців *(59)*, але цей заклик не дав додаткових доказових даних щодо застосування таких схем. Отже, проведений у 2019 році огляд доказових даних щодо безін'єкційних схем лікування ґрунтувався переважно на програмних даних з ПАР, зареєстрованих в Електронному реєстрі лікарсько-стійкого туберкульозу (EDRWeb). Вторинний порівняльний аналіз був проведений за допомогою ІДП, щоб збалансувати припущення та адекватність даних та доповнити узагальненість результатів, зокрема, застосовність до глобальної популяції. ІДП, що використовується в той час, були глобальним набором даних про окремих пацієнтів, які пройшли лікування МЛС/Риф-ТБ; станом на листопад 2019 року він містив 13273 медичні картки із 55 досліджень або центрів у 38 країнах. Огляди доказових даних були зосереджені на ефективності стандартизованих коротших схем, в яких ін'єкційний препарат був замінений бедаквіліном у комбінації з левофлоксацином (або моксифлоксацином), клофазіміном та високими дозами ізоніазиду, етамбутолу, піразинаміду та етіонаміду. Пацієнти, які отримували цю схему, не отримували ін'єкційних препаратів, а також не застосовували циклосерин, теризидон, *пара*-аміносаліцилову кислоту, деламанід або лінезолід. Згідно з клінічною настановою, випущеною Міністерством охорони здоров'я ПАР, на момент впровадження схеми пацієнтам не призначали цілковито пероральну коротшу схему, якщо в них було поширене захворювання, тяжкий позалегеневий ТБ, резистентність до фторхінолонів, попередній вплив лікування другого рядку тривалість менш ніж 1 місяць або генотипічне ТМЧ, що показує мутації як у гені *inh*A, і в гені *kat*G.

У червні 2021 році ВООЗ виступила з публічним закликом *(60)* до збору ІДП щодо лікування ЛС-ТБ. Запит індивідуальних даних про пацієнтів з бактеріологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ (включаючи МЛС/Риф-ТБ, МЛС/Риф-ТБ з додатковою стійкістю до протитуберкульозних препаратів другого ряду, а також пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ або ШЛС-ТБ) включав такі особливості:

- використання модифікованих коротших (<12 місяців) цілковито пероральних схем з використанням щонайменше бедаквіліну та лінезоліду;
- використання рекомендованої ВООЗ коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін (9-11 місяців) у такій комбінації: 4 або 6 місяців бедаквіліну (використовується не менше 6 місяців), левофлоксацину (або моксифлоксацину), клофазиміну, піразинаміду, етіонаміду, етамбутолу та високих дозах ізоніазиду, а потім 5 місяців левофлоксацину (або моксифлоксаміноду); і
- використання рекомендованої ВООЗ тривалішої пероральної схеми лікування, що містить щонайменше бедаквілін і лінезолід.

Міністерство охорони здоров'я ПАР надало ВООЗ програмні дані за період з 2018 до 2019 року про використання 9-місячної схеми, в якій етіонамід був замінений лінезолідом. Декілька національних програм, які надали ВООЗ ІДП щодо використання триваліших схем відповідно до рекомендацій ВООЗ, перераховано у вступі (див. розділ *«Обсяг оновлення у 2022 році та наявні доказові дані»*).

І знову в 2021 році огляд доказових даних ґрунтувався на програмних даних з ПАР про результати лікування пацієнтів, які отримували 9-місячну схему (або з етіонамід, або з лінезолідом), зареєстрованих в EDRWeb. Обидва набори даних з ПАР (2017 та 2018-2019 рр.) з 9-місячними схемами лікування систематично не включали пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою (великі двобічні кавітації легень), тяжкими формами позалегеневого ТБ (менінгоенцефаліт, кістково-суглобовий ТБ, перикардіальний випіт), стійкістю до фторхінолонів, попереднім лікуванням другого ряду протягом більше ніж 1 місяця або якщо генотипічне ТМЧ свідчить про мутації в генах *inh*A та *kat*G. Крім того, було проведено порівняльний аналіз з використанням ІДП 2021 року, який був складений для огляду та аналізу в межах підготовки до засідання ГРН 2022 року; ці ІДП стосувалися окремих пацієнтів, які лікувалися від МЛС/Риф-ТБ. Огляд доказових даних був зосереджений на ефективності стандартизованої коротшої схеми, в якій ін'єкційний препарат був замінений на бедаквілін (застосовуваний протягом 6 місяців) у комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (високі дози), піразинамідом і клофазіміном протягом 4 місяців (з можливістю продовження до 6 місяців, якщо в пацієнта

залишався позитивний результат мазка мокротиння за 4 місяці), потім 5 місяців лікування левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазіміном, етамбутолом та піразинамідом. Схеми порівняння, що використовуються, включали майже ідентичну схему, в якій етіонамід був замінений 2-місячним курсом лінезоліду (600 мг один раз на добу), і набір триваліших схем, розроблених на основі рекомендацій ВООЗ 2020 року.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Для порівняння між набором даних або когортами результати були представлені як нескориговані ВР та сВР; останні були розраховані з використанням логарифмічно-біноміальної узагальненої лінійної регресії (біноміальний розподіл помилок із функцією логіт-зв'язку). Спотворюючі чинники були скориговані для використання вагового коефіцієнта схильності зворотної ймовірності. Жодних проблем конвергенції з логарифмічною моделлю не виникло. Якщо частота результатів була близька до межі (<5 позитивних або негативних випадків), сВР не розраховувалися і представлялися лише нескориговані ВР. Для результатів, у яких кількість вихідних подій дорівнювала нулю, розраховувався нескоректована РР. Для нескоригованих РР або ВР були розраховані ДІ з використанням методу оцінки. Ці підходи застосовувалися, коли одна група рандомізованого дослідження порівнювалася із зовнішньою групою пацієнтів, а також у рандомізованих дослідженнях, у яких проводився аналіз підгруп (зокрема щодо статусу резистентності до фторхінолонів). Вибір коваріатів для розрахунку показників схильності ґрунтувався на наявності даних та клінічних знаннях. Коваріати, що розглядаються для включення в аналіз показників схильності, охоплювали вік, стать, вихідний результат мазка, ВІЛ-статус (включаючи статус АРТ), попереднє лікування (зокрема, чи була попередня інфекція лікарсько-стійкою), індекс маси тіла, статус куріння, діагноз діабету, кавітація на вихідному рівні, місце захворювання та наявність двобічного захворювання. Для розрахунку сВР використовувалося метод множинних підстановок за допомогою ланцюгових рівнянь з використанням підходу оцінки схильності «всередині» для обліку відсутніх даних у потенційних спотворювальних чинниках, коли частка пропущених значень для спотворювального чинника становила менш ніж 45%.

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Запитання PICO 2-2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.): Чи покращує результати безпеки лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ 9–12-місячною цілковито пероральною схемою, що включає бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ?

Загалом було розглянуто 10 152 записи щодо пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, які розпочали лікування ТБ у період із січня до червня 2017 року включно. Для первинного аналізу було відібрано такі записи: 891 пацієнт, що отримав короткострокове лікування пероральними препаратами, що містить бедаквілін (втручання), 987 пацієнтів, що отримували короткострокову схему, який включав ін'єкційний засіб, 1437 пацієнтів, що отримували довгострокові (2016 р.) схеми, та 474 пацієнти, що отримували довгострокові схеми, що включали щонайменше бедаквілін.

Первинний аналіз, проведений у 2019 році з використанням програмних даних з ПАР, показав, що використання коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ було пов'язано з:

- вищими показниками успіху лікування (73% для цілковито пероральних схем у порівнянні з 60% для стандартизованих коротших схем лікування, скориговане співвідношення шансів [сСШ] для успіху в порівнянні з невдачею чи рецидивом: 2,1; 95% ДІ: 1,1-4,0; сСШ для успіху в порівнянні зі смертю: 1,6; 95% ДІ: 1,2-2,1; сСШ для успіху в порівнянні з невдачею, рецидивом або смертю: 1,7; 95% ДІ: 1,3-2,2; сСШ для успіху в порівнянні з усіма несприятливими наслідками: 1,9; 95% ДІ: 1,6-2,4); і
- меншою втратою зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, ніж при стандартизованій коротшій схемі, в якій використовувався ін'єкційний препарат (сСШ для втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження в порівнянні з іншими результатами: 0,5; 95% ДІ: 0,4-0,7).

Подібний ефект для підгруп пацієнтів із позитивним результатом кислотостійких бацил (КСБ) в мокротинні та люди, які живуть з ВІЛ та ВІЛ-негативних пацієнтів спостерігався при використанні коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін.

Аналіз також показав, що при порівнянні коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін, з тривалішою безін'єкційною схемою, що містить бедаквілін, не було виявлено помітних відмінностей у спостережених результатах. Однак було відзначено відносно скромні сприятливі ефекти щодо втручання; зокрема, успіх лікування в порівнянні з невдачею чи рецидивом (сВШ: 3,9; 95% ДІ: 1,7-9,1); успішність та усі несприятливі результати (сСШ: 1,6; 95% ДІ: 1,2-2,2) та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (сСШ: 0,5; 95% ДІ: 0,4-0,8), все на користь використання цілковито пероральної коротшої схеми. Подальший аналіз підгруп показав стікі відмінності в результатах лікування, які спостерігалися при первинному аналізі серед підгруп, зокрема серед пацієнтів з позитивним мазком на КСБ та людей, які живуть з ВІЛ, які отримують АРТ; проте відмінності в результатах лікування при цілковито пероральній коротшій і тривалішій схемах прийому більше не були значущими при розгляді результатів у ВІЛ-негативних осіб, за винятком втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, що була на користь схеми втручання. Додаткове порівняння також продемонструвало ефект коротшої цілковито пероральної хеми, що містить бедаквілін, в порівнянні з тривалішими схемами без будь-яких нових препаратів. Коротша цілковито пероральна схема показала значно кращі результати за всіма результатами та у всіх підгрупах у цьому порівнянні.

Висновок

Для пацієнтів із підтвердженим мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), які не піддавалися лікуванню протитуберкульозними препаратами другого ряду, застосованих в цій схемі більше 1 місяця, і у яких резистентність до фторхінолонів була виключена, рекомендується короткострокове лікування пероральним бедаквіліном тривалістю 9-12 місяців. (умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів).

PICO 1–2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022): Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи А в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів?

Для оцінювання, проведеного в межах підготовки до засідання ГРН 2022 року, було розглянуто 8653 медичні картки пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які розпочали лікування від ТБ у будь-який час у період із січня до грудня 2017 р., з яких для аналізу були включені такі: 4244 пацієнти, які отримували коротшу схему, що містить лінезолід (використовувалася в ПАР в 2019 р.) (схема втручання), 880 пацієнтів, які отримували коротшу цілковито пероральну 9-місячну схему, що містить бедаквілін, з етіонамідом (використовувалася в ПАР в 2017 р.) (схема порівняння) та 850 пацієнтів, які отримували триваліші схеми, які включали щонайменше бедаквілін та лінезолід.

Підпитання PICO 1.1–2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022): Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи А в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів? (порівняння з 9-місячною схемою лікування із застосуванням етіонаміду)

У підпитанні PICO 1.1 порівнювали два обсерваційні дослідження – 9-місячну схему з лінезолідом (використовувалася в ПАР у 2019 р.) (схема втручання) та 9-місячну схему з етіонамідом (використовувалася у ПАР у 2017 р.) (схема порівняння). Обидва набори даних були отримані в програмних умовах в ПАР.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ з чутливістю до фторхінолонів, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом (*n*=4244), в порівнянні з учасниками, які отримували 9-місячну схему лікування етіонамідом (*n*=880), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (64% проти 66%); тобто відносне зменшення на 4% (сВР=0,96, 95% ДІ: від 0,91 до 1,01);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (1,1% проти 1,4%); тобто відносне зменшення на 20% (сВР=0,80, 95% ДІ: від 0,42 до 1,53);
- вищий рівень смертності (20% проти 21%); тобто відносне збільшення на 3% (сВР=1,03, 95% ДІ: від 0,89 до 1,20); [35]

[35] Зауважте, що в той час як нескориговані оцінки ефекту вказують на невелике зниження рівня смертності, скориговані оцінки ефекту вказують на невелике підвищення рівня смертності.

- вищі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%); тобто відносне збільшення на 19% (cВР=1,19, 95% ДІ: від 0,98 до 1,45); і
- вищі рівні посилення лікарської стійкості (0,6% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 1% (РР=0,01, 95% ДІ: від 0,00 до 0,01).

ПР були відзначені у 5% учасників, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом; проте порівняння провести було неможливо, оскільки даних про учасників, які отримували 9-місячну схему з етіонамідом, були відсутні.

ГРН розцінила переваги 9-місячної схеми з лінезолідом як невеликі, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з 9-місячною схемою з етіонамідом. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН дійшла висновку, що баланс впливу на здоров'я не на користь ні 9-місячної схеми з лінезолідом, ні 9-місячної схеми з етіонамідом.

Висновок

У людей з МЛС/Риф-ТБ легень без стійкості до фторхінолонів пропонується використовувати або 9-місячну схему з лінезолідом, або 9-місячну схему з етіонамідом (умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Підпитання PICO 1.2–2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022): Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи А в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів? (порівняння з тривалішими схемами лікування)

У підпитанні PICO 1.2 порівнювали два набори даних спостережень – 9-місячну схему з лінезолідом (використовувалася в ПАР у 2019 р.) (схема втручання) та цілковито пероральні триваліші схеми, що містять бедаквілін, з набору даних ІДП 2021 року.

Учасники з МЛС/Риф-ТБ з чутливістю до фторхінолонів, які отримували 9-місячну схему лікування лінезолідом (*n*=4244), в порівнянні з учасниками, які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ (*n*=850), мали:

- нижчий рівень успіху лікування (64% проти 74%); тобто відносне зменшення на 10% (cВР=0,90, 95% ДІ: від 0,83 до 0,98);
- нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (1,1% проти 3,4%); тобто відносне зменшення на 71% (cВР=0,29, 95% ДІ: від 0,14 до 0,58);
- вищий рівень смертності (20% проти 11%); тобто відносне збільшення на 38% (cВР=1,38, 95% ДІ: від 1,00 до 1,91);
- вищі рівні втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (15% проти 12%); тобто відносне збільшення на 33% (cВР=1,33, 95% ДІ: від 0,97 до 1,81);
- аналогічні рівні ПР (5,0% проти 4,7%) (cВР=1,00, 95% ДІ: від 0,59 до 1,69); і
- нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0,6% проти 1,4%); тобто відносне зменшення на 73% (cВР=0,27, 95% ДІ: від 0,12 до 0,61).

Група ГРН оцінила як переваги 9-місячної схеми лікування лінезолідом, так і несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН дійшла висновку, що баланс впливу на здоров'я не на користь ні 9-місячної схеми з лінезолідом, ні триваліших схем. ГРН дійшла висновку, що, хоча баланс ефектів не на користь схеми втручання або схеми порівняння, кілька інших критеріїв у таблицях доказів для прийняття рішень GRADE (наприклад, ресурси, прийнятність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я та здійсненність) були на користь 9-місячної схеми.

Висновок

У людей з МЛС/Риф-ТБ легень без стійкості до фторхінолонів пропонується використовувати або 9-місячну схему з лінезолідом, або триваліші (18-місячні) схеми (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів).

Резюме інших доказових даних

Під час оцінювання підпитання PICO 1.1 група зазначила, що вартість препаратів, що входять до складу схеми, ймовірно, є подібною, оскільки обидві схеми мають однакову тривалість й містять ті самі лікарські засоби, за винятком одного – лінезоліду замість етіонаміду. Тривалість застосування лінезоліду становить 2 місяці в порівнянні з 4 місяцями для етіонаміду. На підставі цін GDF *(55)* різниця у вартості була незначною (2 місяці прийому лінезоліду в дозі 600 мг/добу – 21 долар США та 4 місяці етіонаміду по 450 мг/добу – 32 долари США).

Витрати на охорону здоров'я також, ймовірно, є подібними, оскільки обидві схеми мають однакову тривалість і містять ті самі лікарські засоби, за винятком одного – лінезоліду замість етіонаміду.

ГРН також припустила, що немає різниці в потребах проведення ТМЧ. Обидві схеми показані пацієнтам з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів. Цим пацієнтам зазвичай проводять тест на рифампіцин та стійкість до фторхінолонів – для обидвох цих препаратів наявні експрес-тести для ТМЧ. Також може бути корисно провести генотипічне ТМЧ, оскільки мутації в гені *inh*A також надають стійкості до етіонаміду.

Доказові дані для рекомендацій: міркування

Запитання PICO 2-2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.): Чи покращує результати безпеки лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ 9–12-місячною цілковито пероральною схемою, що включає бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ?

Первинний аналіз, проведений у 2019 році на основі даних програмного впровадження в Південно-Африканській Республіці, показав, що застосування коротшої повністю пероральної схеми лікування з бедаквіліном у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ було пов'язане з вищими показниками успішного лікування та нижчою частотою втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, ніж застосування стандартизованої скороченої схеми лікування, що включала ін'єкційний лікарський засіб. Подібний ефект для підгруп пацієнтів із позитивним результатом кислотостійких бацил (КСБ) в мокротинні та люди, які живуть з ВІЛ та ВІЛ-негативних пацієнтів спостерігався при використанні коротшої цілковито пероральної схеми, що містить бедаквілін.

ГРН визнала, що під час аналізу група втручання та група порівняння були максимально порівнянними. Однак ГРН вважає можливим вплив факторів через відсутність систематичного збору інформації про супутні захворювання та рентгенологічні результати через систему EDRWeb, а також методологічних викликів, таких як потенційна помилка відбору. Однак, окрім перерахованих критеріїв відбору, ризик серйозної помилки відбору вважався низьким, враховуючи, що це втручання являло собою повний та всебічний перехід у загальнодержавному програмному підході.

У 2022 році до ВООЗ були надані нові дані про програмне впровадження в ПАР, де схема була змінена й тепер включає 2 місяці прийому лінезоліду (600 мг) замість 4 місяців етіонаміду.

На підставі оцінювання вірогідності доказів, проведеного з використанням заздалегідь визначених критеріїв та задокументованого в програмному забезпеченні GRADEpro, вірогідність доказів була оцінена як дуже низька для обидвох порівнянь.

У таблиці 2.10 наведено порівняння та рішення щодо кожного з підпитань PICO, оцінених ГРН у 2019 та 2022 роках, на підставі яких було сформульовано узагальнену рекомендацію (Рекомендація 2.1). Основне оцінювання, яка визначило загальне рішення, ґрунтувалося на підпитанні PICO 1.1. Підставою для ухвалення цього рішення посмугували попередній огляд та рекомендації щодо використання 9-місячної схеми лікування етіонамідом, погоджені на засіданні ГРН у листопаді 2019 р. та відображені в рекомендаціях, опублікованих в оновленій настанові з лікування ЛС-ТБ 2020 року *(31)*.

Таблиця 2,10. Запитання PICO та рішення групи ГРН у 2019 р.

№	PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Порівняння №	Рішення
2–2019	Чи забезпечує 9–12-місячна повністю пероральна схема лікування, що містить бедаквілін, безпечніше та ефективніше лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ порівняно з іншими схемами лікування, що відповідають настановам ВООЗ?	МЛС/Риф-ТБ	9-місячна схема з етіонамідом	9-місячна схема із ін'єкційними препаратами; або триваліші схеми	1	Умовна рекомендація за втручання
1–2022	Чи слід застосовувати коротшу (менш ніж 12 місяців) повністю пероральну схему лікування, що містить щонайменше три лікарські засоби групи А, у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, у яких виключено стійкість до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	9-місячна схема з лінезолідом	9-місячна схема з етіонамідом	1.1	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння
				Довші схеми	1.2	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння

ГРН: Група з розроблення настанов; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Підпитання PICO 1.1–2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022): Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи А в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів? (порівняння з 9-місячною схемою лікування із застосуванням етіонаміду)

ГРН (2022 р.) визнала, що під час аналізу група втручання та група порівняння були максимально порівнянними. Проте ГРН вважала за можливе невимірюване спотворення результатів через відсутність систематичного збору інформації про супутні захворювання і рентгенологічні дані через систему EDRWeb, а також методологічні проблеми (наприклад, потенційну систематичну помилку при відборі). Крім перелічених критеріїв відбору, ризик суттєвої систематичної помилки при відборі вважали низьким, враховуючи що ця схема втручання являло собою повний і всеосяжний перехід до загальнонаціонального програмного підходу.

Щодо узагальненості рекомендації, ГРН обговорила питання про те, чи можна порівняти генетичну різноманітність штамів *M. tuberculosis* у ПАР з штамами, присутніх в інших регіонах; група дійшла висновку, що штами, виявлені в інших регіонах, належно представлені в цій країні. ГРН також розглянула потенційні взаємодії, пов'язані з ВІЛ-статусом та ефектом АРТ, але це не вважалося основним чинником, враховуючи що результати лікування були подібними у людей, які живуть з ВІЛ, та у ВІЛ-негативних людей. ГРН погодилася з тим, що результати дослідження STREAM Stage 2 – великомасштабного багатостороннього дослідження фази 3, в якому вивчали коротшу цілковито пероральну схему, що містить бедаквілін, нададуть важливу додаткову інформацію про ефективність та безпеку цієї схеми й можуть збільшити вірогідність доказів.

Явним обмеженням, підкресленим ГРН, була відсутність даних про ПР в EDRWeb. Прямих порівняльних даних про ПР не було, оскільки дані про такі реакції систематично не збиралися для 9-місячної схеми лікування етіонамідом. Частота ПР 3-5 ступеня тяжкості становила 5% при 9-місячній схемі лікування лінезолідом. Проте ГРН розглянула потенційні ПР як на етіонамід, так і на лінезолід, з погляду користі та ризику (таблиця 2.11).

Таблиця 2.11. Короткий опис ПР, пов'язаних з лінезолідом та етіонамідом

ПР на лінезолід	ПР на етионамід
• Мієлосупресія (анемія, зниження рівня лейкоцитів або зниження рівня тромбоцитів) • Периферична або оптична нейропатія – ці стани можуть бути незворотними, і в разі їх розвитку потрібно відмінити лінезолід. • Лактоацидоз – пацієнти, у яких на тлі прийому лінезоліду розвивається рецидивна нудота або блювання, незрозумілий ацидоз або низький рівень бікарбонату, повинні негайно пройти медичне обстеження, включаючи аналіз крові на молочну кислоту. • Діарея та нудота	• Шлунково-кишкові порушення та анорексія (інколи непереносима) – симптоми пом'якшуються прийомом їжі або прийомом перед сном. • Гепатотоксичність • Ендокринні ефекти (наприклад, гінекомастія, випадання волосся, акне, імпотенція, порушення менструального циклу та зворотний гіпотиреоз) • Нейротоксичність – пацієнти, які приймають етіонамід, повинні приймати високі дози вітаміну B6.

ПР: Побічна реакція.

ГРН також розглянула тривалість і добову кількість таблеток, що приймаються залежно від схеми втручання та схеми порівняння. Обидві схеми мають однакову тривалість, тому жодна з них не має переваги коротшого лікування, хоча тривалість схеми з лінезолідом коротша, ніж з етіонамідом. Добова кількість таблеток, що приймається, ймовірно, буде трохи меншою для схеми втручання, оскільки лінезолід призначають на 2 місяці в 9-місячній схемі з лінезолідом, а етіонамід на 4 місяці в 9-місячній схемі з етіонамідом.

Зважаючи на ці докази, ГРН дійшла висновку, що 9-місячна схема лікування з лінезолідом може мати незначні сприятливі ефекти, та відзначила дуже низьку вірогідність доказів. Вірогідність доказів була оцінена як «дуже низька» для всіх результатів через потенційну систематичну помилку неправильної класифікації та спотворення (знижений 1 рівень) та серйозної опосередкованості (знижений 1 рівень). Загальна вірогідність зазвичай ґрунтується на найнижчому ступені вірогідності узгоджених критичних результатів; отже, її було оцінено як дуже низьку. ГРН зазначила, що дані як про схему втручання, так і про схему порівняння були отримані з програмних даних з ПАР, тому, загалом, група пацієнтів та контекст охорони здоров'я були порівнянні. Проте група підкреслила, що між двома порівнюваними когортами або наборами даних існують важливі відмінності, що ускладнює отримання висновків з повною впевненістю.

ГРН дійшла висновку, що, ймовірно, не було важливої невизначеності чи мінливості у тому, наскільки люди оцінюють основні результати. ГРН використовувала наявні дані про вартість препаратів у поєднанні з професійним судженням для оцінки вартості 9-місячної схеми лікування з лінезолідом в порівнянні з 9-місячною схемою лікування з етіонамідом у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, чутливих до фторхінолонів. ГРН припустила, що вартість, як очікується, буде дуже подібною; тобто додаткові витрати чи економія є незначними. ГРН також наголосила на відсутності даних про вартість лікування потенційних довгострокових наслідків нейротоксичності, які можуть бути спричинені використанням лінезоліду, і що ризик вищий, якщо лінезолід використовується протягом тривалішого періоду. ГРН також зазначила, що витрати системи охорони здоров'я та витрати пацієнтів, ймовірно, будуть подібними для схем при використанні в подібній групі пацієнтів та протягом тієї самої тривалості.

ГРН спробувала обговорити економічну ефективність двох схем; проте жодних доказів не було, дві схеми ідентичні за тривалістю та відрізняються лише одним препаратом, що не має суттєво змінити загальну вартість схеми. Подібність двох схем також завадила серйозному обговоренню рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. ГРН визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. ГРН визнала такі аспекти критичними з погляду прийнятності: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН дійшла висновку, що, ймовірно, немає відмінностей у прийнятності між 9-місячною схемою з лінезолідом і 9-місячною схемою з етіонамідом, враховуючи загальну подібність схем, і що 9-місячна схема з лінезолідом, ймовірно, буде прийнятним. ГРН розглянула такі аспекти, які можуть вплинути на здійсненність (тобто стати потенційними перешкодами для впровадження): вимоги до моніторингу безпеки лікарських засобів та ТМЧ. 9-місячна схема з лінезолідом потребуватиме моніторингу токсичності (наприклад, анемії) та ТМЧ.

ГРН дійшла висновку, що баланс бажаних та небажаних наслідків не на користь ні 9-місячної схеми з лінезолідом, ні 9-місячної схеми з етіонамідом у цій група пацієнтів. Зокрема, ГРН зазначила, що між двома варіантами існує чудовий баланс з погляду користі та ризику, який є невизначеним, враховуючи загальну дуже низьку вірогідність доказів (через потенційну систематичну помилку неправильної класифікації, систематичну помилку спотворення результатів та серйозну опосередкованість). ГРН дійшла висновку, що для більшості інших критеріїв доказів для прийняття рішень (наприклад, ресурси, прийнятність та здійсненність) малоймовірна велика різниця між 9-місячною схемою з лінезолідом та 9-місячною схемою з етіонамідом, тому що єдина різниця між двома схемами – заміна етіонаміду лінезолідом. Загалом ГРН дійшла висновку, що можна використовувати будь-яку схему та що гнучкість використання лінезоліду або етіонаміду допомагає оптимізувати догляд за пацієнтами. Ці міркування також вплинули на погодження ГРН щодо того, що рекомендація є умовною.

Підпитання PICO 1.2–2022 (МЛС/Риф-ТБ, 2022): Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи А в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів? (порівняння з тривалішими схемами лікування)

ГРН (2022 р.) визнала, що під час аналізу група втручання та група порівняння були максимально порівнянними. ГРН зазначила, що дані про 9-місячну схему

були отримані з програмних даних з ПАР, тоді як дані про тривалішу схему були отримані лише в підгрупах пацієнтів від країн та дослідників, які надали дані. ГРН також відзначила суттєву невідповідність між когортами у групі порівняння (за триваліших схем). Загалом, висловлювалися побоювання, що вибірковий характер даних про триваліші схеми лікування міг призвести до систематичної помилки при порівнянні на користь тривалішої схеми. У результаті виникли серйозні побоювання щодо сумісності даних, що ускладнювало надання впевнених висновків. ГРН також розглянула тривалість і загальну добову кількість таблеток, що приймаються, для схеми втручання та схеми порівняння, які нижчу за 9-місячної схеми й, отже, в цьому перевага в схеми втручання. З огляду на ці докази та сукупність ефектів 9-місячної схеми з лінезолідом на результати, ГРН дійшла висновку, що 9-місячна схема з лінезолідом може мати помірні сприятливі ефекти і що вона також може мати помірні несприятливі ефекти.

Вірогідність доказів була оцінена як «дуже низька» для всіх результатів через дуже серйозний ризик систематичної помилки (потенційна похибка неправильної класифікації та систематична помилка спотворення), неузгодженості (неузгодженість оцінок ефекту серед 14 груп порівняння) та опоседкованості (дані про схему втручання отримані з однієї країни). Загальна вірогідність зазвичай ґрунтується на найнижчому вірогідності узгоджених критичних результатів; отже, її було оцінено як дуже низьку.

ГРН зазначила, що витрати для людей з МЛС/Риф-ТБ, які отримують 9-місячну схему лікування з лінезолідом, як очікується, будуть нижчими, ніж для триваліших схем (18 місяців або довше), оскільки очікується, що витрати на лікарські засоби, догляд та моніторинг будуть нижчими.

ГРН визнала, що можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливає на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Попри те що ГРН не змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб зробити висновок про те, що використання 9-місячної схеми, ймовірно, матиме переваги через її меншу складність та меншу тривалість. ГРН дійшла висновку, що використання 9-місячної схеми з лінезолідом, ймовірно, підвищить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

ГРН визнала пацієнтів та медичних праівників ключовими зацікавленими сторонами, а такі аспекти критичними щодо прийнятності BPaLM/BPaL: тривалість схеми та потреби в моніторингу безпеки лікарських засобів (що стосуються як необхідних поїздок, втрати доходу та загального порушення життя пацієнтів, так і робочого навантаження для системи охорони здоров'я) та необхідність проведення ТМЧ. ГРН дійшла висновку, що 9-місячна схема лікування з лінезолідом, ймовірно, буде прийнятною для основних зацікавлених сторін.

Співвідношення бажаних і небажаних наслідків не було ні на користь використання 9-місячної, ні на користь тривалішої 18-місячної схеми в цій групі пацієнтів. Зокрема, ГРН вважає, що між двома варіантами існує чудовий баланс із погляду користі та ризику, який є невизначеними, враховуючи загальну дуже низьку вірогідність доказів. ГРН дійшла висновку, що, хоча баланс ефектів не на користь схеми втручання або схеми порівняння, кілька інших критеріїв х критеріїв у таблицях доказів для прийняття рішень (наприклад, ресурси, прийнятність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я та здійсненність) були на користь 9-місячної схеми.

Загалом, група дійшла висновку, що будь-яка схема може бути використана у відповідній групі пацієнтів, представленій в аналізі; вони відзначили обмеженішу відповідність критеріям пацієнтів для 9-місячної схеми та визнали, що застосування триваліших, індивідуальних схем є гнучкішим і значно ширшим підходом, що включає багато груп пацієнтів, які не відповідають критеріям застосування коротшої схеми. Ці міркування також вплинули на погодження ГРН щодо того, що рекомендація є умовною.

Міркування щодо підгруп

Ґрунтуючись на даних досліджень та досвіді експертів, ГРН визначила підгрупи людей, на яких ця рекомендація може вплинути інакше, ніж на більшість; ці підгрупи включали людей, які живуть з ВІЛ, дітей, вагітних жінок, жінок, що годують груддю, хворих на позалегеневий ТБ і пацієнтів із запущеною ТБ-хворобою. Було розглянуто нещодавню нову рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей

з МЛС/Риф-ТБ у віці до 6 років *(27)*. ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче.

Люди, які живуть з ВІЛ

Оцінені дані відповідали умовам із високою поширеністю ВІЛ; особливе значення мало те, що більшість людей, які живуть з ВІЛ (>90%), які почали 9-місячні схеми лікування, отримували АРТ. З огляду на результати лікування, описані в аналізі, не було підстав вважати, що схема лікування вплине на людей, які живуть з ВІЛ, по-іншому. Необхідно враховувати значні клінічні взаємодії, які можуть збільшити вплив бедаквіліну або інших препаратів з потенціалом кардіотоксичності при їх спільному застосуванні з антиретровірусними препаратами. Однак, оскільки оцінені дані не включали інформацію про зміни в схемі в результаті управління побічними реакціями на лікарські засоби або ускладнень при взаємодії лікарських засобів, ГРН повторила, що варто звернути увагу на будь-які можливі взаємодії лікарських засобів або лікарську токсичність, які, можливо, не були охоплені. Наприклад, концентрація бедаквіліну може бути знижена за допомогою ефавіренцу (їх не потрібно одночасно застосовувати) або підвищена за допомогою посилених інгібіторів протеази (що призводить до необхідності більшої пильності в моніторингу медикаментозних ефектів на QT) *(61-63)*. Нейропатія, підвищення активності печінкових ферментів та побічні реакції з боку ЦНС можуть бути пов'язані з прийомом препаратів для лікування ВІЛ або туберкульозу або їхньою взаємодією *(64).*

Діти та підлітки

Набори даних включали лише невелику кількість людей віком до 15 років (*n*=69), що не дозволяло провести надійне порівняння як у наборах даних з ПАР (*n*=69 та *n*=7), так і в ІДП 2021 року (*n*=7). Однак аналіз у підгрупі віком до 15 років показав відносне збільшення успіху лікування на 42% (cВР=1,42, 95% ДІ: від 0,7 до 2,89) в підпитанні PICO 1.1 і відносне зменшення на 5% (ВР=0,95, 95% ДІ: від 0,78 до 1,15) в підпитанні PICO 1.2. Хоча невелика кількість учасників була віком від 10 до 15 років (19/50, 38% у групі втручання та 75/162, 46% у групі порівняння), екстраполяція результатів на дітей була визнана розумною з погляду ефективності, оскільки компоненти схеми безпечно застосовувалися у дітей на підставі інших наявних даних про застосування лінезоліду в дітей. Цю екстраполяцію вважали застосовною до дітей усіх вікових груп з урахуванням рекомендації щодо застосування бедаквіліну в дітей віком до 6 років, наведеної в рекомендації 2.4 (*27*).

Вагітні та жінки, які годують грудьми

У проаналізованих дослідженнях вагітних жінок не було, а дані про підгрупи були недоступні. Етіонамід зазвичай протипоказаний при вагітності (оскільки дослідження репродуктивної функції у тварин показали несприятливий вплив на плід і немає належних і добре контрольованих досліджень на людині); це основна причина, через яку 9-місячна схема не рекомендувалася для цієї підгрупи в минулому. Є досвід застосування лінезоліду під час вагітності *(65, 66)*. Тому для вагітних жінок і жінок, що годують груддю, рекомендується використовувати схему з лінезолідом замість етіонаміду.

Позалегеневий ТБ

У дослідження була включена підгрупа людей з позалегеневим ТБ (81 для схеми, що містить лінезолід, та 23 для схеми, що містить етіонамід). Зважаючи на відсутність даних про опосередковані показники тяжкості або поширеність захворювання, використання цієї схеми в пацієнтів з важкими формами позалегеневого ТБ не рекомендується.

Рекомендації щодо впровадження

Тестування медикаментозної чутливості

ТМЧ до бедаквіліну та лінезоліду є важливим міркуванням при впровадженні, яке необхідно покращити в багатьох країнах, враховуючи ширше використання цих препаратів у всіх схемах лікування МЛС/Риф-ТБ та можливе подальше включення нових препаратів до схем лікування МЛС-ТБ. Впровадження цих рекомендацій повинно супроводжуватися постійними зусиллями щодо розширення доступу до ТМЧ для всіх лікарських засобів, для яких зараз доступні надійні методи, а також для розробки та впровадження методів ТМЧ для нових лікарських засобів.

Доступ до рекомендованого ВООЗ експрес ТМЧ має важливе значення, особливо для виявлення стійкості до рифампіцину та фторхінолонів, до початку 9-місячних схем. ТМЧ на вихідному рівні підтвердить придатність до різних варіантів схеми; отже, створення та зміцнення послуг з ТМЧ є важливим міркуванням щодо впровадження. Методи ТМЧ для виявлення резистентності до бедаквіліну та лінезоліду були розроблені на доступних фенотипічних платформах і повинні застосовуватись у всіх умовах, де використовуються ці лікарські засоби. Резистентність до інших протитуберкульозних препаратів потрібно контролювати відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Одним із критеріїв невключення для всіх коротших схем у наборах даних з ПАР були мутації як у промоторній ділянці гена *inh*A, так і в ділянці гена *kat*G, підтверджені за допомогою аналізу методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами (LPA). Це означає, що пацієнти були включені тільки з мутаціями гена *inh*A або тільки з мутаціями гена *kat*G. LPA (MTBDRplus) і картридж Xpert MTB/XDR першого ряду можуть визначати мутації в промоторній ділянці гена *inh*A або гена *kat*G; обидві мутації надають стійкості до ізоніазиду, причому рівень стійкості є низьким, коли присутні тільки мутації *inh*A, або високим рівнем, коли присутні тільки мутації гена *kat*G або мутації промотора *inh*A і *kat*G гена в поєднанні. Мутації промоторних ділянок гена *inh*A також асоціюються зі стійкістю до етіонаміду та протіонаміду. Наявність мутацій як в промоторній ділянці гена *inhA*, так і в гені *katG* означає, що ізоніазид у високій дозі та тіоаміди не є ефективними, і тому 9-місячна схема не повинна застосовуватися. За відсутності інформації про форми мутацій для окремого пацієнта, рішення може бути прийнято завдяки інформації про частоту одночасного виникнення обидвох мутацій, отриманій в результаті нагляду за лікарською стійкістю *(50)*. Фенотипічне ТМЧ для деяких лікарських засобів, що входять до схеми (тобто етамбутолу та етіонаміду), не вважається надійним та відтворюваним; тому його потрібно використовувати обережно, щоб повідомити про використання цієї схеми.[36]

Зараз в усьому світі здійснення ТМЧ для бедаквіліну є обмеженим; однак лабораторний потенціал має бути посилений у цій галузі, оскільки нові лікарські засоби та схеми починають застосовуватися ширше. Національні та референс-лабораторії повинні мати відповідні реактиви для проведення ТМЧ, а також дані про розподіл МІК усіх ліній *M. tuberculosis*, які циркулюють у всьому світі. Наднаціональна мережа ВООЗ з референс-лабораторій з ТБ доступна для підтримки національних референс-лабораторій з ТБ у проведенні ТМЧ гарантованої якості. Технічна консультація ВООЗ у 2017 році встановила критичні концентрації для тесту на чутливість до фторхінолонів, бедаквіліну, деламаніду, клофазиміну та лінезоліду *(52)*.

Підбір фторхінолонів

При виборі фторхінолонів можуть враховуватися дані з ПАР, наявні для огляду – 83% пацієнтів, проаналізованих з використанням набору даних 2017 року, отримували левофлоксацин, а решта отримували моксифлоксацин у стандартній дозі (400 мг на добу). І левофлоксацин, і моксифлоксацин показали подібну ефективність для лікування ЛС-ТБ. Вибір між левофлоксацином і моксифлоксацином визначали з урахуванням потенційного ризику кумулятивної кардіотоксичності. Левофлоксацину часто надають перевагу через дещо вищий потенціал моксифлоксацину щодо спричинення кардіотоксичності. Тому незалежно від вибору фторхінолону

[36] Див. список мутацій, що спричиняють стійкість, з високим ступенем вірогідності в настанові ВООЗ з використання технологій секвенування наступного покоління (2018) *(67)*.

НТП мають забезпечувати активний моніторинг безпеки застосування протитуберкульозних лікарських засобів і належне реагування на виявлені проблеми в усіх пацієнтів, які отримують лікування з приводу ЛС-ТБ (*68*, *69*).

Оцінка ТБ

Для визначення можливих варіантів схем лікування важливо знати ступінь поширеності ураження легень при ТБ, а також результати ТМЧ та інші чинники, згадані вище. У цьому документі поширене ураження легень при ТБ визначається як наявність двобічного кавернозного ураження або значного пошкодження паренхіми легень за даними рентгенографії органів грудної клітки. У дітей віком до 15 років тяжкий перебіг легеневого ТБ зазвичай визначають за наявністю каверн або двобічного ураження легень за даними рентгенографії органів грудної клітки. Це підкреслює важливість РОГК як частини діагностичного та клінічного лікування пацієнтів.

Тривалість схеми

Схема включає інтенсивну фазу тривалістю 4 місяці, яка може бути продовжена до 6 місяців, якщо до кінця четвертого місяця лікування не спостерігається бактеріологічної конверсії, та фазу продовження тривалістю 5 місяців; отже, у разі продовження схеми можуть тривати 11 місяців. У розглянутому наборі даних тривалість прийому бедаквіліну та лінезоліду була обмежена 6 та 2 місяцями, відповідно.

Пацієнт-орієнтований підхід

Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування.

Рекомендації B2.2 та B2.3 Модифікована 9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ

№	Рекомендація
B2.2	ВООЗ рекомендує застосування 9-місячних повністю пероральних схем лікування (BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ) замість нині рекомендованих довших схем лікування (>18 місяців) для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключено стійкість до фторхінолонів. Серед цих схем пропонується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ замість BDLLfxZ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B2.3	ВООЗ пропонує не використовувати 9-місячні схеми DCLLfxZ або DCMZ у порівнянні з нині рекомендованими тривалішими (>18 місяців) схемами у пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБ, чутливим до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

- Рекомендовані модифіковані 9-місячні повністю пероральні схеми включають бедаквілін, лінезолід і піразинамід у різних комбінаціях з левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазиміном та деламанідом.
- Ця рекомендація стосується:
  - людей з МЛС/Риф-ТБ та тих, у кого виключено стійкість до фторхінолонів.
  - осіб із підтвердженим легеневим ТБ, включаючи дітей, підлітків, людей, які живуть з ВІЛ, вагітних і жінок. які годують грудьми;
  - осіб із запущеним легеневим ТБ та всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобового ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганним ураження.
  - людей з МЛС/Риф-ТБ та менш ніж 1-місячним попереднім застосуванням будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (крім піразинаміду та фторхінолонів). У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати одну з цих схем, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.

- дітей і підлітків, які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Обґрунтування

Обґрунтування цих рекомендацій ґрунтується на доказових даних і міркуваннях, докладно викладених у наведених нижче підрозділах. Ці 9-місячні схеми (BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ) можуть застосовуватися у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ (у яких виключена стійкість до FQ), яким не може бути запропонована одна з 6-місячних схем. Цим схемам лікування надають перевагу перед тривалішими схемами (понад 18 місяців). За результатами оцінювання за кількома критеріями ГРН (2024) також визначила відносну пріоритетність трьох модифікованих 9-місячних схем лікування.

Було проаналізовано доказові дані дослідження endTB (NCT02754765) (*70*) щодо всіх п'яти схем лікування. Результати учасників п'яти груп, які отримували модифіковані 9-місячні схеми лікування, порівнювали з групою порівняння, в якій більшість учасників отримували триваліші схеми. Усі п'ять експериментальних схем лікування тривали 9 місяців. Три з них включали бедаквілін (протягом усього періоду лікування), хінолон (моксифлоксацин або левофлоксацин), лінезолід, піразинамід і деламанід або клофазимін, або ж п'ятий препарат був відсутній. Дві інші схеми не включали бедаквілін, але включали деламанід, хінолон (моксифлоксацин або левофлоксацин), клофазимін і піразинамід, з лінезолідом як п'ятим препаратом або без нього (див. таблицю 2.13). Оцінка трьох схем, що включали бедаквілін, показала вищий рівень успіху лікування (89%, 88,7% і 85,2% проти 77%), дещо вищий або нижчий рівень невдачі лікування або рецидиву (3,4%, 6,1% і 1,6% проти 2,5%), нижчий рівень смертності (1,7%, 0,9% і 2,5% проти 3,4%), нижчий рівень ВПС (5,9%, 4,3% і 10,7% проти 16,8%) і подібний рівень посилення лікарської стійкості (0,0%, 1,6% і 0,0% проти 0%), ніж у порівнянні зі схемою порівняння. Дві схеми без бедаквіліну показали різні рівні успіху лікування (76,3% і 84,6% проти 77%), невдач або рецидивів (11% і 8,7% проти 2,5%), смертей (2,5% і 2,9% проти 3,4%) і ВПС (10,2% і
3,8% проти 16,8%), а також вищий рівень посилення лікарської стійкості (4,0% і 6,7% проти 0%).

На основі огляду цих п'яти оцінок було вирішено, що три бедаквілінвмісні схеми (BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ) можуть бути запропоновані для використання замість нині рекомендованих триваліших (>18 місяців) схем у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких була виключена стійкість до FQ. Додаткова оцінка численних факторів (включаючи потреби в ресурсах, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та доступ до деламаніду) призвела до висновку, що BLMZ є кращою схемою, ніж BLLfxCZ, і що BLLfxCZ є кращою схемою, ніж BDLLfxZ, оскільки чистий вплив на здоров'я виявився найсприятливішим для схеми BLMZ, за якою слідує схема BLLfxCZ. У дослідженні endTB були залучені пацієнти з важливими супутніми захворюваннями та пацієнти із запущеною формою ТБ (див. Таблицю 2.15), тому, на відміну від рекомендації щодо 9-місячної цілковито пероральної схеми лікування, ця рекомендація може бути поширена і на ці групи пацієнтів.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних, зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти, визначеність доказових даних, а також доказові дані, розглянуті у ході розроблення рекомендації. Додаткові відомості про доказові дані наявні у додатках, які містять зведені таблиці доказових даних GRADE та таблиці EtD GRADE (додаток 5).

Запитання PICO

Рекомендації у цьому розділі є результатом оцінювання запитань PICO, наведених нижче.

Запитання PICO 2-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.): *Чи потрібно застосовувати будь-які 9-місячні схеми лікування з дослідження endTB у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ) замість нині рекомендованих тривалiших схем лікування?*

У зв'язку з різними випробуваними втручаннями, запитання PICO 2 було розділено на кілька підпитань, як показано в Таблиці 2.12.

*Підпитання PICO 2.1-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.): Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду **(9BLMZ)**, порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?*

*Підпитання PICO 2.2-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.): Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду **(9BLLfxCZ**), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?*

*Підпитання PICO 2.13-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024 р.): Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду **(9BDLLfxZ)**, порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?*

*Підпитання PICO 2.4-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024) Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду **(9DCLLfxZ)**, порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?*

*Підпитання PICO 2.5-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024) Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазиміну, моксифлоксацину та піразинаміду **(9DCMZ)**, порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?*

Таблиця 2,12. Підпитання PICO до запитання PICO 2

Підпитання PICO	PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Напрямок рекомендацій
2.1	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (9BLMZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9BLMZ	Нині рекомендовані ВООЗ схеми	Умовна рекомендація за втручання
2.2	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BLLfxCZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9BLLfxCZ	Нині рекомендовані ВООЗ схеми	Умовна рекомендація за втручання
2.3	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BDLLfxZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9BDLLfxZ	Нині рекомендовані ВООЗ схеми	Умовна рекомендація за втручання
2.4	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням деламаніду, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9DCLLfxZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9DCLLfxZ	Нині рекомендовані ВООЗ схеми	Умовна рекомендація проти втручання
2.5	Чи потрібно застосовувати 9-місячну схему лікування з використанням деламаніду, клофазиміну, моксифлоксацину та піразинаміду (9DCMZ) порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до FQ)?	МЛС/Риф-ТБ	9DCMZ	Нині рекомендовані ВООЗ схеми	Умовна рекомендація проти втручання

FQ: фторхінолони; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; Риф-ТБ: рифампіцин-резистентний туберкульоз; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Розглянуті дані та дослідження

Ця група запитань PICO була розглянута під час засідання ГРН, скликаного ВООЗ у червні 2024 року, з використанням доказових даних, отриманих у ході дослідження endTB *(70).* Дослідження endTB – це РКВ, яке проводили організації «Partners In Health» (PIH), «Лікарі без кордонів» (MSF) та «Interactive Research and Development» (IRD); його метою було підвищити ефективність та безпеку лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, чутливим до FQ.

Дослідження endTB

Дослідження endTB – це рандомізоване багатоцентрове, контрольоване, відкрите клінічне дослідження фази 3, адаптоване до баєсівської відповіді, паралельне, з відкритою етикеткою, що проводилося в декількох країнах. Учасники були рандомізовані в контрольну групу, яка застосовувала триваліші (18-місячні) схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, або в одну з п'яти 39-тижневих багатокомпонентних схем лікування, що включали нещодавно схвалені та перепрофільовані препарати. Тривалість подальшого спостереження в усіх групах становила від мінімум 73 тижнів до максимум 104 тижнів після рандомізації.

Основна мета дослідження endTB полягала в оцінці того, чи не є ефективність кожної експериментальної схеми лікування нижчою за ефективність контрольної. Клінічне випробування endTB розпочалося у 2017 році, в ньому взяли участь 754 учасники, які пройшли рандомізацію та перебували під подальшим спостереженням протягом 7 років у 12 дослідницьких центрах у семи країнах: Грузії, Індії, Казахстані, Лесото, Пакистані, Перу, ПАР та Індії.

До участі в дослідженні були допущені учасники віком від 15 років з підозрою або підтвердженим ТБ легень, стійким до рифампіцину та чутливим до FQ. До дослідження були включені учасники, які живуть з ВІЛ (незалежно від кількості CD4), цукровим діабетом (незалежно від рівня A1c), розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, та різним ступенем тяжкості ТБ. Усі досліджувані групи були подібними за розміром (від 107 до 122 осіб), і для аналізу було обрано 699 учасників із модифікованої вибірки всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначеним лікуванням (mITT) (див. Таблицю 2.14).

Усі п'ять експериментальних схем були тривалістю 9 місяців (тобто 39 тижнів). Три з цих схем включали бедаквілін протягом усього періоду лікування (400 мг один раз на добу протягом перших 2 тижнів лікування, потім по 200 мг 3 рази на тиждень), хінолон (моксифлоксацин або левофлоксацин), лінезолід, піразинамід, а також деламанід (100 мг на добу) або клофазимін, або без п'ятого препарату. Дві інші схеми не включали бедаквілін, але включали деламанід, хінолон (моксифлоксацин або левофлоксацин), клофазимін і піразинамід, з лінезолідом як п'ятим препаратом або без нього (див. таблицю 2.13). Усі пацієнти, які отримували лінезолід, починали лікування з 600 мг на добу, але пізніше були рандомізовані на зменшення дози (300 мг на добу або 600 мг 3 рази на тиждень) через 16 тижнів або раніше у разі виникнення дозолімітуючої токсичності.

Таблиця 2.13. Схеми в дослідженні endTB

Схеми	Бедаквілін	Деламанід	Лінезолід	Хінолон	Клофазимін	Піразинамід
endTB 1	**B**		**L**	**M**		**Z**
endTB 2	**B**		**L**	**Lfx**	**C**	**Z**
endTB 3	**B**	**D**	**L**	**Lfx**		**Z**
endTB 4		**D**	**L**	**Lfx**	**C**	**Z**
endTB 5		**D**		**M**	**C**	**Z**
Контроль	Триваліший (18-місячний) контроль за стандартом лікування, складений відповідно до рекомендацій ВООЗ.					

Lfx – левофлоксацин; fx – моксифлоксацин; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Описовий аналіз

Було проведено описовий аналіз вихідних характеристик учасників дослідження. Характеристики включали демографічні дані, статус вагітності та лабораторні параметри, такі як ВІЛ-статус, кількість клітин CD4 (якщо застосовується), результати тестів медикаментозної чутливості та діагностичних обстежень, лікування ТБ, отримане до рандомізації, ПР та схеми лікування, а також результати на кінець лікування та на кінець подальшого спостереження.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз базувався на визначеннях результатів ВООЗ, наведених у додатку 2.

Дослідження endTB передбачало подальше спостереження протягом щонайменше 73 тижнів, але більшість учасників спостерігалися до кінця контрольної схеми та 104 тижнів після рандомізації. Результат був призначений для кінцевих точок через 73 та 104 тижні. Для огляду ВООЗ в аналізі ефективності використовувалася кінцева точка через 104 тижні (див. Таблицю 2.14). Дослідницька група провела аналіз і представила його експертам ВООЗ.

Визначення результатів в дослідженні endTB ТБ були подібні до визначень ВООЗ, за винятком ВПС. Пацієнти, які спочатку були класифіковані як ВПС на основі протоколу endTB та планів статистичного аналізу (і, таким чином, отримали несприятливий результат), були перекласифіковані як «стійкий успіх лікування», якщо були дотримані всі наведені нижче умови:

- учасник завершив лікування;
- учасник отримав несприятливий результат через 104 тижні на основі протоколу endTB виключно через пропущені візити, ВПС або відкликання згоди; та
- учасник мав щонайменше один негативний результат посіву, і не отримав жодного позитивного результату після завершення лікування.

Таблиця 2,14. Перехресна табуляція результатів endTB та ВООЗ на 104-му тижні – популяція mITT

Результати endTB через 104 тижні	Результати ВООЗ через 104 тижні				
	Стійкий успіх лікування	Нестійкий успіх лікування			
		Невдача лікування або рецидив	Смерть	ВПС	Всього
Сприятливі	574	0	0	0	574
Несприятливі	7	41	16	61	125
Смерть	0	0	16	0	16
Позитивний результат посіву	0	25	0	0	25
Погана еволюція	0	0	0	0	0
Рецидив	0	4	0	0	4
ПР[a]	0	12	0	0	12
Низька прихильність до лікування[a]	0	0	0	17	17
Відкликання згоди	0	0	0	17	17
ВПС	4	0	0	17	21
Інше[b]	3	0	0	10	13
Всього	581	41	16	61	699

ПР: побічна реакція; ВПС: втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження; mITT: модифікований аналіз за принципом призначеного лікування; W104: 104-й тиждень; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

[a] Лікування припинено з певних причин

[b] Неможливо оцінити після завершення лікування (6), рішення дослідника (4), вагітність або годування груддю (2), вживання заборонених супутніх препаратів (1)

Доказові дані щодо нових схем для інформування запитань PICO були отримані внаслідок одного дослідження. Дані пацієнтів у відповідних групах цього дослідження використовувалися в кожному з порівнянь, що призвело до формування висновків та остаточних рекомендацій щодо використання схем BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ.

Таблиця 2,15. Короткий виклад основних критеріїв включення та невключення: дослідження endTB

	endTB
Критерії включення	• Мали задокументований туберкульоз легень, спричинений штамами *M. tuberculosis*, стійкими до рифампіну (RIF) та чутливими до FQ, діагностований за допомогою валідованого швидкого молекулярного тесту. • Вік ≥15 років. • Бажання використовувати засоби контрацепції: жінки в передменопаузі або жінки, у яких остання менструація була протягом попереднього року, які не були стерилізовані, повинні погодитися використовувати засоби контрацепції, якщо їхній партнер не пройшов вазектомію; чоловіки, які не пройшли вазектомію, повинні погодитися використовувати презервативи.

Критерії невключення	• Відомо, що жінка вагітна або не бажає чи не може припинити грудне вигодовування немовляти. • Протягом останніх 5 років отримували бедаквілін, деламанід, лінезолід або клофазимін (прийом препарату протягом 30 днів або більше), або мають доведену чи ймовірну стійкість до цих препаратів. • Отримували препарати другого ряду протягом 15 днів або більше до дати скринінгового візиту під час поточного епізоду лікування МЛС/Риф-ТБ. • Мали одне або більше з таких порушень: — гемоглобін ≤7,9 г/дл; — нескориговані порушення електролітного балансу; — загальний рівень кальцію <7,0 мг/дл (1,75 ммоль/л); — рівень калію <3,0 мЕкв/л (3,0 ммоль/л) або ≥6,0 мЕкв/л (6,0 ммоль/л); — рівень магнію <0,9 мЕкв/л (0,45 ммоль/л); — рівень креатиніну в сироватці крові >3 × верхня межа норми (ВМН); — рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) або аланінамінотрансферази (АЛТ) ≥3 × ВМН; або — загального білірубіну ≥3 × ВМН. • Якщо не вказано інше, результат 4 класу за шкалою тяжкості MSF за будь-яким із скринінгових лабораторних аналізів. • Має визначені фактори серцевого ризику з інтервалом QTcF ≥450 мс.

FQ: фторхінолони; *M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis*; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; MSF: Лікарі без кордонів (Médecins Sans Frontières); QTcF: скоригований за формулою Фредеріція інтервал QT; ТБ: туберкульоз.

Пороги прийняття рішень

На відміну від попередніх рекомендацій, було використано новий метод визначення величини впливу на здоров'я. Підхід тріангуляції було використано для розробки порогів прийняття рішень (ППР) щодо конкретного результату для оцінки величини впливу для таких наслідків для здоров'я: смерть, стійкий успіх лікування, невдача лікування або рецидив, ВПС, ПР та посилення лікарської стійкості. Члени ГРН визначили ці результати критично важливими або важливими для прийняття рішень на основі опитування щодо визначення пріоритетів з використанням підходу GRADE. Опитування включало дескриптори результатів для здоров'я, які були попередньо розроблені для кожного з них, щоб полегшити розуміння результатів членами ГРН під час прийняття рішень.

Спочатку ГРН проаналізувала судження щодо величини впливу на здоров'я, зроблені іншими ГРН для Назад настанов ВООЗ щодо МЛС-ТБ *(3, 14)*, щоб визначити приблизні діапазони величини впливу, які група вважала тривіальними, малими, помірними або великими. Потім члени групи визначили систематичний огляд, який би допоміг обґрунтувати запропоновані значення корисності для здоров'я для стану здоров'я, пов'язаного з наявністю ЛС-ТБ та успіхом лікування (близько 0,5) й успіхом лікування (близько 0,9) *(36)*. Для інших результатів (невдача лікування, ВПС, посилення лікарської стійкості та ПР) було використано значення корисності для здоров'я 0,5, враховуючи, що вони будуть подібними до стану здоров'я при ЛС-ТБ, а також для узгодження з попередніми оцінками, зробленими в інших настановах з питань ТБ.

Потім група використала емпіричні дані дослідження GRADE THRESHOLD *(37)* для розрахунку запропонованих порогових значень абсолютного ефекту для результатів для здоров'я, скоригованих на корисність. Розраховані порогові значення були такими *(38)*:

- смерть (корисність для здоров'я: 0):
  - незначний ефект або відсутність ефекту: На ≤14 менше або більше смертей на 1000 осіб;
  - малий ефект: На 15-32 менше або більше смертей на 1000 осіб;
  - помірний ефект: На 33-63 менше або більше смертей на 1000 осіб;
  - великий ефект: На ≥64 менше або більше смертей на 1000 осіб;

- стійкий успіх лікування (корисність для здоров'я: 0,9):
  - незначний ефект або відсутність ефекту: На ≤15 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
  - малий ефект: На 16-35 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
  - помірний ефект: На 36-68 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
  - великий ефект: На ≥69 менше або більше випадків успіху лікування на 1000 осіб;
- невдача лікування або рецидив, ВПС, ПР та посилення (набуття) лікарської стійкості (усі – з корисністю для здоров'я 0,5):
  - незначний ефект або відсутність ефекту: На ≤30 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб;
  - малий ефект: На 31-59 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб;
  - помірний ефект: На 60-119 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб; і
  - великий ефект: На ≥120 менше або більше невдач або рецидивів на 1000 осіб.

Ці запропоновані порогові значення (які, за припущенням, будуть спостерігатися протягом усього періоду подальшого спостереження в дослідженнях) загалом відповідали судженням, викладеним у попередніх настановах ВООЗ щодо МЛС-ТБ *(3)*.

По-третє, в межах підготовки до засідання ГРН, на якому мали бути сформульовані рекомендації, було проведено онлайн-опитування серед членів групи з метою отримання їхніх відгуків щодо запропонованих ППР. В опитуванні учасників просили погодитися із запропонованими пороговими значеннями або не погодитися і запропонувати альтернативні порогові значення на основі їхнього експертного досвіду. Узгоджені порогові значення були ще раз переглянуті на початку засідання ГРН, і група вирішила використовувати ці порогові значення для обґрунтування своїх суджень про величину впливу на здоров'я в рамках системи EtD GRADE. Для візуального представлення абсолютних ефектів і 95% довірчих ДІ, отриманих на основі наукових даних відповідного дослідження, були створені рисунки, що відображають ППР для кожного результату для здоров'я, щоб полегшити обговорення і прийняття рішень ГРН щодо того, чи були ефекти для здоров'я незначними, малими, помірними або великими, а також для оцінки рівня неточності оцінок (Рис. 2.1–2.5). Ті ж самі порогові значення були використані для обґрунтування суджень групи щодо неточності, відповідно до рекомендацій GRADE щодо прийняття рішень *(39)*.

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Підпитання PICO 2.1–2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024): Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду (9BLMZ), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами в пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему BLMZ (*n*=118 – смерть, невдача, рецидив та ВПС; *n*=126 – ПР та *n*=127 – посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ (*n*=119 – смерть, невдача, рецидив та ВПС; *n*=126 – ПР та *n*=130 – посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень смертності: 1,7% проти 3,4%; РР= на 17 менше на 1000 (95% ДІ: від на 57 менше до на 23 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 5,9% проти 16,8%; РР=на 109 менше на 1000 (95% ДІ: від на 188 менше до на 29 менше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією ПР 3 – 5 ступеня: 55,6% проти 65,1%; РР= на 95 менше на 1000 (95% ДІ: від на 216 менше до на 25 більше на 1000);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 15,9% проти 19,0%; РР= на 32 менше на 1000 (95% ДІ: від на 125 менше до на 62 більше на 1000);
- подібні рівні посилення стійкості: 0,0% порівняно з 0,0%; РР=на 0 менше на 1000 (95% ДІ: від на 29 менше до на 29 більше на 1000); та
- вищий рівень невдач або рецидивів: 3,4% проти 2,5%; РР=на 9 більше на 1000 (95% ДІ: від на 34 менше до на 52 більше на 1000).

ГРН оцінила переваги схеми BLMZ як помірні, а побічні ефекти – як незначні порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування. Вірогідність доказів була оцінена як загалом дуже низька, ймовірно, без істотної невизначеності в оцінках, які люди надають

результатам. Таким чином, ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, свідчить на користь застосування схеми BLMZ.

Висновок

Схема BLMZ (складається з бедаквіліну, лінезоліду, моксифлоксацину та піразинаміду) пропонується замість нині рекомендованих триваліших схем у пацієнтів з чутливим до FQ Риф-ТБ.

Підпитання PICO 2.2–2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024): Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BLLfxCZ), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему BLLfxCZ (*n*=115 – смерть, невдача, рецидив та ВПС; *n*=122 – ПР та *n*=124 – посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ (n=119 – смерть, невдача, рецидив та ВПС; *n*=126 – ПР та *n*=130 – посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень смертності: 0,9% проти 3,4%; РР= на 25 менше на 1000 (95% ДІ: від на 62 менше до на 12 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 4,3% проти 16,8%; РР=на 125 менше на 1000 (95% ДІ: від на 201 менше до на 48 менше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією ПР 3 – 5 ступеня: 59,0% проти 65,1%; РР= на 61 менше на 1000 (95% ДІ: від на 181 менше до на 60 більше на 1000);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 14,8% проти 19,0%; РР= на 43 менше на 1000 (95% ДІ: від на 136 менше до на 50 більше на 1000);
- вищий рівень невдач або рецидивів: 6,1% проти 2,5%; РР=на 36 більше на 1000 (95% ДІ: від на 16 менше до на 123 більше на 1000); та
- вищі рівні посилення стійкості: 1,6% проти 0%; РР=на 16 більше на 1000 (95% ДІ: від на 13 менше до на 56 більше на 1000).

Група ГРН визнала переваги BLLfxCZ помірними, а несприятливі ефекти малими в порівнянні з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами. Вірогідність доказів була оцінена як дуже низька загалом, при цьому, ймовірно, не було суттєвої невизначеності в оцінках, наданих людьми результатам лікування. Таким чином, ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь застосування схеми BLLfxCZ.

Висновок

Схема BLLfxCZ, що складається з бедаквіліну, лінезоліду, левофлоксацину, клофазиміну та піразинаміду, пропонується замість нині рекомендованих триваліших схем у пацієнтів з Риф-ТБ, чутливим до FQ.

Підпитання PICO 2.3–2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024): Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9BDLLfxZ), порівняно з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему BDLLfxZ (*n*=122 – невдача, рецидив, смерть та ВПС; 127 – ПР та *n*=128 – посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ (*n*=119 – невдача, рецидив, смерть та ВПС; *n*=126 – ПР та *n*=130 – посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень невдач або рецидивів: 1,6% проти 2,5%; РР= на 9 менше на 1000 (95% ДІ: від на 45 менше до на 27 більше на 1000);
- нижчий рівень смертності: 2,5% проти 3,4%; РР= на 9 менше на 1000 (95% ДІ: від на 52 менше до на 33 більше на 1000);

- нижчий рівень ВПС: 10,7% проти 16,8%; РР= на 62 менше на 1000 (95% ДІ: від на 148 менше до на 25 більше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією ПР 3 – 5 ступеня: 63,0% проти 65,1%; РР= на 21 менше на 1000 (95% ДІ: від на 139 менше до на 97 більше на 1000);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 15,7% порівняно з 19,0%; РР=на 33 менше на 1000 (95% ДІ: від на 126 менше до на 60 більше на 1000); та
- подібні рівні посилення стійкості: 0,0% проти 0,0%; РР= на 0 менше на 1000 (95% ДІ: від на 29 менше до на 29 більше на 1000).

ГРН оцінила переваги схеми BDLLfxZ як малі, а побічні ефекти – як незначні порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування. Вірогідність доказів була оцінена як дуже низька загалом, при цьому, ймовірно, не було суттєвої невизначеності в оцінках, наданих людьми результатам лікування. Таким чином, ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь застосування схеми BDLLfxZ.

Висновок

Схема BDLLfxZ, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду, пропонується замість нині рекомендованих триваліших схем у пацієнтів з Риф-ТБ, чутливим до FQ.

Підпитання PICO 2.4-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024) Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазиміну, лінезоліду, левофлоксацину та піразинаміду (9DCLLfxZ), порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему DCLLfxZ (*n*=118 – смерть, невдача, рецидив та ВПС; *n*=124 – ПР та *n*=125 – посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ (n=119 – смерть, невдача, рецидив та ВПС; *n*=126 – ПР та *n*=130 – посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень смертності: 2,5% проти 3,4%; РР= на 8 менше на 1000 (95% ДІ: від на 51 менше до на 35 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 10,2% проти 16,8%; РР= на 66 менше на 1000 (95% ДІ: від на 153 менше до на 20 більше на 1000);
- нижчий рівень ПР 3-5 ступенів: 62,9% проти 65,1%; РР=на 22 менше на 1000 (95% ДІ: від 141 менше до 97 більше на 1000 осіб);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 15,3% проти 19,0%; РР= на 37 менше на 1000 (95% ДІ: від на 131 менше до на 56 більше на 1000);
- вищий рівень невдач або рецидивів: 11,0% проти 2,5%; РР=на 85 більше на 1000 (95% ДІ: від на 22 більше до на 148 більше на 1000); та
- вищі рівні посилення стійкості: 4,0% проти 0%; РР=на 40 більше на 1000 (95% ДІ: від на 9 більше до на 87 більше на 1000).

ГРН оцінила переваги схеми DCLLfxZ як малі, а побічні ефекти – як помірні порівняно з рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування. Вірогідність доказів була оцінена як дуже низька загалом, при цьому, ймовірно, не було суттєвої невизначеності в оцінках, наданих людьми результатам лікування. Таким чином, ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, свідчить на користь застосування рекомендованих ВООЗ триваліших схем.

Висновок

ГРН не рекомендувала використовувати схему DCLLfxZ у пацієнтів з чутливим до FQ Риф-ТБ.

Підпитання PICO 2.5-2024 (МЛС/Риф-ТБ, 2024) Чи потрібно використовувати 9-місячну схему, що складається з деламаніду, клофазиміну, моксифлоксацину та піразинаміду (9DCMZ), порівняно з нині рекомендованими тривалішими схемами ВООЗ у пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів)?

Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, які отримували схему DCMZ (*n*=107 – смерть, невдача, рецидив та ВПС; n=120 – ПР та посилення лікарської стійкості), порівняно з пацієнтами, які отримували нині рекомендовані триваліші схеми ВООЗ (*n*=119 – смерть, невдача, рецидив та ВПС; *n*=126 – ПР та *n*=130 – посилення лікарської стійкості), мали:

- нижчий рівень смертності: 2,8% проти 3,4%; РР= на 5 менше на 1000 (95% ДІ: від на 50 менше до на 41 більше на 1000);
- нижчий рівень ВПС: 3,7% проти 16,8%; РР=на 131 менше на 1000 (95% ДІ: від на 207 менше до на 54 менше на 1000);
- нижчі рівні людей з принаймні однією ПР 3 – 5 ступеня: 60,0% проти 65,1%; РР= на 51 менше на 1000 (95% ДІ: від на 172 менше до на 70 більше на 1000);
- нижчий рівень людей з принаймні однією серйозною ПР: 17,5% проти 19,0%; РР= на 15 менше на 1000 (95% ДІ: від на 112 менше до на 81 більше на 1000);
- вищий рівень невдач або рецидивів: 11,2% проти 2,5%; РР=на 87 більше на 1000 (95% ДІ: від на 21 більше до на 153 більше на 1000); та
- вищі рівні посилення стійкості: 6,7% проти 0%; РР=на 67 більше на 1000 (95% ДІ: від на 32 більше до на 119 більше на 1000).

ГРН оцінила переваги схеми DCMZ як помірні, а побічні ефекти – як помірні порівняно з – рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування. Вірогідність доказів була оцінена як дуже низька загалом, при цьому, ймовірно, не було суттєвої невизначеності в оцінках, наданих людьми результатам лікування. У категорії помірних ефектів побічні ефекти вважалися вагомішими і з ними пов'язувалася більша вірогідність – зокрема, посилення лікарської стійкості. Дані дослідження свідчать, що лікарська стійкість включає в себе втрату чутливості до FQ майже у всіх пацієнтів з невдачею лікування. Таким чином, ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів для здоров'я, ймовірно, свідчить на користь застосування рекомендованих ВООЗ триваліших схем.

Висновок

ГРН не рекомендувала використовувати схему DCMZ у пацієнтів з чутливим до FQ Риф-ТБ.

Резюме інших доказових даних

Додаткові дані, розглянуті ГРН, що стосуються цих запитань PICO.

Необхідні ресурси та економічна ефективність

Додатковими даними, які були розглянуті ГРН щодо цих запитань PICO, були оцінки цін на схеми лікування, надані GDF на основі останніх цін на препарати, включених до онлайн-каталогу GDF *(55)*, як показано в таблиці 2.16.

Таблиця 2.16. Орієнтовна вартість схем лікування[a]

	Схема лікування	Орієнтовна вартість схеми лікування (у дол. США)
Схеми в дослідженні endTB	BLMZ	205
	BLLfxCZ	324
	BDLLfxZ	1748
Рекомендовані ВООЗ схеми	Триваліші схеми (18B_6LfxLC)	475

BDLLfxZ: бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і піразинамід; BLLfxCZ: бедаквілін, лінезолід, левофлоксацин, клофазимін і піразинамід; BLMZ: бедаквілін, лінезолід, моксифлоксацин і піразинамід; GDF: Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

[a] Ціни наведено за даними онлайн-каталогу GDF станом на 13 лютого 2026 року. *(55)*.

Як показано в таблиці 2.17, ГРН також розглянула наведений нижче приклад витрат у конкретній країні (як витрат пацієнта, так і витрат системи охорони здоров'я за 9-місячний період (за винятком витрат на ліки) на основі модельного аналізу, проведеного Ryckman et al. 2024 *(56)*. Витрати можуть варіюватися залежно від складу використовуваної схеми лікування.

Таблиця 2,17. Витрати пацієнта та системи охорони здоров'я

	Витрати за 9 місяці (дол. США)		
Країна	**Пацієнт**	**Система охорони здоров'я**	**Всього**
Індія	1152	261	**1413**
Філіппіни	2322	702	**3024**
ПАР	1026	1926	**2952**

Для всіх трьох рекомендованих схем лікування ціни на препарати були отримані з GDF Партнерства «Покласти край ТБ»; витрати системи охорони здоров'я та пацієнта в трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання *(56)* та екстрапольовані на 9-місячний період часу, щоб врахувати різницю в тривалості лікування. Орієнтовна вартість, отримана на основі аналізу економічного моделювання, не враховує можливу неточність в оцінці витрат; однак вона надає непрямі дані для інших умов, в яких буде застосовуватися схема лікування. Таким чином, ГРН оцінила вірогідність доказів щодо необхідних ресурсів як низьку.

ГРН зазначила, що ціни на схеми BLMZ та BLLfxCZ є нижчими, ніж типові витрати на триваліші (18 місяців) схеми лікування. Крім того, скорочення тривалості лікування з 18 до 9 місяців призведе до економії коштів як для пацієнтів, так і для системи охорони здоров'я. Таким чином, ГРН вважає, що у порівнянні з нині рекомендованими ВООЗ тривалішими схемами лікування, схеми BLMZ та BLLfxCZ забезпечать значну економію коштів. Незважаючи на відсутність доказів економічної ефективності, ГРН обговорила, що, враховуючи помірну чисту користь і значну економію коштів при застосуванні схем BLMZ і BLLfxCZ, рішення про економічну ефективність на користь цих схем є обґрунтованим. Це судження ґрунтується на логічних аргументах про те, що дешевша схема з кращими результатами для здоров'я буде економічно ефективною, хоча точна економія не відома без проведення такого аналізу.

Для схеми BDLLfxZ ГРН зазначила, що економічна доступність, залежить від країни (та наявних ресурсів), відмінностей у системі охорони здоров'я та популяції, для якої буде застосовуватися схема лікування; відповідно, ГРН вважає, що витрати варіюватимуться від помірних до значних.

Ціна деламаніду є одним з основних факторів, що впливають на вартість схеми BDLLfxZ. Цей препарат використовується не за призначенням, а ціни можуть знизитися з розробкою генериків. Було підкреслено, що довша тривалість лікування пов'язана з певними витратами (особливо для пацієнтів та їхніх родин, а також для системи охорони здоров'я) – деякі оцінки були доступні і обговорювалися групою. Врахування цих витрат разом з цінами на препарати може зменшити деякі з підвищених витрат для системи охорони здоров'я і призвести до економії коштів з точки зору пацієнта. Однак країни, які прагнуть впровадити певну схему лікування, зазвичай зосереджуються на вартості препаратів. Доказів економічної ефективності схеми BDLLfxZ не було отримано.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та здійсненність

ГРН визнала, що тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливають на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Попри те що ГРН не змогла знайти відповідні дані досліджень, ГРН використала свій колективний досвід, щоб зробити висновок про те, що використання схем BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ, ймовірно, матиме переваги, через її меншу складність та меншу тривалість. У випадку схем BLMZ та BLLfxCZ ГРН також підкреслила можливий позитивний ефект від загальної нижчої вартості. Отже, група дійшла висновку, що використання схем BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Розглядаючи прийнятність схем, ГРН визнала пацієнтів та медичних працівників ключовими зацікавленими сторонами. ГРН вважає, що тривалість схеми є критично важливою з погляду прийнятності, і тому вирішила, що схеми BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ, ймовірно, будуть прийнятними порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування. Щодо схеми BLLfxCZ, ГРН додатково зазначила, що клофазимін може бути менш прийнятним (наприклад, через знебарвлення шкіри), і відзначила 4% відмов від лікування через застосування клофазиміну в групі втручання в цьому дослідженні. Для схем BLLfxCZ і BDLLfxZ також є один додатковий препарат (загалом 5 препаратів) порівняно зі схемою BLMZ. Щодо схеми BDLLfxZ, ГРН підкреслила, що деламанід вимагає прийому препарату двічі на день у цій схемі, що може вплинути на прийнятність. Незважаючи на це, ГРН вирішила, що схеми BLLfxCZ та BDLLfxZ, ймовірно, будуть прийнятними.

Оцінюючи здійсненність, ГРН підкреслила, що вартість BDLLfxZ (зумовлена деламанідом) може вплинути на здійсненність, зокрема, для керівників медичних програм.

Доказові дані для рекомендацій: міркування

На підставі рішень, ухвалених в ході огляду, та комбінації оцінок, описаних у Додатку 5, ВООЗ пропонує використовувати 9-місячні цілковито пероральні схеми (BLMZ, BLLfxCZ and BDLLfxZ), а не нині рекомендовані триваліші (>18 місяців) схеми, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до фторхінолонів (FQ). Крім того, ВООЗ, рекомендує не використовувати 9-місячні схеми DCLLfxZ або DCMZ порівняно з нині рекомендованими тривалішими (>18 місяців) схемами у пацієнтів з чутливим до FQ МЛС/Риф-ТБ.

Серед уперше рекомендованих схем пропонується використовувати BLMZ замість BLLfxCZ, а BLLfxCZ замість BDLLfxZ. Це ранжування ґрунтується на оцінці всіх доказових даних і суджень, зроблених для окремих підкритеріїв 2.1, 2.2 і 2.3, а також на обговоренні членами експертної групи. Спочатку ГРН було запропоновано винести судження щодо кожного критерію рішення про порівняльне ранжування схем (Таблиця 2.18).

Таблиця 2.18. Множинні порівняння трьох схем лікування ТБ, рекомендованих у дослідженні endTB[a]

	BLMZ	BLLfxCZ	BDLLfxZ
Баланс ефектів	★★★★	★★★	★★★
Необхідні ресурси	★★★★★	★★★★★	★★
Економічна ефективність	★★★★	★★★	★★
Рівність	★★★★	★★★★	★★★
Прийнятність	★★★★	★★★	★★
Придатність	★★★★★	★★★★★	★★★★

BDLLfxZ: бедаквілін, деламанід, лінезолід, левофлоксацин і піразинамід; BLLfxCZ: бедаквілін, лінезолід, левофлоксацин, клофазимін і піразинамід; BLMZ: бедаквілін, лінезолід, моксифлоксацин і піразинамід.

[a] Кількість зірок використовується як міра ранжування з максимальною оцінкою 5.

Після цього ГРН було запропоновано обговорити ранжування трьох схем, враховуючи їхні попередні оцінки та всі наявні доказові дані. Рейтинг обґрунтовано так:

- **Схема BLMZ має перевагу над схемами BLLfxCZ і BDLLfxZ:**
  - BLMZ визнано кращою з огляду на баланс ефектів для здоров'я порівняно з BLLfxCZ та BDLLfxZ.
  - Крім того, схема BLMZ має найнижчу вартість і кількість таблеток, що приймаються, і виявилася бажанішою або еквівалентною за всіма іншими критеріями прийняття рішення.
  - Тому схемі BLMZ була віддано перевагу перед серед цих трьох.
- **Схема BLLfxCZ має перевагу над схемою BDLLfxZ:**
  - BLLfxCZ порівняно з BDLLfxZ має подібний, але дещо кращий баланс ефектів для здоров'я.
  - Крім того, BLLfxCZ має значно нижчу вартість і меншу кількість таблеток, що приймаються, ніж BDLLfxZ.
  - Значно вища вартість BDLLfxZ, за оцінкою, може мати негативний вплив на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність і доцільність.
  - Таким чином, схема BLLfxCZ була визнана бажанішою, ніж схема BDLLfxZ.

Міркування щодо підгруп

Діти та підлітки

Діти та підлітки (віком 0-14 років) не були включені в дослідження endTB; тому аналіз, специфічний для цієї підгрупи був неможливий. Десять учасників віком 15-18 років були включені в експериментальні групи (2 – схема BLMZ, 3 – схема BLLfxCZ і 5 – схема BDLLfxZ). Проте всі препарати в схемах застосовувалися у дітей і мають добре задокументовані профілі безпеки та ефективності, а також достатню кількість ФК/ФД даних. ГРН вирішила, що доцільно екстраполювати дані щодо ефективності у дорослих, отримані в ході дослідження endTB, на дітей та підлітків.

Як і для дорослих, схема BLMZ є бажанішою модифікованою 9-місячною схемою для дітей, де її низька кількість таблеток, що приймаються, та наявність зручних для дітей лікарських форм дає додаткові переваги. Коли ці формули недоступні, в операційному керівництві наводяться практичні рекомендації щодо коригування формул для дорослих для дітей, щоб гарантувати, що відсутність формул, призначених спеціально для дітей, не завадить лікуванню.

Люди, які живуть з ВІЛ

У дослідження включали люди, які живуть з ВІЛ, незалежно від їхнього імунологічного статусу. ВІЛ було діагностовано у 98 (14,1%) осіб, включених у дослідження endTB, з них 15 – у групі BLMZ, 14 – у групі BLLfxCZ, 17 – у групі BDLLfxZ та 19 – у контрольній групі. За умови проведення супресивної антиретровірусної терапії слід очікувати подібної ефективності (стратифікований аналіз значною мірою підтвердив це).

Вагітні та жінки, які годують грудьми

У дослідженні endTB не було отримано даних щодо застосування рекомендованих схем лікування у вагітних та жінок, які годують груддю. Інші дослідження підтверджують, що лікування МЛС/Риф-ТБ під час вагітності можна проводити з обережністю щодо препаратів, які застосовуються в схемах BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ (*71*, *72*). Ретельний моніторинг та систематичний збір даних у вагітних, які годують груддю та післяпологових пацієнток нададуть цінну інформацію про результати лікування, тим самим сприяючи безпечнішому, що ґрунтується на доказах догляду за вагітними жінками з МЛС/РИФ-ТБ.

Позалегеневий ТБ

У дослідження endTB включали учасників з позалегеневим ТБ, якщо у них також був ТБ легень; для учасників з позалегеневим ТБ не було можливості провести окремий аналіз. Однак ГРН вважає, що екстраполяція на позалегеневий ТБ та інші форми ТБ є виправданою, за винятком випадків, коли йдеться про тяжкі форми ТБ, які можуть вимагати особливих заходів та рішень щодо лікування, зокрема, ТБ із залученням ЦНС, кістково-суглобові та дисеміновані форми ТБ. Таким чином, рекомендації щодо схем BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ стосуються пацієнтів з легеневим ТБ та всіма формами позалегеневого ТБ, окрім ТБ з ураженням ЦНС, а також кістково-суглобових та дисемінованих форм ТБ.

Інші міркування

У дослідженні endTB оцінювали кілька інших груп пацієнтів. У дослідження не включали пацієнтів з анемією, некоригованими порушеннями електролітного балансу, порушеннями функції нирок, печінки, рівнем АСТ, АЛТ або загального білірубіну, що принаймні втричі перевищує верхню межу норми, з факторами серцевого ризику, з QTcF понад 450 мс та іншими результатами 4-го ступеня тяжкості. Ці групи пацієнтів можуть продовжувати отримувати схеми лікування, якщо лікуючий лікар вважає це найкращим варіантом, незважаючи на ці можливі протипоказання.

Учасники з цукровим діабетом, незалежно від рівня HbA1c, можуть бути включені в дослідження. Експертна група не знайшла доказів, які б свідчили про інші висновки для цієї групи порівняно із загальними рекомендаціями.

Рекомендації щодо впровадження

Відбір пацієнтів

Відповідність критеріям для застосування трьох модифікованих 9-місячних схем описано в примітках до Рекомендації 2.2. Ці схеми розглядаються для лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена стійкість до FQ, і яким не можна запропонувати жодну з двох рекомендованих 6-місячних схем (див. зведене операційне керівництво *(73)*).

Ці схеми підходять для пацієнтів з ТБ легень або всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобової системи або дисемінованих форм ТБ з поліорганним ураженням.

До участі можуть бути залучені учасники будь-якого віку, включаючи дітей та підлітків або людей, які живуть з ВІЛ (незалежно від кількості CD4), з діабетом (незалежно від рівня A1c), розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, та психічними захворюваннями.

Особи з МЛС/Риф-ТБ, які мали менше 1 місяця попереднього контакту з будь-яким з препаратів, що входять до складу схеми (окрім PZA, де допускається попередній контакт; та хінолонів, де стійкість повинна бути виключена), відповідають критеріям для отримання лікування за цими схемами.

Крім того, до програми лікування можуть бути включені діти та підлітки, які не мають бактеріологічного підтвердження ТБ або визначеної стійкості МБТ, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ, виходячи з клінічних ознак і симптомів ТБ та історії контакту з пацієнтом з підтвердженим діагнозом МЛС/Риф-ТБ.

Тестування медикаментозної чутливості

Рекомендований ВООЗ швидкий молекулярний тест для підтвердження чутливості до FQ слід проводити перед початком лікування за модифікованими 9-місячними схемами. В ситуаціях, коли можна провести ТМЧ до інших препаратів, що входять до складу схеми, і підтверджено стійкість до будь-якого з препаратів, що входять до складу схеми (окрім PZA, який обговорюється окремо нижче), такі схеми не слід застосовувати.

Дані дослідження endTB свідчать про зниження ефективності серед пацієнтів зі стійкістю до PZA. Однак найкращі оцінки свідчать про вищі показники успіху, ніж при застосуванні триваліших схем лікування, навіть у випадках стійкості до PZA. Тому ГРН припустила, що PZA можна виключити з модифікованих 9-місячних схем лікування, якщо стійкість до PZA вірогідно підтверджена або якщо є пов'язані з PZA ПР. Однак у разі відміни PZA решту схеми лікування слід продовжувати відповідно до рекомендацій. В ситуаціях, коли ТМЧ до PZA не є широкодоступним, слід застосовувати PZA, якщо немає пов'язаних з PZA.

Побічні реакції та лікарські взаємодії

Для пацієнтів, які отримують лікування за модифікованими 9-місячними схемами, важливо здійснювати активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів для ретельного моніторингу та адекватного лікування ПР та запобігання ускладненням від лікарських взаємодій.

Важливою ПР у пацієнтів, які застосовують модифіковані 9-місячні схеми лікування, є гепатотоксичність у зв'язку з PZA. У дослідженні endTB скринінг на підвищення рівня печінкових ферментів проводився щомісяця протягом лікування, незалежно від наявності симптомів. Підвищення рівня печінкових ферментів, із супутніми симптомами або без них, часто спостерігалося під час лікування. Гепатотоксичність 3 ступеня визначалася у дослідженні як підвищення рівня АЛТ (SGPT) або АСТ (SGOT), більше ніж у п'ять разів, але менше або рівне 10-кратному перевищенню верхньої межі норми. Зокрема, транзиторна гепатотоксичність 3 або вищого ступеня спостерігалася у 18% пацієнтів у групі BLMZ, 16% у групі BLLfxCZ та 8,7% у групі BDLLfxZ у вибірці для аналізу безпеки в дослідженні endTB. Неточність цих оцінок означала, що неможливо було зробити чіткі висновки про відмінності між схемами лікування. Під час дослідження було рекомендовано призупинити застосування PZA у разі, якщо рівень печінкових ферментів у п'ять разів перевищував верхню межу норми (5×ВМН). Лікування препаратом PZA було назавжди припинено в середньому у 17% пацієнтів, без суттєвих відмінностей між трьома схемами лікування. Більшість пацієнтів, які отримували модифіковані 9-місячні схеми, отримували 39 тижнів PZA, а пацієнти, які назавжди припинили прийом PZA, отримували препарат протягом 85-112 днів, знову ж таки з мінімальною різницею між схемами.

Склад схеми, дозування препаратів, що входять до неї, і кратність

Короткі назви схем з однолітерними абревіатурами препаратів, трилітерні абревіатури та склад модифікованих 9-місячних схем наведені в таблиці 2.19. Всі модифіковані 9-місячні схеми включають бедаквілін, лінезолід, піразинамід і фторхінолон як основні препарати, а також один або два інші додаткові препарати.

Таблиця 2,19. Склад трьох модифікованих 9-місячних схем

Назва схеми	Трилітерні скорочення лікарських засобів	Повний склад лікарських засобів
BLMZ	9Bdq-Lzd-Mfx-Z	Бедаквілін-лінезолід-моксифлоксацин-піразинамід
BLLfxCZ	9Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-Z	Бедаквілін-лінезолід-левофлоксацин-клофозамін-піразинамід
BDLLfxZ	9Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Z	Бедаквілін-деламанід-лінезолід-левофлоксацин-піразинамід

Дозування лінезоліду та бедаквіліну в цих схемах дещо відрізняється від стандартного дозування, що застосовується в інших схемах лікування:

- у дослідженні учасники отримували лінезолід у дозі 600 мг один раз на добу протягом 16 тижнів, а потім були рандомізовані для отримання зменшеної дози 300 мг один раз на добу або 600 мг тричі на тиждень до кінця лікування, результати виявилися подібними для обох варіантів;
- бедаквілін приймали у дозі 400 мг на добу протягом перших 2 тижнів, а потім по 200 мг тричі на тиждень протягом повного 9-місячного періоду.

Можна використовувати обидва варіанти стратегії дозування лінезоліду. Альтернативне щоденне дозування бедаквіліну не використовувалося в модифікованих 9-місячних схемах; однак воно вважається еквівалентним варіантом, який може спростити лікування для пацієнта, оскільки вимагає приймання однакової кількості таблеток щодня, спрощуючи графік дозування. Дозування інших препаратів у модифікованій 9-місячній схемі відповідає стандартизованому дозуванню препаратів на основі маси тіла, що використовуються у схемах лікування МЛС/Риф-ТБ, для дорослих та дітей

Тривалість схеми, продовження та відміна

Загалом, окремі препарати у модифікованих 9-місячних схемах застосовуються протягом повного 9-місячного періоду. Усі три схеми лікування в дослідженні endTB були припинені на 9-му місяці без можливості продовження тривалості. Можна розглянути можливість припинення прийому піразинаміду або лінезоліду через побічні реакції, а схему можна продовжити з препаратами, що залишилися. Проте якщо необхідно припинити застосування більш ніж одного препарату, схему слід зупинити, а лікування – змінити на альтернативне.

За відсутності клінічної або бактеріологічної відповіді (наприклад, посів залишається позитивним або знову стає позитивним на 4-му місяці або пізніше) слід провести обстеження на наявність недіагностованої або набутої лікарської стійкості.

Пропущені дози та перерви в лікуванні

Компенсація пропущених доз відповідає рутинній протитуберкульозній практиці, коли сумарна перерва в прийомі всіх препаратів у схемі перевищує 7 днів, але становить менше місяця.

Догляд та підтримка

Введення препаратів у поєднанні з підтримкою пацієнтів може підвищити прихильність до терапії та забезпечити оптимальну ефективність препарату та безпеку пацієнтів, які отримують лікування. Заходи щодо підтримки прихильності пацієнтів (наприклад, полегшення відвідування пацієнтів до закладів охорони здоров'я чи домашні візити медичним персоналом або використання цифрових технологій для щоденного спілкування) можуть бути важливими для утримання пацієнтів на лікуванні, навіть якщо схема лікування порівняно коротка. Рекомендації ВООЗ щодо догляду та підтримки обговорюються в розділі 3.

Рекомендація B2.4. Застосування бедаквіліну в дітей віком до 6 років із МЛС/Риф-ТБ

№	Рекомендація
B2.4	У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*.

Примітки

Ця рекомендація застосовується разом із чинними рекомендаціями ВООЗ щодо коротших і триваліших схем лікування, які містять бедаквілін, і доповнює їх:

- Для пацієнтів із підтвердженим мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), які не піддавалися лікуванню протитуберкульозними препаратами другого ряду, застосованих в цій схемі більше 1 місяця, і у яких резистентність до фторхінолонів була виключена, рекомендується короткострокове лікування пероральним бедаквіліном тривалістю 9-12 місяців.
  (Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)
- Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше.
  (Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)
- Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років.
  (Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

Обґрунтування та доказові дані

> ***Запитання PICO:*** *У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років чи потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ, без бедаквіліну?*

Історичний контекст У 2012 році, уперше за понад 40 років, новий протитуберкульозний лікарський засіб із новим механізмом дії – бедаквілін – отримав прискорене схвалення Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для лікування МЛС-ТБ у дорослих віком від 18 років, для яких не було доступно іншої ефективної схеми лікування (*74*). У 2013 році, після наради експертної групи, яка розглянула наявні дані клінічних випробувань фази IIb щодо ефективності та безпеки бедаквіліну, ВООЗ видала тимчасові рекомендації, що містили умовну рекомендацію, засновану на дуже низькому рівні достовірності оцінок ефекту. Згідно з нею, бедаквілін можна було додавати до рекомендованої ВООЗ схеми лікування дорослих віком від 18 років із МЛС-ТБ за дотримання певних умов (*14*).

У 2016 році, після початку застосування бедаквіліну та розширення його використання в дедалі більшій кількості країн, а також з огляду на появу нових даних щодо його застосування, ВООЗ скликала засідання ГРН для повторного оцінювання додаткової користі від застосування бедаквіліну в поєднанні з рекомендованою ВООЗ тривалішою схемою лікування МЛС-ТБ. На той час ГРН (2016) дійшла висновку, що наявних доказів недостатньо для перегляду рекомендації 2013 року (*14*).

У 2019 році, після засідання ГРН, під час якого було розглянуто нові докази, отримані в результаті аналізу індивідуальних даних пацієнтів (ІДП) дорослих, а також двох поточних педіатричних досліджень (TMC207-C211 та IMPAACT P1108), ВООЗ опублікувала консолідовані настанови щодо лікування ЛС-ТБ (*2*). У них було рекомендовано включати бедаквілін до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для осіб віком від 18 років (сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів), а також до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для дітей і підлітків віком 6–17 років (умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів). Також у 2019 році, після розгляду наявних даних щодо програмного впровадження в Південно-Африканській Республіці коротшої повністю пероральної схеми лікування з бедаквіліном, ВООЗ рекомендувала коротшу повністю пероральну схему лікування тривалістю 9–11 місяців із бедаквіліном для осіб із підтвердженим МЛС/Риф-ТБ, які відповідали критеріям включення,

раніше отримували лікарські засоби другого ряду для лікування ТБ, що входять до цієї схеми, не більше одного місяця, а також у яких було виключено стійкість до фторхінолонів (умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів) (*31*). Ця рекомендація щодо коротшої повністю пероральної схеми лікування з бедаквіліном замінила попередні рекомендації щодо коротших схем, які включали ін'єкційний лікарський засіб. Новий метааналіз індивідуальних даних пацієнтів, використаний як доказова база для настанов ВООЗ 2020 року, показав, що застосування бедаквіліну значно зменшувало кількість випадків невдалого лікування, рецидивів і смерті (*75*). На той час досвід застосування бедаквіліну в дітей віком до 6 років був обмеженим, однак досвід його застосування в підлітків, пацієнтів із позалегеневим ТБ та людей, які живуть із ВІЛ, поступово зростав. У попередніх рекомендаціях щодо складу триваліших схем лікування зазначалося, що бедаквілін можна також включати до таких схем для пацієнтів віком 6–17 років. Тому було надано умовну рекомендацію щодо застосування коротшої повністю пероральної схеми лікування з бедаквіліном у дітей і підлітків віком від 6 років, які відповідали критеріям включення.

***Прогалина в доказовій базі*:** Рекомендації щодо застосування схем лікування в дітей ґрунтувалися на екстраполяції даних про ефективність, отриманих у дорослих, у поєднанні з фармакокінетичними (ФК) даними та даними щодо безпеки, отриманими в клінічних випробуваннях фази II за участю дітей віком 6–17 років. Однак раніше було неможливо надати рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей віком до 6 років через брак доказів, особливо щодо фармакокінетики, безпеки та переносимості препарату. Лікарські засоби, що входять до складу коротшої повністю пероральної схеми лікування з бедаквіліном, уже багато років застосовують у подібних комбінаціях у схемах лікування МЛС-ТБ як у дорослих, так і в дітей. Побічні реакції, пов'язані із застосуванням цих лікарських засобів, докладно описані, а дозування встановлені. Проте на час засідання ГРН з питань ЛС-ТБ у 2019 році це не стосувалося бедаквіліну. Тому застосування бедаквіліну в дітей раннього віку як у коротших, так і в триваліших схемах лікування було визначено як прогалину в доказовій базі, яку необхідно було усунути в межах оновлення настанов щодо ТБ у дітей і підлітків у 2021 році.

***Доказові дані*:** Для відповіді на запитання PICO щодо застосування бедаквіліну в дітей віком до 6 років ГРН у 2021 році розглянула дані двох клінічних випробувань – TMC207-C211 та IMPAACT P1108. TMC207-C211 – відкрите клінічне дослідження фази II з однією групою учасників, проведене з метою оцінювання фармакокінетики (ФК), безпеки, переносимості та протимікобактеріальної активності бедаквіліну в комбінації з базовою схемою лікування препаратами для лікування МЛС-ТБ. Дослідження охоплювало дітей і підлітків віком 0–17 років із бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим легеневим ТБ із множинною лікарською стійкістю, а також окремими формами позалегеневого ТБ із множинною лікарською стійкістю.[37]
IMPAACT P1108 – клінічне дослідження фази I/II з підбору доз із модифікованим дизайном послідовного залучення учасників різного віку, проведене з метою оцінювання фармакокінетики (ФК), безпеки та переносимості бедаквіліну в комбінації з оптимізованими індивідуалізованими схемами лікування МЛС-ТБ у дітей із ВІЛ-інфекцією та без неї, які мали клінічно діагностований або підтверджений легеневий (внутрішньогрудний) ТБ, а також окремі форми позалегеневого ТБ.[38]

Оскільки розглянуті дані дослідження TMC207-C211 стосувалися дітей віком 5–18 років, а дані дослідження IMPAACT P1108 – дітей віком 0–6 років, під час аналізу даних щодо фармакокінетики та безпеки основну увагу приділили результатам дослідження IMPAACT P1108. Попри те що розмір вибірки доступних проміжних даних для огляду був невеликим (*n*=12), ГРН 2021 року дійшла висновку, що в дітей віком від 0 до 6 років сигнали безпеки з боку серця не відрізнялися від тих, про які повідомлялося в дорослих. Популяційні ФК моделі, отримані в обидвох дослідженнях, дозволяють припустити, що впливу препарату, що спостерігається в дорослих, може бути досягнутий у більшості дітей, які отримують бедаквілін, хоча може знадобитися деяка корекція дози залежно від віку та маси тіла дитини.

Крім того, було описово проаналізовано дані ІДП для дітей з МЛС/Риф-ТБ (24 231 медична картка зі всіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та ПАР). Пошук проводився у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих медичних карток були використані для парного аналізу результатів лікування дітей, які отримували лікування від ЛС-ТБ. В аналіз було включено 40 дітей віком до 6 років та 68 дітей віком від 6 до 12 років, які отримували бедаквілін. У парному аналізі бедаквілін значно асоціювався з коротшою тривалістю та нижчим скориговане співвідношення шансів використання ін'єкційних протитуберкульозних препаратів.

---

[37] Фармакокінетичне дослідження для оцінювання антимікобактеріальної активності TMC207 у комбінації з фоновою схемою препаратів проти мультирезистентного ТБ (МЛС-ТБ) для лікування дітей/підлітків з МЛС-ТБ легень (https://clinicaltrials.gov/ct2/ show/NCT02354014, станом на 21 січня 2022 р.).

[38] P1108. Відкрите одногрупове дослідження фази I/II для оцінювання фармакокінетики, безпеки та переносимості бедаквіліну (Bdq) у комбінації з оптимізованою індивідуальною терапією ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) у ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-неінфікованих дітей і підлітків з МЛС-ТБ (https://www.impaactnetwork.org/studies/p1108, станом на 21 січня 2022 р.).

Статистично значущої різниці між частотою успішного завершення лікування в дітей віком до 6 років, які отримували повністю пероральну схему лікування на основі бедаквіліну, та в дітей, які не отримували бедаквілін, не виявлено (89 % проти 97 %; p = 0,9). Вважалося можливим залишкове спотворення (включаючи спотворення за показаннями).

У дослідженні Janssen C211 для лікування дітей віком до 5 років застосовують адаптовану для дітей лікарську форму бедаквіліну – таблетку без оболонки дозуванням 20 мг із рискою для поділу. У дослідженні IMPAACT P1108 цю форму не використовували: на момент проведення дослідження в усіх вікових групах застосовували лікарську форму дозуванням 100 мг. Непряме порівняння біоеквівалентності показало, що обидві таблетовані лікарські форми мають однакову біодоступність і можуть використовуватися взаємозамінно в одній і тій самій дозі. Результати дослідження роздавлювання бедаквіліну *(85)* також показали, що біодоступність таблеток бедаквіліну, супендованих у воді, була такою самою, як і у таблеток, що проковтуються.

***Міркування ГРН*:** ГРН обговорила раніше описані бажані ефекти й зазначила, що включення бедаквіліну до повністю пероральних схем лікування дітей дасть змогу формувати схеми, краще пристосовані до потреб дітей та їхніх сімей, зокрема коротшої тривалості (як показав аналіз ІДП, схеми лікування з бедаквіліном зазвичай були коротшими, ніж схеми без нього). ГРН оцінила бажані ефекти як помірні. Основне занепокоєння, висловлене групою, стосувалося браку даних про довгострокову безпеку та побічні реакції (ПР). Водночас ГРН зазначила, що клінічний досвід застосування бедаквіліну в дітей раннього віку свідчить про добру переносимість препарату, яка нерідко є кращою, ніж у дорослих. Тому ГРН дійшла згоди, що небажані ефекти є незначними. Загалом ГРН визначила, що співвідношення бажаних і небажаних ефектів, імовірно, свідчить на користь застосування бедаквіліну в дітей віком до 6 років. ГРН наголосила, що користь може відрізнятися залежно від конкретних умов і характеристик популяції, зокрема від нутритивного статусу. ГРН також зазначила, що потенційну вищу вартість бедаквіліну в схемі лікування МЛС/Риф-ТБ потрібно розглядати в контексті переваг коротших безін'єкційних схем (тобто менше поїздок, менше часу, проведеного у клініках, та менше ПР). Крім того, ГРН дійшла висновку, що доступність бедаквіліну для дітей молодшого віку може сприяти підвищенню справедливості в доступі до лікування, оскільки його застосування буде прийнятним для більшості заінтересованих сторін. Водночас одним із головних чинників, що визначатимуть можливість упровадження цієї рекомендації, буде потреба в моніторингу безпеки, зокрема доступність ЕКГ-моніторингу та спроможність персоналу здійснювати такий моніторинг. Проте група дійшла висновку, що використання бедаквіліну в дітей молодшого віку, ймовірно, здійсненне.

Міркування щодо підгруп

***Діти, які живуть з ВІЛ*:** Хоча до дослідження TMC207-C211 ще не залучали дітей, які живуть із ВІЛ, у дослідженні IMPAACT P1108 брали участь немовлята, діти та підлітки з ВІЛ-інфекцією та без неї, хворі на МЛС-ТБ. Із дев'яти дітей віком до 6 років, залучених до дослідження, щодо яких на момент підготовки звіту ГРН були наявні фармакокінетичні дані, одна дитина мала ВІЛ-інфекцію. За даними аналізу ІДП у дітей, серед 40 дітей віком до 6 років, які отримували схему лікування з бедаквіліном, 12 (30 %) мали ВІЛ-інфекцію. Для порівняння, серед 1992 дітей, які отримували схеми лікування ЛС-ТБ без бедаквіліну, ВІЛ-інфекцію мали 364 (20 %).

Склад схем лікування МЛС/Риф-ТБ зазвичай істотно не відрізняється для людей, які живуть із ВІЛ. Бедаквілін можна застосовувати в усіх дітей незалежно від ВІЛ-статусу. Слід уникати відомих лікарських взаємодій, зокрема між бедаквіліном та ефавірензом.

***Позалегеневий ТБ*:** Коротша повністю пероральна схема лікування з бедаквіліном протипоказана дітям із позалегеневими формами ТБ, за винятком туберкульозного ураження лімфатичних вузлів (повні критерії відповідності наведено в розділі «Зауваження щодо впровадження»). Діти з такими формами позалегеневого ТБ мають отримувати триваліші схеми лікування, до складу яких входять лікарські засоби груп A, B і C (*31*). Дані щодо проникнення бедаквіліну крізь гематоенцефалічний бар'єр обмежені.

Рекомендації щодо впровадження

***Критерії відповідності для застосування коротшої повністю пероральної схеми лікування з бедаквіліном*:** Скасування вікового обмеження щодо застосування бедаквіліну означає, що дітям будь-якого віку з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ за відсутності резистентності до фторхінолонів можна призначати коротшу повністю пероральну схему лікування з бедаквіліном

за умови відповідності критеріям відбору. Ця схема лікування передбачає застосування бедаквіліну протягом 6 місяців у комбінації з левофлоксацином/моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, високодозованим ізоніазидом, піразинамідом і клофазиміном протягом 4 місяців (із можливістю продовження цього етапу до 6 місяців, якщо наприкінці четвертого місяця в мазку мокротиння пацієнта й надалі виявляють кислотостійкі бацили); після цього протягом 5 місяців застосовують левофлоксацин/моксифлоксацин, клофазимін, етамбутол і піразинамід. Критерії відповідності:

- Відсутність поширеного ТБ.
- Відсутність тяжких форм позалегеневого ТБ (будь-якої форми, крім туберкульозного ураження лімфатичних вузлів).
- Відсутність стійкості або підозра на неефективність лікарського препарату у короткостроковій схемі лікування (окрім стійкості до ізоніазиду)
- Відсутність впливу попереднього лікування лікарськими препаратами 2-го ряду в схемі більше одного місяця (поки не підтверджена чутливість до цих лікарських препаратів);
- дітей (і пацієнтів інших вікових груп), які не мають бактеріологічного підтвердженого ТБ або форм стійкості, але мають високу ймовірність МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних ознак і симптомів ТБ і поєднанні з наявністю в анамнезі контактів з пацієнтом з підтвердженим МЛС/Риф-ТБ).

Поширений (або тяжкий) ТБ у дорослих визначається як двобічне кавернозне ураження легень або значне пошкодження легеневої паренхіми, виявлене на рентгенограмі органів грудної клітки. У дітей віком до 15 років прогресивне захворювання зазвичай визначається за наявністю порожнин або двобічного ураження на РОГК. Тяжкими формами позалегеневого ТБ вважаються міліарний ТБ, туберкульозний менінгіт і кістково-суглобовий ТБ (*76*). У дітей віком до 15 років тяжкими вважаються всі позалегеневі форми ТБ, крім ураження лімфатичних вузлів (периферичних лімфатичних вузлів або ізольованого утворення в середостінні без компресії) (*77*). Коротшу схему лікування не слід застосовувати, якщо за результатами лінійного зонд-аналізу першого ряду (LPA; MTBDRplus) у дитини виявлено мутації одночасно в промоторній ділянці гена inhA та гені katG, оскільки це свідчить про неефективність як високодозованого ізоніазиду, так і тіоамідів (*78*).

Застосування бедаквіліну в повністю пероральних схемах лікування дітей дасть змогу формувати коротші схеми, краще пристосовані до потреб дітей та їхніх сімей. Це може зменшити використання препаратів другого ряду, застосування яких потенційно пов'язане з тяжчими ПР, ніж застосування бедаквіліну. До таких препаратів належать, зокрема, ін'єкційні препарати. Упровадження коротших повністю пероральних схем лікування також може сприяти організації лікування ЛС-ТБ на периферійних рівнях системи охорони здоров'я. Тому НТП та клініцистам не рекомендується включати ін'єкційні препарати до схем лікування МЛС/Риф-ТБ у дітей будь-якого віку.

***Застосування бедаквіліну*:** Рекомендації щодо дозування бедаквіліну в дітей віком до 6 років наведено в практичному посібнику. Їх розроблено на основі консультацій із фахівцями з питань дозування, проведених після засідання ГРН. У цих рекомендаціях враховано адаптовану для дітей лікарську форму бедаквіліну, яку Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) схвалило в травні 2020 року. Із червня 2020 року ця форма доступна через Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами (GDF) Партнерства «Зупинимо ТБ». Вона випускається у вигляді таблетки дозуванням 20 мг із рискою для поділу, яку можна ковтати цілою або диспергувати у воді, якщо пацієнтові важко ковтати цілі таблетки. Цю лікарську форму бедаквіліну включено до восьмого Переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дітей (EMLc), опублікованого в жовтні 2021 року (*79*). Щоб полегшити застосування препарату, диспергована у воді суміш безпосередньо перед прийманням можна додатково змішати з напоєм або м'якою їжею. Інший варіант – подрібнити таблетку та змішати її з м'якою їжею (докладнішу інформацію наведено нижче). Результати дослідження подрібнених таблеток бедаквіліну також показали, що біодоступність препарату в дозуванні 100 мг, суспендованого у воді, була такою самою, як і при ковтанні цілих таблеток (*80*). Отже, якщо лікарська форма бедаквіліну дозуванням 20 мг недоступна, для лікування дітей молодшого віку можна використовувати подрібнену таблетку дозуванням 100 мг, суспендовану у воді, без зниження біодоступності препарату.

Під час оцінювання біодоступності важливо враховувати одночасне вживання їжі. У клінічних випробуваннях біодоступність бедаквіліну була оптимальною за умови його приймання разом із їжею з високим вмістом жирів. На практиці необхідно враховувати частоту годувань. Немовлят годують частіше, що полегшує приймання препарату разом із їжею з високим вмістом жирів. Водночас слід зважати на те, що зі збільшенням частоти годувань зростає буферна ємність. Адаптовану для дітей лікарську форму бедаквіліну можна готувати та застосовувати з різними продуктами й напоями, зокрема з водою, молочними продуктами, яблучним, апельсиновим і журавлинним соками, газованими напоями, йогуртом, яблучним пюре, розім'ятим бананом і кашею, щоб поліпшити

смакові властивості препарату. Якщо приготовлену суміш зберігати у шприці, вона залишається стабільною протягом восьми годин. В ідеалі препарат слід приймати разом із їжею з високим вмістом жирів. Приймання натщесерце слід уникати, оскільки воно знижує експозицію бедаквіліну.

B3. Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем

Рекомендації B3.1–B3.17 Триваліші схеми

№	Рекомендація
B3.1	У пацієнтів з ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи A та принаймні один препарат групи B, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилося, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовується лише один або два препарати групи A, мають бути включені обидва препарати групи B. Якщо схема лікування не може бути складена із лише препаратів груп A і B, додаються препарати групи C. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.2	**Канаміцин і капреоміцин** не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.3	**Левофлоксацин або моксифлоксацин** потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
B3.4	**Бедаквілін** потрібно включати до триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* У дітей віком до 6 років із МЛС/Риф-ТБ можна застосовувати повністю пероральну схему лікування, що містить бедаквілін. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.5	**Лінезолід** потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МР/РР-ТБ. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
B3.6	**Клофазимін і циклосерин або теризидон** можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.7	**Етамбутол** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

B3.8	**Деламанід** може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* У дітей із МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років **деламанід** можна застосовувати в складі триваліших схем лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.9	**Піразинамід** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.10	**Іміпенем-циластатин або меропенем** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* [39]
B3.11	**Амікацин** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.12	**Етіонамід або протіонамід** можна включати до складу довших схем лікування МЛС/Риф-ТБ лише якщо не використовуються бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід, або якщо неможливо сформувати кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.13	**Пара-аміносаліцилову кислоту** можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.14	**Клавуланову кислоту** не слід включати до схем лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалі схеми. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)* [39]
B3.15	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується **загальна тривалість лікування 18-20 місяців**; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.16	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , які отримують довші схеми лікування, рекомендована **тривалість лікування – 15–17 місяців після конверсії культури**; тривалість може змінюватися залежно від клінічної відповіді на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B3.17	Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується **інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців**; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

У таблиці 2.20 наведено докладну інформацію про групування лікарських засобів, рекомендованих до застосування в триваліших схемах лікування МЛС-ТБ, але групи наведені нижче для наочності:

- група A – левофлоксацин або моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід;
- група B – клофазимін та циклосерин або теризидон; і

[39] Іміпенем-циластатин та меропенем застосовують із клавулановою кислотою, яка доступна лише у препаратах, поєднаних із амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенему-циластатину або меропенему.

- група С – етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем-циластатин або меропенем, амікацин (або стрептоміцин), етіонамід або протіонамід та парааміносаліцилова кислота.

Обґрунтування та доказові дані

Цей розділ стосується рекомендацій щодо схем лікування МЛС/Риф-ТБ, які мають більшу тривалість, ніж схеми, описані в попередніх розділах.

Запитання PICO

Рекомендації в цьому розділі стосуються питань PICO, сформульованих у 2018 та 2019 роках. Питання, сформульовані у 2018 році, були такими:

> ***Запитання PICO 3-2018*** *(МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.): Які індивідуальні засоби мають більше шансів на поліпшення результатів у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ при формуванні частини довгострокового лікування, відповідно до настанов ВООЗ?40*
>
> ***Запитання PICO 4-2018*** *(МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи покращуються результати безпеки з менш чи більш ніж п'ятьма ефективними препаратами в інтенсивній фазі?*
>
> ***Запитання PICO 5-2018*** *(МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи покращуються результати безпеки з інтенсивною фазою, коротшою або довшою за 8 місяців?*
>
> ***Запитання PICO 6-2018*** *(МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи покращуються результати безпеки з інтенсивною фазою, коротшою або довшою за 20 місяців?*
>
> ***Запитання PICO 7-2018*** *(МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалішу схему лікування, складену відповідно до рекомендацій ВООЗ, яка мінімальна тривалість лікування після конверсії посіву, що може покращити результати?*

Два актуальних запитання PICO, що розглядалися ГРН для оновлення 2020 року:

> ***Запитання PICO 8-2019*** *(МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.): У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ чи схема лікування, що містить бедаквілін протягом більше ніж 6 місяців, покращує результати безпеки в порівнянні з бедаквіліном протягом до 6 місяців як частина тривaліших схем, які в інших випадках відповідають рекомендаціям ВООЗ?*
>
> ***Запитання PICO 9-2019*** *(МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.): Чи безпечно поліпшує результати одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду у порівнянні з іншими схемами лікування у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, відповідно до керівництва ВООЗ?*

Два додаткові запитання PICO були розглянуті у 2021 році в межах ГРН, сформованої для оновлення настанови з ведення ТБ в дітей (*27*):

Запитання PICO 1–2021 *(ТБ в дітей, 2021):* У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років чи потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ, без бедаквіліну?

Запитання PICO 2–2021 *(ТБ в дітей, 2021):* У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років чи потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить деламанід, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ, без деламаніду?

---

[40] Зважаючи на те, що в кількох випробуваннях або інших дослідженнях проводилися прямі порівняльні дослідження лікарських засобів для лікування МР ТБ в різних схемах, не очікується, що результати систематичного огляду впливатимуть на рекомендації щодо коригування дози.

Рекомендації щодо розробки триваліших схем МЛС-ТБ випускаються ВООЗ протягом кількох років і впроваджуються у багатьох країнах світу (*2, 6, 13, 16)*. Рекомендації у цьому розділі охоплюють усі форми МЛС/Риф-ТБ; вони включають лікування пацієнтів з ізоніазид-стійкими, рифампіцин-чутливими штамами (тобто Риф-ТБ), або з додатковою стійкістю до ізоніазиду (тобто МЛС-ТБ), або зі стійкістю до інших лікарських засобів (тобто пре-ШЛС або ШЛС-ТБ). Усім пацієнтам з ТБ – дітям або дорослим, у яких діагностовано рифампіцин-стійкі штами може бути призначена схема лікування МЛС/Риф-ТБ *(2)*.

Імовірність успіху лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за триваліших схем залежить від чинників, пов'язаних з пацієнтом і штамом ТБ (наприклад, місце проведення або тяжкість захворювання, форми стійкості та супутні захворювання), а також від доступу до медичної допомоги (наприклад, схеми з достатньою кількістю ефективних препаратів, препарати належної якості, лікування ПР та підтримка пацієнтів). Відомо, що триваліші схеми лікування з достатньо ефективними препаратами збільшують імовірність вилікування та зменшують ризик смертності у дорослих та дітей *(81-84)*. Склад триваліших схем регулюється підбором окремих лікарських засобів, що вважаються ефективними, й необхідністю комбінувати достатню кількість лікарських засобів, щоб максимально збільшити ймовірність вилікування рецидивів без підвищення токсичності. Схеми можуть мати стандартизований (фіксований) склад або бути індивідуальним для потреб пацієнта. Триваліші схеми лікування зазвичай тривають 18-20 місяців або більше; цей документ надає рекомендації щодо тривалості таких схем, оновлені після випуску настанови ВООЗ 2011 року *(13)*. Підсумовуючи це, у 2018 році для більшості пацієнтів було запропоновано загальну тривалість лікування 18-20 місяців і тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може була змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію.

Доказова база та аналізи

Напередодні обговорення ГРН у 2018 році ВООЗ оприлюднила публічний заклик щодо отримання індивідуальних даних пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ разом із результатами лікування (*85)*{, 2018 #35;, 2018 #35}. Метааналіз ІДП у дорослих та дітей, які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, дозволяє вивчити корисні кореляції результатів, включаючи склад схеми *(81-83)*. Доказова база ефективності багатьох лікарських засобів, що застосовуються в схемах лікування МЛС/Риф-ТБ, спирається на метааналіз ІДП 2018 р. Своєю чергою, метааналіз ІДП значною мірою спирається на обсерваційні дослідження, лише в яких використовували рандомізовані контрольовані дизайни *(21)*; отже, загальна якість доказових даних часто оцінюється як низька або дуже низька. Джерела даних, які використала ГРН для відповіді на запитання PICO в цьому розділі, наведені нижче.

Запитання PICO 3–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (вибір окремих лікарських засобів)

По-перше, для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності для окремих лікарських засобів у триваліших схемах було використано метааналіз ІДП 2018 року, з використанням 13104 медичних карток із 53 досліджень у 40 країнах. ІДП 2018 року містить нові набори даних за останні роки в декількох країнах, включаючи великий набір даних з ПАР з багатьма пацієнтами, які отримували схеми, що містять бедаквілін. По-друге, для аналізу ПР, що призвели до скасування окремих лікарських засобів у триваліших схемах, було використано підмножину 5450 медичних карток із 17 досліджень в ІДП 2018 року, доповнену додатковою інформацією з 10 інших досліджень, які повідомляли лише про ПР на один із препаратів: бедаквілін (*n*=130), лінезолід (*n*=508) або карбапенеми (*n*=139).

На додаток до цих даних, ГРН 2018 року також оцінила неопубліковані результати випробування фази 3 деламаніду 213 *(86, 87)*, а також дані про безпеку та фармакологічний вплив неопублікованих досліджень бедаквіліну (фази 2 TMC207-C211 та фази 1–2 IMPAACT P1108) та деламаніду в дітей (фази 1 242–12–245, фази 1 242–12–232, фази 2 242–07–204 та фази 2 242–12–233).
ГРН 2018 р. також здійснила пошук літератури для дослідження результатів пацієнтів, які отримували інші препарати, а не ті, що включені до керівництва 2016 року (наприклад, перхлозон, гамма-інтерферон та сутезолід).

Запитання PICO 4–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (кількість препаратів, які, ймовірно, є ефективними)

Для аналізу успішності лікування, неефективності лікування, рецидиву та смертності, для оптимальної кількості лікарських засобів для включення до довгострокових схем, дані були отримані з підмножини 8957 пацієнтів у 47

дослідженнях, включених до ІДП, використовуваних для питання PICO 2 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) вище. З них 3570 пацієнтів у 16 дослідженнях були проінформовані про дату початку та завершення застосування лікарських засобів, у яких повідомлялося про ТМЧ, а 5387 пацієнтів у 31 дослідженні були проінформовані про окремі лікарські засоби, що застосовуються як у інтенсивній фазі, так і у фазі продовження лікування, а також результати ТМЧ. Оскільки це питання зосереджувалося на кількості лікарських засобів в інтенсивній фазі, пацієнти, які не отримували ін'єкційний препарат або у яких початкова інтенсивна фаза не визначалася, не були включені (*n*=476). Пацієнти, які отримали статус «вилікувані» або «лікування завершено», але отримали менше 18 місяців лікування – мінімальна тривалість для триваліших схем, рекомендованих ВООЗ у минулому – також не були включені (*n*=346). Якщо була можливість провести ТМЧ, засіб вважався ефективним, якщо результати виявляли чутливість, і засіб вважався неефективним, якщо результати виявляли резистентність. Існували дві ситуації відсутності результатів ТМЧ. По-перше, якщо поширеність стійкості до цього засобу становила менш ніж 10% у тій самій групі пацієнтів (тобто з тієї ж країни чи дослідницького центру, в межах однієї країни, або загалом у всіх центрах, якщо місцеві дані не були доступні), тоді цей препарат вважався ефективним. Ця ситуація стосується таких препаратів: циклосерин або теризидон, лінезолід, клофазимін, бедаквілін, карбапенеми і деламанід. По-друге, якщо поширеність стійкості до цього засобу становила більше або дорівнювала 10 % у тій самій групі пацієнтів (тобто з тієї ж країни чи дослідницького центру, в межах однієї країни, або загалом у всіх центрах, якщо місцеві дані не були доступні), то підставлені результати ТМЧ використовувалися для визначення ефективності у разі відсутності ТМЧ. Якщо результат ТМЧ виявив чутливість, то засіб вважався ефективним; якщо результат ТМЧ виявив стійкість, то засіб не вважався ефективним. Ця ситуація стосувалася таких засобів: піразинамід, етамбутол, ін'єкційні препарати другого ряду, фторхінолони, *пара*-аміносаліцилова кислота, етіонамід та протіонамід. Під час підрахунку кількості лікарських засобів, які можуть бути ефективними (незалежно від результату ТМЧ, що може бути доступним), такі засоби не були включені: ізоніазид (включаючи високу дозу ізоніазиду), рифампіцин, рифабутин, тіоацетазон, амоксицилін-клавуланат та макролідні антибіотики.

У цих трьох рекомендаціях щодо тривалості лікування підмножинами основного метааналізу ІДП 2018 року з 13104 пацієнтами загалом із 53 досліджень у 40 країнах був проаналізований ризик неефективності лікування та рецидиву/успішності, пов'язаний з різною тривалістю лікування (див. таблиці GRADE у Додатку 5). Пацієнтів спостерігали щодо рецидиву, але кількість пацієнтів із рецидивом було відносно невеликим. Три підмножини ІДП для запитань PICO 5, 6 та 7 -2018 обговорюються нижче.

Аналіз запитання PICO 5–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (різна тривалість інтенсивної фази)

Первинний аналіз використовував підмножину медичних карт 3750 пацієнтів із 42 обсерваційних досліджень; з яких 2720 отримували індивідуалізовану схему лікування МЛС-ТБ, а 1030 – стандартизовані схеми лікування МЛС-ТБ. З 13 104 карток в основних ІДП 9354 картки не були включені з таких причин: втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (*n*=2261), смерть (*n*=2043), пацієнти не отримували ін'єкційний препарат (*n*=1094), немає інформації про тривалість застосування ін'єкційного препарату (*n*= 2341), кількість препаратів, які можуть бути ефективними, становить менш як п'ять або менш ніж чотири плюс піразинамід (*n*=1450) та тривалість застосування ін'єкційного препарату становить понад 20 місяців (*n*=165).

Запитання PICO 6–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) (про тривалість лікування)

Доказові дані щодо інформування запитання PICO 6–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) були отримані з підможини 6 356 пацієнтів з 51 обсерваційного дослідження для первинного аналізу. З 6356 пацієнтів 5352 отримували індивідуалізовану схему лікування МЛС-ТБ, а 1004 – стандартизовану схему лікування МЛС-ТБ. З 13104 медичних карт у головних ІДП 6748 медичні карти були виключені з наступних причин – втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (*n*=2261), смерть (*n*=2 043), тривалість лікування не повідомлялася (*n*=230), кількість препаратів, які можуть бути ефективними, становить менш як п'ять або менш ніж чотири плюс піразинамід (*n*=2072), тривалість лікування становить менш ніж 6 місяців (*n*=52) та тривалість лікування більше або дорівнює 36 місяців (*n*=90).

Запитання PICO 7–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018 р.) (про тривалість лікування після конверсії посіву)

Аналіз для відповіді запитання PICO 7–2018 МЛС/Риф-ТБ, 2018) був проведений на підможині 4175 пацієнтів з 39 обсерваційних досліджень. Усі, крім трьох з 4175 пацієнтів отримували індивідуалізовану

схему. Причини невключення 8929 карток з основного набору даних були такими: втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (*n*= 2261), смерть (*n*= 2043), тривалість лікування не повідомлялася (*n*=230), інформація про посів не повідомлялася (*n*=1945), вихідний посів негативний (*n*=754), пацієнт ніколи не мали конверсії посіву (*n*=426), кількість препаратів, які можуть бути ефективними, становить менш як п'ять або менш ніж чотири плюс піразинамід (*n*=1215), тривалість лікування становить менш ніж 6 місяців (*n*=4), тривалість лікування більше або дорівнює 36 місяців (*n*=49) та конверсія посіву після лікування (*n*=2).

Запитання PICO 1–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців)

Для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності під час застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців дані були отримані з обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» – загальний набір даних, що включає загалом 1094 пацієнтів з 13 країн *(88)*.[41] Дані аналізували, щоб відповісти на це запитання, та включали пацієнтів з когорти обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ», які отримували бедаквілін щонайменше 6 місяців, почали застосовувати бедаквілін протягом першого місяця епізоду лікування та не отримували деламанід одночасно з бедаквіліном під час лікування, і пацієнтів з успішністю лікування – з тих, хто отримав лікування не менше 17,5 місяця. Всього 515 пацієнтів відповідали цим критеріям. До групи втручання належали 242 пацієнти, які отримували бедаквілін загалом більше 203 днів[42], і їх порівнювали з 273 пацієнтами, які отримували бедаквілін загалом 168-203 дні. Додаткові джерела даних, що розглядаються ГРН 2019 року, включали когорту з 112 пацієнтів з Білорусі, які отримували бедаквілін (з них двоє мали неналежну інформацію про лікування та були виключені), і когорту з 123 пацієнтів з організації «Лікарі без кордонів» (MSF) в Узбекистані, які отримували бедаквілін (один пацієнт не був включений через недостатню інформацію про лікування). З цих 232 відповідних пацієнтів 65 отримували бедаквілін більше 203 днів, а 72 – бедаквілін протягом 168-203 днів. Первинний аналіз містив лише дані обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ».

Запитання PICO 2–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019) *(застосування бедаквіліну та деланаміду разом)*

Для аналізу успіху лікування, невдачі лікування, рецидиву та смертності при одночасному застосуванні бедаквіліну та деламаніду дані були отримані з тієї самої когорти пацієнтів із обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ», яка надала інформацію для відповіді на запитання PICO 1–2019. Однак у цьому наборі даних лише 92 пацієнти отримували обидва препарати разом протягом будь-якого періоду часу, та ще менше пацієнтів почали застосовувати бедаквілін та деламанід одночасно та протягом першого місяця лікування (*n*=35). Ще троє пацієнтів отримували супутній бедаквілін та деламанід до кінця першого місяця лікування; загальна кількість становила 38. Решта 57 пацієнтів розпочали лікування двома препаратами більше 30 днів, тому їх не включили. Додаткові джерела даних являли собою когорту з 100 пацієнтів, які отримували лікування бедаквіліном у Мумбаї, Індія (з проєкту, що підтримується MSF), з яких 86 отримали певну форму супутнього лікування бедаквіліном та деламанідом під час терапії; 62 з 86 розпочали лікування двома препаратами протягом 30 днів, а 46 із 62 почали застосовувати обидва препарати протягом першого місяця епізоду лікування. Отже, загальна група втручання становила 84 пацієнта: 38 із когорти обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» та 46 – із набору даних у Мумбаї. Через обмежені наявні дані джерела даних для групи порівняння були отримані з обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» та наборів даних з Білорусі, Мумбаї та Узбекистану. В ІДП не було достатньої кількості пацієнтів для будь-яких значущих аналізів (*n*=4 пацієнти, які отримували бедаквілін та деламанід разом). До первинної групи порівняння належав 401 пацієнт (*n*=302 за результатами обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ», *n*=82 з набору даних з Білорусі, *n*=17 з набору даних з Узбекистану і *n*=0 з набору даних з Мумбаї). Ці пацієнти почали застосовувати бедаквілін протягом першого місяця лікування та не отримували бедаквілін більше ніж 6 місяців. Вторинна група порівняння була отримана в результаті обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ» і становила 102 пацієнти, які отримували деламанід протягом першого місяця лікування та які не отримували деламаніду протягом тривалого періоду. Жоден пацієнт із наборів даних з Білорусі, Мумбаї чи Узбекистану протягом цієї тривалості не отримував деламанід.

---

[41] Ці країни – Вірменія, Бангладеш, Білорусь, Корейська Народно-Демократична Республіка, Ефіопія, Грузія, Індонезія, Казахстан, Кенія, Лесото, М'янма, Пакистан та Перу.

[42] 203 дні було обрано як граничне значення, оскільки міжмодальне значення застосування бедаквіліну для всіх пацієнтів в обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ»; граничне значення було не 6 місяців точно, а 203 дні.

Медіанна тривалість одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду серед 84 пацієнтів групи втручання становила 18,5 місяця (IQR: 9 місяців, 21 місяць).

Наведені додаткові дані охоплювали дані про безпеку, отримані у Випробуванні деламаніду та бедаквіліну проти лікарсько-стійкого туберкульозу (DELIBERATE) (AIDS Clinical Trials Group A5343). Випробування DELIBERATE – це рандомізоване, відкрите, фармакокінетичне випробування безпеки з трьох груп, проведене в дослідницьких центрах у ПАР та Перу. Щоб відповісти критеріям участі, пацієнти повинні були мати 18 років і більше, МР ТБ легень (або монорезистентність до рифампіцину), отримувати лікування МР ТБ, але без клофазиміну та моксифлоксацину, заміненого левофлоксацином та вихідне значення інтервалу QTcF менш ніж 450 мс. Окрім схеми лікування МР ТБ з описаними вище умовами, схеми, які використовувались у трьох групах дослідження, включали додавання бедаквіліну 400 мг один раз на добу протягом 2 тижнів, потім 200 мг тричі на тиждень протягом 22 тижнів; додавання деламаніду 100 мг двічі на добу протягом 24 тижнів; і додавання як бедаквіліну, так і деламаніду. Основною метою випробування було порівняння середньої зміни QTcF від вихідного рівня (в середньому протягом 8-24 тижнів), коли бедаквілін та деламанід застосовували разом із середньою зміною, яка спостерігалася, коли кожен препарат застосовувався окремо.

На додаток до даних, розглянутих для запитань PICO 1–2019 та 2–2019, ГРН 2019 року були надані та переглянуті дані дослідження в ПАР щодо застосування бедаквіліну під час вагітності. Це обсерваційне когортне дослідження включало інформацію про 108 вагітних жінок із Риф-ТБ, які були зараховані з однієї референс-лікарні МЛС/Риф-ТБ в ПАР в період з січня 2013 до грудня 2017 року. У межах схеми лікування МЛС/Риф-ТБ 58 жінок отримували бедаквілін; їх порівнювали з 50 жінками, у яких в схемі лікування не було бедаквіліну. Жінки в цьому дослідженні народили 109 живих немовлят, з них 49 отримали вплив бедаквіліну внутрішньоутробно, а 60 – ні. Клінічні дослідження проводилися за 2, 6 та 12 місяців після народження, щоб підтвердити результати немовлят. Основна мета дослідження полягала в тому, щоб зафіксувати результати лікування, вагітності та немовлят серед жінок, яких лікували від Риф-ТБ за допомогою протитуберкульозних препаратів другого ряду під час вагітності.

Переглядаючи доказові дані та формулюючи рекомендації, ГРН 2019 року враховувала необхідність охоплення в настанові для ключових підгруп, які були недостатньо представлені в метааналізі ІДП 2018 року, зокрема дітей. Якщо дані про дітей були не доступні, доказові дані дорослих були екстрапольовані до дітей. Найкращі наявні доказові дані були використані для формування рекомендацій щодо схеми, яка має високий показник вилікування без рецидивів, і знижує ймовірність смертності та виникнення додаткової стійкості при мінімізації ризиків. ГРН 2019 року знала про метааналіз ІДП про МЛС-ТБ у дітей з 975 клінічно діагностованими або бактеріологічно підтвердженими випадками ТБ легень або позалегеневого ТБ, які були використані для формування рекомендацій щодо лікування 2016 року *(82)*. Діти із ШЛС-ТБ (визначення до 2021 року) не були включені в цей аналіз (*n*=36), оскільки їхні схеми лікування не вважалися порівнянними зі схемами інших пацієнтів із МЛС-ТБ, а їхня кількість була занадто низькою для незалежного аналізу. Під час складання цього набору даних РКВ не були включені (або відомі), і загальну вірогідність оцінки впливу, що ґрунтувалася на цих доказових даних, було визнано дуже низькою. Однак у липні 2019 року ГРН 2019 року були надані попередні дані з випробування DELIBERATE для часткової відповіді на запитання PICO 9; загальна вірогідність оцінки впливу цього дослідження була визнана низькою.

Запитання PICO 1–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) (застосування бедаквіліну у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років)

Щоб відповісти на запитання PICO про використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років, ГРН 2021 проаналізувала дані двох випробувань фази 2 (TMC207-C211 та IMPAACT P1108). Відповідну рекомендацію включено до цього видання консолідованих настанов; її наведено в рекомендації 2.4 «Застосування бедаквіліну в дітей віком до 6 років із МЛС/Риф-ТБ».

Запитання PICO 2–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) (застосування деламаніду в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років)

Щоб відповісти на це запитання PICO про використання деламаніду в дітей віком до 3 років, ГРН 2021 року проаналізувала дані фази 1 відкритого дослідження з віковою деескалацією, призначеного для оцінки фармакокінетики, безпеки та переносимості деламаніду, двічі на добу протягом 10 днів у дітей з МЛС/Риф-ТБ, які отримували лікування за оптимізованою фоновою схемою (протокол 242–12–232)[43] та у відповідному відкритому додатковому дослідженні (протокол 242–12–233)[44]. Були розглянуті дані з когорт 1 (вік 12-17 років), 2 (вік 6-11 років), 3 (вік 3-5 років) та 4 (вік 0-2 роки) для обидвох протоколів. Вплив у віковій групі від 0 до 2 років був нижчим, ніж у дітей віком від 3 років і старше, що потребує підходу моделювання або симуляції до дозування. У дітей віком від 0 до 2 років не спостерігалося сигналів безпеки з боку серця, відмінних від тих, про які повідомлялося у дорослих. Однак при розгляді цих результатів потрібно враховувати, що діти зазнавали меншого впливу лікарських засобів, ніж дорослі. Фармакодинамічне моделювання показало, що клінічно значущі зміни інтервалу QT (тобто подовження) малоймовірні в дітей віком до 3 років, навіть якщо для досягнення впливу препарату, порівнянного з таким у дорослих, використовувалися вищі дози.

Ефекти з боку ЦНС (парестезія, тремор, занепокоєння, депресія та безсоння) були включені до інструкції для медичного застосування деламаніду як для дорослих, так і для дітей як важливі потенційні проблеми безпеки препарату. У березні 2021 року спонсор дослідження опублікував заяву про намір змінити інструкцію для медичного застосування, включивши галюцинації як побічну реакцію. Цей новий сигнал безпеки поширеніший серед дітей, ніж серед дорослих: 15 повідомлень від 14 дітей віком від 2 до 16 років в Індії, Філіппінах, ПАР, Таджикистані та Україні. Серед дітей, які зіткнулися з цим сигналом безпеки, були діти формами ТБ з розширеною резистентністю (МЛС/Риф-ТБ), яких лікували деламанідом відповідно до програмних умов (12 звітів), та діти, включені до клінічного випробування з вивчення застосування деламаніду для профілактики ТБ (3 звіти). Сім із 15 звітів стосувалися дітей, які також отримували циклосерин (в програмних умовах). ГРН наголосила на важливості побічних реакцій з боку ЦНС у дітей молодшого віку, враховуючи динамічний розвиток їхнього мозку.

На додаток до даних випробувань описово були проаналізовані дані ІДП для дітей з ЛС-ТБ (24 231 медична картка зі всіх шести регіонів ВООЗ, більшість з Індії та ПАР). Пошук проводився у квітні 2020 року. Трохи менше ніж 20 000 цих медичних карток були використані для парного аналізу результатів лікування дітей, які отримували лікування від ЛС-ТБ. У ІДП для дітей з ЛС-ТБ було включено лише семеро дітей віком до 3 років, які отримували деламанід, 14 дітей віком 3–6 років та 69 дітей віком 6–12 років. Усі 21 дитина віком до 6 років були успішно проліковані. Кількість дітей була недостатньою для аналізу порівняння.

Примітки

У межах ГРН 2018 року оцінювався індивідуальний внесок лікарських засобів, які використовуються у триваліших схемах лікування МЛС-ТБ, на результати лікування пацієнтів, переважно з використанням оцінок ефекту, отриманих у метааналізі ІДП 2018 року та дослідженні 213 (деламанід) для запитання PICO 3-2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (див. **додаток 5** для відповідних зведень доказових даних GRADE з кожного лікарського засобу та таблиць доказів для прийняття рішень). Після ретельної оцінки відносної користі та ризику для кожного лікарського засобу було надано рекомендації, які були поділені на три групи (див. таблиці 2.20, 2.21 та 2.22).

- **Група А**: фторхінолони (левофлоксацин та моксифлоксацин), бедаквілін та лінезолід вважаються високоефективними та настійно рекомендуються для включення в усі схеми, якщо вони не протипоказані.
- **Група В**: клофазимін та циклосерин або теризидон умовно рекомендовані як препарати другого вибору.

---

[43] Дослідження фармакокінетики та безпеки для визначення відповідної дози для дітей з мультирезистентним туберкульозом (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856634, станом на 21 січня 2022 р.).

[44] Шестимісячне дослідження безпеки, ефективності та фармакокінетики деламаніду в дітей з мультирезистентним туберкульозом (МР ТБ) (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859923, станом на 21 січня 2022 р.).

- **Група С**: охоплювала всі інші лікарські засоби, які можна використовувати, якщо схема не може бути складена препаратами групи А або групи В. Препарати групи С класифікуються за відносним співвідношенням користь/ризик, які зазвичай очікують від кожного з них.

Іншими лікарськими засобами, які не входять до груп А-С, є:

- **Канаміцин та капреоміцин** – ці препарати були пов'язані з гіршими результатами під час їхнього застосування, і тому їх більше не рекомендують застосовувати в схемах лікування МЛС-ТБ.
- **Гатифлоксацин та ізоніазид з високою дозою та тіоацетазон** – гатифлоксацин та ізоніазид з високою дозою застосовували тільки у небагатьох пацієнтів, а тіоацетазон взагалі не застосовувався. Зараз препарати гатифлоксацину гарантованої якості недоступні після його відкликання з ринку через побоювання з приводу дисглікемії. Тіоацетазон навряд чи підлягає використанню у сучасних триваліших схемах і наразі він не доступний у вигляді лікарської форми гарантованої якості. Ізоніазид з високою дозою може мати роль у пацієнтів з підтвердженою чутливістю до ізоніазиду (див. розділ «Міркування щодо підгруп»).
- **Клавуланова кислота** – цей препарат потрібно включати в схеми лікування МЛС/Риф-ТБ лише як супутній препарат до карбапенемів (іміпенем-циластатин та меропенем). При використанні в такий спосіб її потрібно вводити з кожною дозою карбапенем, і не потрібно вважати додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом.

Жодних рекомендацій щодо перхлозону, гамма-інтерферону або сутезоліду не було через відсутність остаточних даних про результати лікування пацієнтів у відповідних дослідженнях.

Стосовно застосування бедаквіліну пацієнтам віком до 18 років та враховуючи що профілі впливу-відповіді (ефективності) можуть бути екстрапольовані від дорослих до дітей, ГРН дійшла висновку, що дози, які оцінювали в дітей та підлітків у двох випробуваннях (фаза 2 випробування TMC207-C211 та фаза 1-2 IMPAACT P1108), не призводять до впливу, що призвів би до підвищеного ризику невдачі лікування пацієнтів віком 6-17 років. Ризик безпеки для дітей віком від 6 років, які брали участь у випробуваннях, всіх з яких були ВІЛ-негативними та мали обмежений вплив інших препаратів, що подовжують інтервал QT, не перевищував ризик у дорослих. Змінність, характерна для обмеженого розміру вибірки, виключала коментар щодо впливу-відповіді (безпеки). ГРН 2018 року також дійшла висновку, що міркування щодо співвідношення користь/ризик для застосування бедаквіліну в пацієнтів віком 6-17 років подібні до тих, що розглядаються для дорослих, але наголосили на необхідності отримання додаткових даних, перш ніж розглянути питання щодо оновлення цієї рекомендації до «настійної».

Огляд ГРН у 2021 році показав, що баланс між сприятливими та несприятливими ефектами, ймовірно, на користь використання бедаквіліну в дітей віком до 6 років. ГРН 2021 року підкреслила що переваги можуть змінюватись залежно від конкретних умов та характеристик пацієнтів, наприклад від аліментарного статусу. ГРН також зазначила, що потенційну вищу вартість бедаквіліну в схемі лікування МЛС/Риф-ТБ потрібно розглядати в контексті переваг коротших безін'єкційних схем (тобто менше поїздок, менше часу, проведеного у клініках, та менше ПР). Крім того, ГРН дійшла висновку, що рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я може підвищитися, коли бедаквілін стане доступним для дітей молодшого віку, оскільки його використання буде прийнятним для більшості зацікавлених сторін, і що один з основних аспектів здійсненності буде пов'язаний із необхідністю моніторингу безпеки (тобто доступу до ЕКГ, а також наявності персоналу для моніторингу). Проте група дійшла висновку, що використання бедаквіліну в дітей молодшого віку, ймовірно, здійсненне.

Щодо використання деламаніду в дітей віком до 6 років, огляд ГРН 2018 р. ухвалив, що – на підставі результатів, отриманих у дорослих, а також розглянутих фармакологічних даних та даних з безпеки – екстраполяція даних ефективності та безпеки має бути обмежена дітьми віком 3-5 років, але не для дітей віком до 3 років (див. додаток 5). Профілі впливу в дітей віком від 3 до 5 років були порівняні з такими в дорослих і не перевищували таких у дітей віком від 6 років і старше, для яких попередні ГРН, скликані ВООЗ, вже рекомендували використання деламаніду *(15, 28)*. На підставі наданих лабораторних та кардіологічних даних у дітей віком від 3 до 5 років не спостерігалося сигналів безпеки, відмінних від тих, про які повідомлялося у дорослих. Проте в ГРН були побоювання з приводу можливості призначення правильної дози дітям віком 3-5 років, враховуючи що спеціальна лікарська форма, використана в

дослідженні (25 мг), не буде присутня на ринку в найближчому майбутньому та що доступні тільки таблетки для дорослих (50 мг), які не є біоеквівалентним та ускладнюють маніпулювання їх вмістом без шкоди для ефективності.

Огляд ГРН у 2021 року дійшов висновку, що баланс між сприятливими та несприятливими ефектами, ймовірно, на користь використання деламаніду в дітей віком до 3 років. Далі ГРН 2021 року зазначила що, коли в майбутньому з'являться таблетки, що диспергуються, по 25 мг, наслідки для ресурсів можуть змінитися. Вважалося, що деламанід у складі триваліших схем лікування потенційно може підвищити рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я і бути прийнятним для зацікавлених сторін. Крім того, ГРН 2021 дійшла висновку, що, ймовірно, буде можливо використовувати деламанід у дітей різного віку, тим більше, що очікується, що адаптована для дітей форма деламаніду стане доступною пізніше в 2021 році (ця форма тепер доступна). У цьому рішенні також враховувалося, що таблетки для дорослих не можна ділити, подрібнювати або розчиняти для полегшення прийому дітьми без потенційної зміни біодоступності.

Внаслідок цих численних оглядів у міру поступової появи нових даних використання бедаквіліну та деламаніду більше не обмежується віком пацієнтів.

Таблиця 2,20. Групування препаратів, рекомендованих для використання в триваліших схемах лікування МЛС-ТБ[a]

Групи та кроки	Препарат	Скорочення
Група A: **Включити усі три лікарських засоби**	Левофлоксацин або моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквілін[b,c]	Bdq
	Лінезолід[d]	Lzd
Група B: **Додати один або два лікарських засоби**	Клофазимін	Cfz
	Циклосерин *або* теризидон	Cs Trd
	Етамбутол	E
	Деламанід[e]	Dlm
	Піразинамід[f]	Z
Група C: **Додати, щоб завершити схему, і коли не можна використовувати препарати групи A та B**	Іміпенем-циластатин *або* меропенем[g]	Ipm–Cln Mpm
	Амікацин (*або* стрептоміцин)[h]	Am (S)
	Етіонамід *або* протіонамід[i]	Eto Pto
	П-аміносаліцилова кислота[i]	PAS

ТМЧ – тест медикаментозної чутливості; ЕКГ – електрокардіограма; ГРН – група з розробки настанови; IPD – індивідуальні дані пацієнтів; LPA – аналіз методом гібридизації зі специфічними олігонуклеотидними зондами; МЛС-ТБ – ТБ із множинною лікарською стійкістю.

[a] Ця таблиця призначена для створення індивідуалізованих довгострокових схем лікування МЛС-ТБ (склад рекомендованих короткострокових схем лікування МЛС-ТБ значною мірою стандартизований; див. розділ Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 9-місячних схем-). Препарати групи С класифіковано за зменшенням порядку звичайного бажаного застосування, з урахуванням інших міркувань. Метааналіз ІДП 2018 року для триваліших схем лікування не включав пацієнтів, які застосовують тіоацетазон, і занадто мало пацієнтів, які застосовують гатифлоксацин та високу дозу ізоніазиду для аналізу. Неможливо було рекомендувати перхлозон, гамма-інтерферон або сутезолід через відсутність даних про остаточні результати лікування пацієнтів із відповідних досліджень.

[b] Бедаквілін зазвичай застосовують у дозі 400 мг перорально один раз на добу протягом перших 2 тижнів, потім 200 мг перорально тричі на тиждень протягом 22 тижнів (загальна тривалість 24 тижнів). У результаті численних оглядів у міру поступової появи нових даних використання бедаквіліну більше не обмежується віком пацієнта. Доказів щодо безпеки та ефективності застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців було недостатньо для огляду у 2018 році. Отже, застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців було здійснено на підставі найкращих практик застосування не за показанням *(89)*. Нові дані про профіль безпеки використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців були доступні для ГРН 2019 року, але ГРН не змогла оцінити вплив тривалого використання бедаквіліну на ефективність через обмеженість доказів та потенційне залишкове спотворення даних. Проте наявні дані підтверджують безпечне використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують відповідний моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Застосування бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців є застосуванням не за показаннями: і в цьому відношенні, як і раніше, застосовуються передові методи використання не за показаннями.

[c] У 2018 році доказів для огляду одночасного використання бедаквіліну та деламаніду було недостатньо. У 2019 році ГРН оприлюднила нові дані про одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду. Що стосується безпеки, ГРН зробила висновок, що дані не передбачають додаткових проблем з безпеки щодо одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Обидва лікарські засоби можуть застосовуватися одночасно пацієнтам, у яких доступні інші варіанти лікування, за умови наявності достатнього моніторингу (включаючи ЕКГ від вихідного рівня та подальшого спостереження та електролітний моніторинг). Дані про ефективність одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду були переглянуті ГРН, однак через обмежені доказові дані та потенційний залишковий вплив спотворювальних чинників в даних, ГРН не змогла прийняти рекомендацію щодо ефективності.

[d] Показано, що застосування лінезоліду протягом принаймні 6 місяців підвищує ефективність, хоча токсичність може обмежувати застосування. Аналіз припускав, що застосування лінезоліду протягом усієї тривалості лікування дозволило б оптимізувати його вплив (близько 70 % пацієнтів, які отримували лінезолід із даними, отримували його більше ніж 6 місяців, а 30 % – протягом 18 місяців або протягом усієї тривалості). З піданалізу ІДП не можна було зробити висновок про те, що пацієнти не мали предикторів раннього припинення прийому лінезоліду.

[e] Доказів щодо безпеки та ефективності деламаніду більше ніж 6 місяців було недостатньо для огляду. Застосування деламаніду, що перевищує ці межі, повинно дотримуватися найкращих практик застосування не за показаннями *(89)*. Внаслідок численних оглядів у міру поступової появи нових даних використання деламаніду більше не обмежується віком пацієнта.

[f] Піразинамід вважається ефективним препаратом лише тоді, коли результати ТМЧ підтверджують чутливість.

[g] Кожну дозу іміпенем-циластатину та меропенем вводять із клавулановою кислотою, яка доступна лише у лікарських формах у комбінації з амоксициліном. Амоксицилін-клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним препаратом і не має використовуватися без іміпенемциластатину або меропенему.

[h] Амікацин та стрептоміцин потрібно враховувати лише в тому разі, якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість та можна забезпечити якісний аудіологічний моніторинг зниження слуху. Стрептоміцин потрібно розглядати лише в тому разі, якщо не можна застосовувати амікацин (тобто він не доступний або є документально підтверджена стійкість) і якщо результати ТМЧ підтверджують чутливість (тобто стійкість до стрептоміцину не виявляється при молекулярних LPA другого ряду і необхідне фенотипічне ТМЧ). Канаміцин та капреоміцин більше не рекомендуються для використання в схемах лікування МЛС-ТБ.

[i] Ці засоби виявляли ефективність лише в схемах без бедаквіліну, лінезоліду, клофазиміну або деламаніду, і тому пропонуються лише тоді, коли інші варіанти схеми не можливі.

Таблиця 2.21. Відносний ризик невдачі лікування або рецидиву та смертності (в порівнянні з успіхом лікування) – метааналіз ІДП 2018 року для триваліших схем лікування МЛС-ТБ та випробування деламанід 213 (вибірка пацієнтів з призначеним лікуванням)[a]

Препарат		Невдача лікування чи рецидив у порівнянні з успіхом лікування		Смертність та успіх лікування	
		Кількість пацієнтів	Скориговане співвідношення шансів (95 % ДМ)	Кількість пацієнтів	Скориговане співвідношення шансів (95 % ДМ)
A	Левофлоксацин або моксифлоксацин	3143	0,3 (0,1-0,5)	3551	0,2 (0,1-0,3)
	Бедаквілін	1391	0,3 (0,2-0,4)	1480	0,2 (0,2-0,3)
	Лінезолід	1216	0,3 (0,2-0,5)	1286	0,3 (0,2-0,3)
B	Клофазимін	991	0,3 (0,2-0,5)	1096	0,4 (0,3-0,6)
	Циклосерин *або* теризидон	5483	0,6 (0,4-0,9)	6160	0,6 (0,5-0,8)
C	Етамбутол	1163	0,4 (0,1-1,0)	1245	0,5 (0,1-1,7)
	Деламанід	289	1,1 (0,4-2,8)[b]	290	1,2 (0,5-3,0)[b]
	Піразинамід	1248	2,7 (0,7-10,9)	1272	1,2 (0,1-15,7)
	Іміпенем-циластатин *або* меропенем	206	0,4 (0,2-0,7)	204	0,2 (0,1-0,5)
	Амікацин	635	0,3 (0,1-0,8)	727	0,7 (0,4-1,2)
	Стрептоміцин	226	0,5 (0,1-2,1)	238	0,1 (0,0-0,4)
	Етіонамід *або* Протіонамід	2582	1,6 (0,5-5,5)	2750	2,0 (0,8-5,3)
	Парааміносаліцилова кислота	1564	3,1 (1,1-8,9)	1609	1,0 (0,6-1,6)
Інші лікарські засоби	Канаміцин	2946	1,9 (1,0-3,4)	3269	1,1 (0,5-2,1)
	Капреоміцин	777	2,0 (1,1-3,5)	826	1,4 (0,7-2,8)
	Амоксицилін-клавуланова кислота	492	1,7 (1,0-3,0)	534	2,2 (1,3-3,6)

ДМ – довірчі межі; ГРН – Група з розробки настанови; ІДП – індивідуальні дані пацієнтів; МЛС-ТБ – ТБ з множинною лікарською стійкістю.

[a] Див. також текст, таблицю 2.21, додаток 5 для отримання додаткової інформації про отримання оцінки та додаткових факторів ГРН при повторній класифікації лікарських засобів для застосування у схемах лікування МЛС-ТБ, як показано у таблиці 2.20.

[b] Значення є нескоригованими відношеннями ризиків, визначеними дослідниками випробування 213 станом на місяць 24.

Запитання PICO 4–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) (кількість препаратів, які, ймовірно, є ефективними)

Щодо запитання PICO 4–2018 (МЛС/Риф-ТБ, 2018) аналіз показав, що в триваліших схемах лікування МЛС-ТБ ризик невдачі лікування, рецидиву та смертності був порівнянним, коли почали лікування з чотирма, п'ятьма або шістьма, ймовірно, ефективними препаратами. Аналіз також показав, що у пацієнтів, які приймали три препарати у фазі продовження – ситуація, очікувана при запуску з чотирма препаратами та припинення ін'єкційного препарату наприкінці інтенсивної фази – спостерігалися не гірші результати, ніж у тих, хто приймав чотири препарати у фазі продовження.

Зважаючи на те що взаємодія лікарських засобів, добова кількість таблеток та ймовірність ПР зростають з кількістю препаратів у схемі, бажано було б дати пацієнтам мінімальну кількість препаратів, необхідних для отримання порівнянних рівнів безрецедивного вилікування. Ухвалюючи рішення щодо мінімальної кількості рекомендованих препаратів, ГРН 2018 року розглядала аналізи, що включали в схеми ін'єкційні препарати, водночас повністю усвідомлюючи, що майбутні триваліші схеми не міститимуть ін'єкційних препаратів. Крім того, важливо було передбачити ситуації, коли під час лікування припиняється застосування декількох препаратів, або через показання для застосування – застосування бедаквіліну та деламаніду не за інструкцією триває 6 місяців – або через переносимість (особливо лінезоліду; таблиця 3.22) *(90)*; що означає, що протягом більшої частини тривалості схема містила два ключові засоби менше, ніж на початку. У той час як застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців називається застосування не за показанням, у 2019 році у ГРН стали доступні нові дані про безпеку застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців. Наявні дані підтверджують безпечне використання бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують відповідний моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Застосування бедаквіліну протягом більше ніж 6 місяців залишається застосуванням не за показанням; отже, найкращі практики застосуванням не за показанням все ще застосовуються.

ІДП 2018 року включали досвід понад 300 пацієнтів, які лікувалися лінезолідом не менш ніж 1 місяць, переважно в дозі 600 мг/добу, з інформацією про тривалість застосування. Близько 30 % отримували тільки лінезолід протягом 1-6 місяців, але понад 30 % отримували його протягом понад 18 місяців, і у цих пацієнтів спостерігалась найменша частота невдачі лікування, ВПС та смертності. Діаграма тривалості застосування лінезоліду та невдачі лікування свідчить про те, що оптимальна тривалість застосування становить приблизно 20 місяців, що відповідає звичайній загальній тривалості триваліші схеми лікування МЛС-ТБ. Однак такий аналіз не враховує системної помилки виживаності, тобто означає, що ті, хто пройшов повний курс лікування, мають більше шансів на успішний результат, враховуючи що випадки смерті та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження виникали раніше. Не вдалося встановити чіткої картини щодо типу ПР та тривалості застосування, хоча в кількох випадках повідомлялося про оптичну нейропатію, яка пов'язана з тривалим застосуванням лінезоліду *(91)*, тоді як гематологічна токсичність спостерігалась незалежно від тривалості застосування.

Таблиця 2,22. Серйозні ПР в пацієнтів, що отримують триваліші схеми лікування МЛС-ТБ[a]

Препарат	Абсолютний ризик ПР	
	Медіана (%)	95% довірчий інтервал
Бедаквілін	2.4	[0,7; 7,6]
Моксифлоксацин	2,9	[1,4; 5,6]
Амоксицилін-клавуланова кислота	3,0	[1,5; 5,8]
Клофазимін	3,6	[1,3; 8,6]
Етамбутол	4,0	[2,4; 6,8]
Левофлоксацин	4.1	[1,9; 8,8]
Стрептоміцин	4,5	[2,3; 8,8]
Циклосерин або теризидон	7,8	[5,8; 10,9]
Капреоміцин	8.4	[5,7; 12,2]
Піразинамід	8,8	[5,6; 13,2]
Етіонамід або протіонамід	9,5	[6,5; 14,5]
Амікацин	10.3	[6,6; 17,0]
Канаміцин	10,8	[7,2; 16,1]
Парааміносаліцилова кислота	14,3	[10,1; 20,7]
Тіоацетазон	14,6	[4,9; 37,6]
Лінезолід	17,2	[10,1; 27,0]

ПР: Побічна реакція; ГРН: Група з розробки настанови; ІДП – індивідуальні дані пацієнтів; МЛС-ТБ – ТБ з множинною лікарською стійкістю; ТБ – туберкульоз.

[a] З метааналізу на основі груп було проведено метааналіз підмножини пацієнтів із ІДП у 2016 році для ПР, що призвели до остаточного припинення протитуберкульозного препарату (27 досліджень) або класифіковані як 3-5 ступінь (три дослідження). Існують невеликі відмінності між кінцевими оцінками, наведеними в результатах публікації *(90)*, і значеннями, отриманими на момент створення ГРН, і наведеними в цій таблиці, оскільки в публікації використовувався розширений набір даних; однак незначні відмінності не впливають на висновки щодо застосування цих лікарських засобів. Не було достатньо даних медичних карток щодо деламаніду, іміпенему-циластатину та меропенему для оцінки ризиків. Препарати, які не належать у групи A, B або C, виділені курсивом.

У 2018 році ГРН рекомендувала за можливістю складати схеми з усіх трьох препаратів групи A та принаймні одного препарату групи B, щоб лікування розпочалося щонайменше з чотирьох лікарських засобів, які можуть бути ефективними, і щоб принаймні три засоби продовжувались протягом решти тривалості лікування, якщо бедаквілін припиняється через 6 місяців. У 2019 році ГРН отримала нові докази щодо безпеки використання бедаквіліну понад 6 місяців. Ці доказові дані підтверджують безпеку застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців у пацієнтів, які отримують моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Якщо використовуються лише один або два препарати групи A, обидва препарати групи B повинні бути включені. Якщо схема лікування не може бути складена із лише препаратів груп A і B, додаються препарати групи C. **Для пацієнтів, у яких два препарати групи A, імовірніше, припиняться до завершення лікування (наприклад, попередні супутні захворювання потребують припинення як бедаквіліну, так і лінезоліду передчасно через ризики для здоров'я), потім початок п'яти ефективних препаратів, а не чотирьох, може бути доцільним.** Очікується, що ці положення застосовуватимуться до більшості пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, включаючи пацієнтів із додатковою стійкістю до фторхінолонів або інших лікарських засобів.

Запитання PICO 8–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019) (застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців)

Щодо запитання PICO 8–2019 (МР/Риф-ТБ, 2019), то аналіз дав cВР 1,5 (95% ДІ: (0,7–
2,7) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування, 0,8 (95 % ДІ: 0,2-0,4) для успіху лікування в порівнянні зі смертністю, 1,0 (95 % ДІ: 0,5-1,7) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування або смертністю, та 0,8 (95 % ДІ: 0,5-1,2) для успіху лікування в порівнянні з усіма несприятливими результатами. Рецензенти планували використовувати два аналітичні підходи, спрямовані на мінімізацію систематичної помилки; тобто граничні структурні моделі для врахування впливу чинників, що змінюються з часом, й точного та непараметричного методу відбору подібного за коефіцієнтом схильності пацієнтів. Однак розмір вибірки означав, що існують обмеження в застосуванні першого підходу; також, у зв'язку з обмеженнями в наборі даних, біостатисти повідомили, що не можна коригувати вплив чинників згідно з оригінальним планом аналізу даних. ГРН 2019 року відзначила, що група пацієнтів, що була включена до досліджень, які оцінювались, становила дуже відібрану популяцію, яка може зазнавати спотворення за показаннями (тобто особи, що отримували бедаквілін більше ніж 6 місяців, ймовірно, зробили це через клінічні чинники, які вказували на тривалість лікування бедаквіліном). ГРН дійшла висновку, що існує велика ймовірність залишкового впливу чинників в даних, і що популяція пацієнтів в дослідженні не була екстрапольована до рутинного використання у всіх пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ. Це виключало офіційну рекомендацію щодо ефективності застосування бедаквіліну більше ніж 6 місяців; однак ГРН 2019 року зробила висновок, що заяву щодо безпеки можна зробити. Ця інформація міститься у розділі «Міркування щодо впровадження» та примітці до таблиці 2.22.

Що стосується **ПР**, то серед 750 пацієнтів, які отримували бедаквілін без супутнього деламаніду в обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ» (загальний вплив 6 316 людино-місяців), у 26 пацієнтів спостерігалося ПР через лікарські засоби (частота: 0,44 на 100 людино-місяців впливу), при цьому у 16 пацієнтів цю реакцію віднесли до серйозних ПР (частота: 0,25 на 100 людино-місяців впливу). У перші 203 дні впливу бедаквіліну (загальний вплив 4304 особи/місяць) сталося 20 з 26 небажаних явищ через ПР, та 15 з 16 серйозних ПР; решта шість із 26 ПР через лікарські засоби, і одне з 16 серйозних ПР сталися згодом. Усі пацієнти, які отримували бедаквілін більше ніж 203 днів, не зазнали ПР (будь-якого ступеня) через лікарські засоби протягом перших 203 днів лікування. Також показники ПР через лікарські засоби виявилися нижчими після перших 203 днів – 0,51 в перші 203 дні та 0,30 в наступні дні на 100 людино-місяців. Так само показники ПР через лікарські засоби виявилися нижчими після перших 203 днів – 0,35 в перші 203 дні та 0,05 в наступні дні на 100 людино-місяців.

Значення QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін, зросли в середньому на 22 мс (від 397 мс до 419 мс) від значень, виміряних до або під час першого прийому бедаквіліну до кінця першого місяця. У наступні місяці впливу середні показники QTcF були нижчими, ніж наприкінці першого місяця (діапазон: 404–419 мс). Збільшення QTcF на понад 60 мс від вихідного рівня спостерігалося приблизно у 12 % пацієнтів. Подовження QTcF на понад 500 мкс було рідкісним явищем, що виникло у 0,4-1,5 % пацієнтів протягом кожного з перших 9 місяців, але не згодом. Найбільша кількість реакцій QTcF понад 500 мс траплялась серед осіб, що отримували бедаквілін та клофазимін; однак це була також найпоширеніша комбінація лікарських засобів.

Пов'язані з лікарським засобом ПР з боку серця виникли у 22 осіб; з них 15 серед осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном, але без моксифлоксацину або деламаніду (показник: 0,3 на 100 людино-місяців), 5 серед осіб, що отримували бедаквілін з клофазиміном та моксифлоксацином, але без деламаніду (частота: 0,3 на 100 людино-місяців), і 2 серед осіб, що отримували бедаквілін та деламанід, незалежно від застосування клофазиміну та моксифлоксацину (частота: 0,2 на 100 людино-місяців). Жодних реакцій не спостерігалося серед осіб, що отримували бедаквілін без клофазиміну, моксифлоксацину та деламаніду.

Що стосується впливу бедаквіліну під час вагітності, результати когортного дослідження не показали статистично значущих відмінностей у результатах народження чи вагітності при порівнянні немовлят, які зазнали внутрішньоутробного впливу бедаквіліну, в порівнянні з тими, хто не зазнав впливу (*P*=0,741 для результатів народження та *P*=0,312 для результати вагітності) *(66)*. У групі впливу бедаквіліну було 45 живонароджених немовлят (92 % від загальної кількості) в порівнянні з 54 живонародженими немовлятами (90 % від загальної кількості) у групі, що не зазнала впливу. Крім того, в немовлят, що зазнали впливу бедаквіліну, було чотири випадки смерті плода та новонароджених (8 % від

загальної групи впливу бедаквіліну, з трьома мертвонародженими немовлятами та одним припиненням вагітності) та шість загиблих плодів та новонароджених у групі, що не зазнала впливу бедаквіліну (10 % від загальної групи, що не зазнала впливу, що складається з трьох мертвонароджених немовлят і трьох викиднів) *(66)*. Результати дослідження також продемонстрували, що результати лікування були сприятливими для вагітних, які зазнали та не зазнали впливу бедаквіліну (71 % та 62 % відповідно, *P*=0,349) *(66).* Результати вагітності включали в себе народження живих немовлят та несприятливі наслідки вагітності (загибель плода та новонароджених, передчасні пологи до 37 тижнів та низька вага при народженні < 2500 г), а результати для немовлят включали збільшення ваги та віхи розвитку та діагноз ТБ *(66)*. З усіх оцінених результатів вагітності та немовлят лише низька вага при народженні була пов'язана з внутрішньоутробним впливом бедаквіліну (45 % та 26 %, *P*=0,034). Середня вага у немовлят, що зазнали впливу бедаквіліну, становила 2690 г та 2900 г у немовлят, які не зазнавали впливу бедаквіліну. Однак не вдалося остаточно описати цей вплив бедаквіліну, і для дослідження цього взаємозв'язку потрібно провести більше досліджень *(66)*. Значущих відмінностей у зрості немовлят після народження не було: у піданалізі 86 немовлят з проспективним подальшим спостереженням – 41 зазнав впливу бедаквіліну внутрішньоутробно, а 45 – не зазнали – 88 % немовлят, що внутрішньоутробно зазнали впливу бедаквіліну, мали нормальне збільшення ваги у віці 1 року в порівнянні з 82% немовлят, які не зазнали впливу (*P*=0,914) *(66)*.

Запитання PICO 9–2019 (МЛС/Риф-ТБ, 2019) *(застосування бедаквіліну та деланаміду разом)*

Щодо запитання 9 PICO (МЛС/Риф-ТБ, 2019 р.), аналіз дав cВР 1,6 (95% ДІ: 0,5-5,4) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування, 0,8 (95 % ДІ: 0,3-2,1) для успіху лікування в порівнянні зі смертністю, 1,2 (95 % ДІ: 0,6-2,5) для успіху лікування в порівнянні з невдачею лікування або смертністю, та 0,6 (95 % ДІ: 0,3-1,1) для успіху лікування в порівнянні з усіма несприятливими результатами. Що стосується ПР, то серед 92 пацієнтів, які отримували бедаквілін без супутнього деламаніду під час лікування в обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ» (загальний вплив 1 095 людино-місяців), виникли 2 ПР через бедаквілін та ПР через деламанід (частота: 0,46 на 100 людино-місяців впливу). Цей показник був порівнянний із показниками серед осіб, що отримували лише бедаквілін (0,41 на 100 людино-місяців впливу) та окремо деламанід (0,68 на 100 людино-місяців впливу). Дві пов'язані з лікарськими засобами серйозні ПР виникли серед 92 пацієнтів, які отримували супутній бедаквілін та деламанід, один за одним (комбінована частота: 0,09 на 100 людино-місяців впливу). Частота цих реакцій була нижчою, ніж частота серйозних ПР через лікарські засоби серед пацієнтів, які отримували один із цих препаратів (бедаквілін – 0,28; деламанід – 0,39). Жодних смертельних побічних реакцій через лікарські засоби не спостерігалося серед пацієнтів, які отримували бедаквілін та деламанід одночасно.

Значення QTcF серед осіб, що отримували бедаквілін та деламанід, зросли в середньому на 15 мс (від 398 мс до 413 мс) від значень, виміряних до або під час першого прийому бедаквіліну та деламаніду до кінця першого місяця. У наступні місяці впливу середні показники QTcF були подібними до показників наприкінці першого місяця (частота: 404-420 мс). Подовження QTcF на понад 500 мкс було рідкісним явищем, що виникло лише у одного пацієнта під час сьомого місяця супутнього впливу. Пов'язані з лікарськими засобам ПР з боку серця були рідкісними та зустрічалися лише у двох із 92 осіб, що зазнали впливу супутнього бедаквіліну та деламаніду (частота: 0,2 на 100 людино-місяців). Відбулося лише одна пов'язана з лікарськими засобам серйозна ПР з боку серця (показник: 0,1 на 100 людино-місяців). Жодних смертельних кардіологічних побічних реакцій через лікарські засоби не спостерігалося серед 92 пацієнтів, які отримували бедаквілін та деламанід одночасно.

В обсерваційному дослідженні партнерства «Покласти край ТБ» (*n*=1094) було два смертельні пов'язані з лікарськими засобам побічні реакції з боку серця (раптова смерть, пов'язана з подовженням інтервалу QT); у іншого пацієнта спостерігалася аритмія серця. Обидва випадки смерті виникли серед пацієнтів, які отримували бедаквілін, клофазимін, капреоміцин та *парааміноса*ліцилову кислоту (але не моксифлоксацин або деламанід); в обидвох пацієнтів була гіпокаліємія. Ці пацієнти не були включені до аналізу, пов'язаного з цим питанням PICO, оскільки вони не відповідали критеріям включення відповідно до заздалегідь визначеного плану статистичного аналізу. Однак, визнаючи, що ці оцінки серйозних ПР були абсолютними та не відносними, ГРН визнала, що ці додаткові доказові дані є важливими для ретельного моніторингу в майбутньому, коли стануть доступними остаточні дані обсерваційного дослідження партнерства «Покласти край ТБ».

ГРН погодилася з тим, що недостатньо доказових даних для оцінки ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду, враховуючи що в групі втручання було лише 84 пацієнта, і дані не піддаються вагомому аналізу для вторинного порівняння (розширене застосування лише деламаніду), оскільки популяції були занадто різними для відповідності, яка зазвичай здійснюється. Це виключало офіційну рекомендацію щодо ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду; однак ГРН зробила висновок, що заяву щодо безпеки можна зробити. Ця інформація міститься у розділі «Міркування щодо впровадження» та примітці до таблиці 2.22.

Додаткові дані, викладені в звіті про дослідження DELIBERATE, підкреслили, що серед пацієнтів, рандомізованих для застосування бедаквіліну (*n*=28), деламаніду (*n*=27) або обидвох лікарських засобів (n=27), зміна QTcF під час лікування від вихідного рівня становила 11,9 мс, 8,6 мс та 20,7 мс, відповідно.[45] Серед 27 пацієнтів, які отримували обидва препарати, у 10 (37,0 %) спостерігалася ПР через подовження інтервалу QT 1 ступеня[46], а у двох (7,4 %) – ПР через подовження інтервалу QT 2 ступеня. У групі бедаквіліну 32,0 % та 3,6 % пацієнтів зазнали ПР через подовження інтервалу QT 1 та 2 ступеня; для групи деламаніду ці показники становили 41,0 % для побічної реакції через подовження інтервалу QT 1 ступеня та 7,4 % для побічної реакції через подовження інтервалу QT 2 ступеня. У жодного пацієнта не спостерігалося ПР 3-го або 4-го ступеня тяжкості, пов'язаних із подовженням інтервалу QT. Дослідники дійшли висновку, що ефекти подовження QTcF при одночасному застосуванні деламаніду та бедаквіліну не перевищують їхніх адитивних ефектів. ГРН зазначила, що ПР через подовження інтервалу QT у випробуванні DELIBERATE були опосередкованими маркерами раптової серцевої смерті. Вони також відзначили, що левофлоксацин був фторхінолоном вибору в схемах лікування пацієнтів у дослідженні DELIBERATE і що рівень калію в сироватці крові ретельно контролювався.

Запитання PICO 1–2021 (Дитячий ТБ, 2021 р.) (застосування бедаквіліну в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років) та запитання PICO 2–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) (застосування деламаніду в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років)

Що стосується запитання PICO 1–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.) та запитання PICO 2–2021 (ТБ в дітей, 2021 р.), докладну інформацію про огляд доказових даних та обговорення в межах ГРН можна знайти в модулі 5. Ведення туберкульозу в дітей і підлітків. Рекомендація щодо застосування бедаквіліну в дітей також поширюється на схеми лікування тривалістю 9–11 місяців і наведена в розділі 2 у рекомендації В2.4.

Міркування щодо підгруп

МЛС/Риф-ТБ сам або з додатковою стійкістю

Триваліша схема використовується там, де неможлива коротша схема; імовірніше, що вона буде ефективною, якщо під час її складання керуються вірогідною інформацією про медикаментозну чутливість. Дизайн довготривалих схем лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ з додатковою стійкістю відповідає аналогічній схемі, що застосовується для інших пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ. Усі пацієнти із МЛС/Риф-ТБ повинні пройти перевірку на стійкість до фторхінолонів як мінімум перед початком лікування МЛС-ТБ. Якщо застосування амікацину розглядається в схемі, слід провести швидке тестування на ін'єкційні засоби другого ряду. Інші тести, які можуть допомогти у виборі схеми та її складу – це тести на стійкість до таких засобів, як бедаквілін, деламанід, лінезолід та піразинамід, та форми мутацій, що зазвичай пов'язані зі стійкістю до ізоніазиду та етіонаміду чи протіонаміду. У багатьох умовах ТМЧ для інших лікарських засобів, які зазвичай використовуються для лікування МЛС-ТБ, зазвичай не є достатньо надійним для складання схеми. Через це можуть бути необхідні інші елементи для визначення ймовірності ефективності (див. розділ «Міркування щодо впровадження». НПБТ повинні мати або швидко нарощувати спроможність проводити ТМЧ, і потрібно докласти всіх зусиль для забезпечення доступу до затверджених молекулярних експрес-тестів. Доки не з'явиться можливість проведення

---

[45] Особиста заява, К. Дулі (K Dooley), Johns Hopkins Medicine, листопад 2019 р. – для цього твердження та решти цього абзацу.

[46] У випробуванні DELIBERATE побічна реакція через QT 1 ступеня було класифіковане як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: > 480 мс і ≤ 500 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 0 мс до ≤ 30 мс *АБО* абсолютний QTcF ≤ 480 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 30 мс до ≤ 60 мс. Побічна реакції через QT 2 ступеня було класифікована як абсолютний QTcF у таких ситуаціях: > 480 мс і ≤ 500 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 30 мс до ≤ 60 мс *АБО* абсолютний QTcF ≤ 480 мс та зміна QTcF від вихідного рівня > 60 мс. Побічна реакції через QT 3 ступеня було класифіковане як абсолютний QTcF у такій ситуації: > 500 мс *АБО* абсолютний QTcF > 480 мс та зміна QTcF від вихідного рівня від > 60 мс. Побічна реакції через QT 4 ступеня було небезпечним для життя наслідком; наприклад, тахікардія типу «пірует» або інша супутня серйозна шлуночкова аритмія (Особиста заява, К. Дулі (K Dooley), Johns Hopkins Medicine, листопад 2019 р).

ТМЧ другого ряду, включаючи бедаквілін, лінезолід та клофазимін, рішення щодо лікування, імовірне, ґрунтуватиметься на ймовірності лікарської стійкості, виходячи з анамнезу пацієнта та даних нагляду з країни чи регіону.

Аналіз трьох запитань PICO щодо тривалості лікування не виявив загальних відмінностей у невдачі лікуванні або рецидиві при порівнянні пацієнтів із МЛС-ТБ з додатковою медикаментозною стійкістю до препаратів другого ряду або без неї, зокрема з додатковою стійкістю до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів. У пацієнтів зі стійкістю до амікацину та стрептоміцину рекомендація 3.17 не застосовується. Тривалість лікування, імовірно, повинна бути більше 20 місяців у випадках МЛС/Риф-ТБ з додатковими формами стійкості, за умови клінічної відповіді на лікування.

Рифампіцин-стійкий ТБ

Пацієнта (дитину або дорослого), у якого відсутня стійкість до ізоніазиду, необхідно лікувати рекомендованою схемою лікування МЛС-ТБ – або тривалішою схемою лікування МЛС-ТБ, до якої додається ізоніазид, або коротшою схемою лікування МР-ТБ у відповідних пацієнтів (див. також розділ Лікування лікарсько-стійкого ТБ із використанням 6-місячних схем). Хоча ізоніазид у високій дозі не входять до препаратів груп A-C, враховуючи рідкість його використання в сучасних триваліших схемах для дорослих із МЛС/Риф-ТБ, він все одно може застосовуватися пацієнтами із підтвердженою чутливістю або за наявності мутацій, які зазвичай не мають повної стійкості до ізоніазиду *(92)*. Ізоніазид у високій дозі був важливим компонентом у дитячих схемах у огляді доказових даних ВООЗ 2016 року; на основі якого його застосування у дорослих було екстрапольовано *(82)*. У цьому аналізі ізоніазид у високій дозі пов'язували з успішністю лікування дітей із підтвердженим МЛС-ТБ (сСШ: 5,9, 95 % довірчі межі [ДМ]: 1,7-20,5, *P*=0,007).

Діти та підлітки

ІДП 2018 року для триваліших схем включали переважно дані дорослих пацієнтів, лише 181 з 13104 (1,4 %) випадків стосувався дітей віком до 15 років. Проте рекомендації ВООЗ щодо триваліших схем лікування МЛС-ТБ застосовуються як до дітей, так і до дорослих. Більшість препаратів, які застосовуються в триваліших схемах лікування, вже багато років входять до схем лікування МЛС-ТБ, в подібних комбінаціях, як для дорослих, так і для дітей. ГРН 2021 рекомендувала використовувати бедаквілін і деламанід у дітей різного віку *(27).* Очікується, що відтворити вплив деламаніду, досягнути за допомогою спеціальної таблетки 25 мг, випробуваної під час дослідження у дітей віком 3–5 років, буде непросто, враховуючи що ця лікарська форма не є біоеквівалентною таблетці деламаніду 50 мг для дорослих – єдиному препарату, доступному на той час *(2).* Також існують занепокоєння, що таблетка для дорослих може розламатися при розділенні, і що її вміст дуже гіркий і неприємний на смак. Крім того, біодоступність може бути змінена, коли таблетку 50 мг розділяють, подрібнюють або розчиняють. Деламанід чутливий до окислення та нагрівання; отже, збереження фрагментів таблетки для використання у час, який не є часом введення, ймовірно, призведе до доставки нижчої, ніж очікується, кількості діючої речовини та невизначених побічних продуктів окислення.

Уникнення схеми, що містить ін'єкційні засоби, рекомендоване для дітей, особливо малих з легкою формою захворювання (що визначається відсутністю неправильного харчування), серйозними формами позалегеневого захворювання, кавітацією при рентгенографії органів грудної клітини або ВІЛ-інфекції. Втрата слуху може мати вплив на оволодіння мовою та здатність до навчання у школі; тому, якщо застосування амікацину або стрептоміцину здійснюється у дітей, необхідна регулярна аудіометрія.

Рекомендації щодо тривалості лікування застосовуються також до дітей. Зважаючи на те що у багатьох пацієнтів дитячої вікової групи може бути поставлений лише клінічний діагноз або може бути позалегеневе захворювання, очікується, що тривалість лікування значною мірою керуватиметься рекомендацією 3.15 за умови відповіді на лікування. Скорочення загальної тривалості лікування до менш ніж 18 місяців може розглядатися у дітей, які не мають тяжкого захворювання (див. розділ **«Визначення термінів»**).

Позалегеневий ТБ та туберкульозний менінгіт

Рекомендації ВООЗ щодо триваліших схем лікування МЛС-ТБ застосовуються також до пацієнтів із позалегеневим захворюванням. Можуть знадобитися коригування, залежно від конкретної локалізації захворювання. Лікування менінгіту МЛС/Риф-ТБ найкраще здійснюється завдяки ТМЧ інфекційного штаму та інформації про властивості протитуберкульозних препаратів, які перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Левофлоксацин та моксифлоксацин добре проникають у ЦНС *(93)*, так само як і етіонамід або протіонамід, циклосерин/теризидон, лінезолід та іміпенем-циластатин *(94, 95)*. Судоми можуть зустрічатися частіше в дітей, хворих на менінгіт, які лікуються іміпенем-циластатином; отже, меропенем є кращим препаратом для випадків менінгіту та в дітей. Ізоніазид і піразинамід у високих дозах також можуть досягати терапевтичного рівня в спинномозковій рідині, і можуть бути корисними, якщо штами чутливі. *Пара*-аміносаліцилова кислота та етамбутол не проникають в ЦНС, і їх не потрібно враховувати як ефективні засоби проти менінгіту МЛС/Риф-ТБ. Амікацин і стрептоміцин проникають в ЦНС лише за наявності менінгеального запалення. Є мало даних про проникнення в ЦНС клофазиміну, бедаквіліну або деламаніду *(96-98)*. Крім того, концентрація препарату в спинномозковій рідині може не відображати концентрації в мозкових оболонках або мозку.

Вагітність

Амікацин, стрептоміцин, протіонамід та етіонамід зазвичай протипоказані під час вагітності. Через потенціал тератогенного впливу цих препаратів, включаючи ін'єкційні, рекомендація 3.17 є обмеженою у цій підгрупі. Після змін, внесених в оновлену настанову 2018 року, очікується, що ці препарати будуть використовуватися рідше в триваліших схемах. На той час дані щодо безпеки застосування бедаквіліну та деламаніду під час вагітності й грудного вигодовування були обмеженими. Однак нові доказові дані обсерваційного дослідження в ПАР були надані ГРН у 2019 році; вони охоплювали інформацію про 58 матерів, які отримували бедаквілін під час вагітності *(66)*. Результати цього дослідження показали, що внутрішньоутробний вплив бедаквіліну пов'язаний із низькою вагою при народженні[47] (45 % дітей, які зазнали впливу бедаквіліну, мали низьку вагу при народженні в порівнянні з 26 % немовлят, які не зазнали впливу, *P*=0,034) *(66)*. Однак не було інших значущих відмінностей у результатах немовлят, результатах вагітності або результатах лікування матерів, включаючи збільшення ваги у немовлят до 1 року *(66)*. Результати лікування та вагітності, включаючи дані післяпологового спостереження за вродженими аномаліями, повинні бути задокументовані, щоб допомогти у формуванні майбутніх рекомендацій щодо лікування МЛС-ТБ під час вагітності.

ВІЛ-інфекція

Склад схеми лікування МЛС-ТБ зазвичай не суттєво відрізняється для людей, які живуть з ВІЛ. При пильній увазі можна уникнути певних взаємодій лікарських засобів (наприклад, бедаквіліну та ефавіренцу; див. також вебсайт Ліверпульського університету щодо взаємодії між лікарськими засобам через ВІЛ-інфекцію *(53)*).

Пацієнти із запущеною ТБ-хворобою

Тривалість лікування після конверсії посіву може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію[48] (наприклад, конверсія посіву до 2 місяців лікування) та інші чинники ризику невдачі лікування чи рецидиву. Це потрібно враховувати у пацієнтів із тяжким ТБ.

---

47 Низька вага при народженні визначалася як менше 2500 г.

48 «Бактеріологічна відповідь» стосується бактеріологічної конверсії без реверсії; «бактеріологічна конверсія» описує ситуацію у хворого з бактеріологічно підтвердженим ТБ, за якої не менше ніж два послідовні посіви (для ЛС-ТБ та чутливого ТБ) або мазки (тільки для чутливого ТБ), взяті у різні періоди часу з інтервалом не менше 7 днів, є негативними; «бактеріологічна реверсія» описує ситуацію, коли принаймні два послідовні посіви (для ЛС-ТБ та чутливого ТБ) або мазки (тільки для чутливого ТБ), взяті у різних випадках з інтервалом не менше 7 днів, є позитивними або після бактеріологічної конверсії або у хворих без бактеріологічного підтвердження ТБ. *(99)*

Пацієнти, що отримують схеми без амікацину/стрептоміцину

До пацієнтів, що отримують схеми, які не містять ін'єкційних препаратів, в інтенсивній фазі, рекомендація 3.17 не застосовується, а тривалість лікування визначається рекомендаціями щодо загальної тривалості та часу після конверсії посіву (тобто рекомендації 3.15 та 3.16). Очікується, що у майбутньому ця ситуація поширюється на більшу частку пацієнтів, які отримують лікування лише пероральними препаратами. Якщо бедаквілін або інші препарати (наприклад, лінезолід або деламанід) вводяться лише для початкової частини схеми, цей період не прирівнюється до «інтенсивної фази», якщо одночасно не застосовується ін'єкційний препарат, як передбачено метааналізом у рекомендації 3.17.

Рекомендації щодо впровадження

Впровадження лікування МЛС/Риф-ТБ у великих масштабах є можливим в програмних умовах, як показало глобальне додаткове використання стандартизованих та індивідуалізованих схем лікування МЛС-ТБ в країнах з низьким, середнім та високим рівнем доходу в усьому світі, зокрема за останнє десятиліття *(6)*. Перегляд настанови 2018 року приніс важливі зміни у групуванні лікарських засобів, складі триваліших схем лікування МЛС-ТБ та тривалості застосування лікарських засобів, однак очікується, що впровадження цих змін буде можливим. На швидкість, з якою нові рекомендації застосовуються в (або до) програмах, може впливати ціла низка чинників, але вони не повинні перешкоджати розширенню доступу до лікування пацієнтів, які цього потребують.

Усі препарати, рекомендовані до використання, доступні через ГРН, і більшість з них наявні в якісних, доступних загальних лікарських формах з інших джерел. Бедаквілін був доступний через програму благодійності до березня 2019 року; тепер він доступний через ГРН, і зниження ціни було погоджено з виробником для країн з низьким рівнем доходу. Доказові дані, оцінені під час засідання ГРН у листопаді 2019 року, не дозволили групі приймати судження про ефективність бедаквіліну під час застосування більше ніж 6 місяців; однак це дозволило ГРН визначити, що профіль безпеки бедаквіліну більше ніж 6 місяців стає більш чітким. ГРН дійшла висновку, що бедаквілін можна безпечно застосовувати пацієнтам більше ніж 6 місяців, якщо це вирішує програма або лікар, і якщо є моніторинг на вихідному рівні та під час подальшого спостереження відповідно до графіків. Крім того, лікар повинен знати про застосування інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT, у будь-якій схемі лікування МЛС/Риф-ТБ, а також порівняно тривалий період напіввиведення бедаквіліну, що означає, що бедаквілін буде залишатися в тканині людини після його застосування. Період напіввиведення бедаквіліну становить приблизно 6 місяців, а період напіввиведення метаболіту *N*-монодеметилу (M2) – приблизно 5,5 місяця *(74)*.[49]

Одночасне застосування бедаквіліну та деламаніду

ГРН 2019 року вважає, що недостатньо доказових даних для оцінки ефективності одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Однак ГРН дійшла висновку, що дані з безпеки, оцінені у 2019 році, свідчать про відсутність додаткових проблем безпеки щодо одночасного застосування бедаквіліну та деламаніду. Тому бедаквілін та деламанід можна застосовувати пацієнтам, для яких обмежені інші варіанти лікування; тобто для пацієнтів з невеликою кількістю інших ефективних препаратів, включених до їхньої схеми, ймовірно, через широкий профіль лікарської стійкості або непереносимість інших протитуберкульозних препаратів другого ряду. Для цих пацієнтів має бути розроблений відповідний графік моніторингу безпеки (від вихідного рівня та протягом усього лікування), включаючи ЕКГ та контроль електролітів, а лікарі повинні приймати інформацію про інші лікарські засоби у схемі, які можуть або подовжити інтервал QT, або спричинити інші можливі ПР.

Зразковий перелік основних лікарських засобів ВООЗ на 2021 р. *(100)* включає всі препарати, необхідні для триваліших схем лікування.

[49] Це середній період напіввиведення бедаквіліну та метаболіту M2; ця триваліша фаза виведення, ймовірно, відображає повільне вивільнення бедаквіліну та M2 з периферичних тканин *(74)*.

Тестування медикаментозної чутливості

Це керівництво підкреслює попередні рекомендації щодо того, що штам МР-ТБ/РР-ТБ пацієнта повинен бути перевірений на чутливість до лікарських препаратів, запланованих для включення до схеми, щоб ефективність була максимальною. Доступ до діагностичного експрес-тестування допоможе клініцистам вирішити, чи відповідає пацієнт критеріям застосування конкретної схеми лікування МЛС/Риф-ТБ та які препарати потрібно включити до тривалішої схеми лікування МЛС-ТБ. Нові рекомендації щодо складання схеми лікування повинні супроводжуватися постійними зусиллями щодо розширення доступу до ТМЧ для лікарських засобів, для яких існують надійні методи, а також розробкою та впровадженням ТМЧ для нових лікарських засобів. Однак лікування не потрібно скасовувати, доки не стануть доступними всі результати ТМЧ, і не знадобиться розпочати емпіричне лікування схемою, яка, ймовірно, буде ефективною, а потім скоригувати на основі результатів ТМЧ, як тільки вони стануть доступними.

Важливим спостереженням у метааналізі ІДП 2018 року для триваліших схем лікування є те, що коли результат ТМЧ вказує на стійкість до засобу, його краще замінити. Це стосується також лікарських засобів, для яких, як відомо, ТМЧ або метод ТМЧ є ненадійним для ухвалення клінічних рішень. Хоча ТМЧ важливе для ефективного лікування, результати ТМЧ представляють невизначеність для низки компонентів схеми (наприклад, циклосерину, стрептоміцину та етамбутолу). «Ймовірність ефективності» здебільшого оцінюється в програмних умовах на основі одного або декількох пунктів: підтверджена чутливість у окремого пацієнта, підтверджена чутливість у передбачуваного пацієнта-передавача, відсутність відомої стійкості до іншого лікарського засобу, що має перехресну стійкість до цього засобу, рідкісне застосування засобу в галузі (можливо, підтримується низьким рівнем лікарської стійкості за результатами нагляду) та відсутність попереднього застосування препарату в схемі, яка не змогла вилікувати пацієнта. Коли існує непевність щодо ефективності певного препарату, цей препарат все ще може бути включений до схеми, але він не повинен вважатися одним із цільових лікарських засобів; клінічне судження повинно використовуватися для вирішення того, чи перевищує користь від його включення будь-яку додаткову токсичність, добову кількість таблеток або інші недоліки. Під час складання схеми треба враховувати відносну користь та ризики для окремого пацієнта, включаючи взаємодію лікарських засобів.

Дозування та тривалість

У межах оновленої настанови 2018 році одночасно переглянули графіки дозування на основі ваги для лікарських засобів, що застосовуються в схемах лікування МЛС-ТБ, як для дітей, так і для дорослих (див. *Зведене операційне керівництво ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4: Лікування та догляд (8)*). Оновлення дози здійснювалось завдяки експертизі членів ГРН та консультації з іншими фахівцями в різних галузях. Воно ґрунтувалося на останній доступній інформації щодо оптимального використання лікарських засобів *(101)*. Дотримання графіків настійно рекомендується. Маніпуляцій з таблетками (наприклад, розламування, дроблення або розчинення у воді) не за показаннями потрібно уникати, оскільки це може порушувати біодоступність препаратів.[50]

Важливо запобігти перериванню лікування, щоб підвищити ймовірність успіху лікування. Один захід, який може допомогти збільшити утримання пацієнтів в каскаді лікування, – це підтримка прихильності пацієнтів, завдяки або сприянню відвідування пацієнтів закладів охорони здоров'я або відвідуванням пацієнтів вдома медичним персоналом, або використанню цифрових технологій для щоденного спілкування *(102)*.

[50] Це особливо проблематично у разі застосування таблеток деламаніду, вміст яких має вкрай неприємний смак.

B4. Лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ)

Рекомендації B4.1–B4.2 Лікування Нрез-ТБ

№	Рекомендація
B4.1	У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-резистентним туберкульозом (Нг ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
B4.2	Пацієнтам із підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом до схеми лікування не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні засоби. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація в цьому розділі стосується одного запитання PICO:

> ***Запитання PICO*** *(Нрез-ТБ, 2018): Яка схема лікування та тривалість, в порівнянні зі схемою рифампіцин-піразинамід-етамбутол, що триває 6 місяців або більше, призводить до більшої ймовірності успіху лікування з найменшим можливим ризиком у пацієнтів із ізоніазид-стійким ТБ (окрім МЛС-ТБ)?*

Лікування рифампіцином, етамбутолом та піразинамідом – із ізоніазидом або без нього – застосовувалось для лікування пацієнтів із рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким ТБ (Нрез-ТБ) *(103-105)*. У доказових даних, переглянутих для цієї настанови, порівнювали схеми лікування ізоніазидом, рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом ((H)REZ)[51] різної тривалості (наприклад, 6-місячні схеми та триваліші схеми). Крім того, огляд доказових даних зосередився на визначенні того, чи можна поліпшити результати лікування пацієнтів із Нрез-ТБ, що отримували схему лікування (H)REZ різної тривалості, з додаванням фторхінолона або стрептоміцину.

Доказові дані, які використовуються для визначення складу та тривалості схем, спиралися, головним чином, на аналіз ІДП, який складався з 33 баз даних з аналізованою популяцією 5418 пацієнтів із Нрез-ТБ. Усі дані, що використовувалися для розробки цих рекомендацій, були отримані на основі обсерваційних досліджень, проведених у різних регіонах (33 % в Європі, 31 % в Америці, 26 % в Азії та 6 % в Африці) *(106)*.[52] У проаналізованих ІДП схеми лікування пацієнтів містили рифампіцин, етамбутол, піразинамід, стрептоміцин, ізоніазид та фторхінолони; отже, рекомендації можуть бути зроблені лише для схем, що містять ці протитуберкульозні препарати. На підставі вірогідності доказових даних, проведеної з використанням заздалегідь визначених критеріїв, вірогідність доказів була оцінена як дуже низька.

Тривалість (H)REZ

Аналіз для порівняння схем лікування (H)REZ протягом 6 місяців (6(H)REZ) та більше ніж 6 місяців (>6(H)REZ) показав, що схема 6(H)REZ мала більшу ймовірність успіху лікування, ніж схема >6(H)REZ. Подальший аналіз встановив, що не було статистично значущої різниці в результатах лікування пацієнтів, які отримували 6-місячну схему REZ (6REZ) та пацієнтів, які отримували REZ більше ніж 6 місяців (>6REZ). Дані про періодичні дози схем 6(H)REZ та >6(H)REZ не були включені; отже, ніяких висновків щодо використання альтернативних та добових схем не можна було зробити.

---

[51] «(H)» вказує на опціональність ізоніазиду.

[52] Кількість пацієнтів, виділених у цьому розділі, стосується розміру вибірки кожного дослідження. Однак розмір вибірки, що підлягає аналізу, пізніше був змінений, залежно від наявності ІДП для кожного проаналізованого результату (успіх лікування та смертність).

Оцінено ефект тривалості застосування піразинаміду в схемі (H)REZ, щоб дослідити, чи можна мінімізувати застосування цього лікарського засобу до найкоротшої тривалості. Зниження лікування піразинамідом до менш ніж 3 місяців було пов'язане з гіршим результатом лікування, навіть із додаванням стрептоміцину (сВШ: 0,4, 95 % ДМ: 0,2-0,7). У 118 пацієнтів, що отримували схеми, що містять фторхінолони, які отримували піразинамід менше ніж 4 місяців, шанси на успіх лікування були вищими, ніж у тих, хто отримував схему 6(H)REZ, хоча різниця не була статистично значущою.

Тривалість застосування левофлоксацин

У підгрупі з 241 пацієнтами, що отримували схему (H)REZ плюс фторхінолон середня тривалість застосування фторхінолона становила 6,1 місяців (міжквартильний IQR: 3.5, 8.4), а для REZ – 9 місяців (IQR: 7; 11). Отже, в обсерваційних дослідженнях, у яких було отримано інформацію для ІДП, здається, що тривалість лікування ґрунтувалася на завершенні 6 місяців лікування з фторхінолоном.

Набуття лікарської стійкості

Аналіз показав, що посилення стійкості до рифампіцину було нижчим у пацієнтів, які отримували схему 6(H)REZ (0,6 %), ніж у пацієнтів, які отримували схему >6(H)REZ (4,3 %). Це спостереження могло бути пов'язано з відбором і розподілом пацієнтів за конкретними схемами; наприклад, кількість пацієнтів з тяжким захворюванням була дещо більшою серед пацієнтів, які отримували схему >6(H)REZ. Однак, загалом, кількість спостережень для кожного порівняння була невеликою, а ефект не був статистично значущим (сВШ 0,2, 95% ДМ: 0,02–1,70).

Побічні реакції

Дані про ПР не оцінювали через відсутність стандартизації (різної звітності). ГРН також розглянула два звіти, що містять дані пацієнтів з США, в яких докладна оцінка побічних реакцій передбачає ризик надмірної гепатотоксичності через комбінацію 6(H)REZ *(107)*. Медикаментозно-індукована гепатотоксичність трапляється із протитуберкульозними препаратами. Повідомлялося також про осіб, які протягом 2 місяців отримували рифампіцин та піразинамід для лікування латентної ТБ-інфекції – у таких осіб спостерігалась значно більша гепатотоксичність, ніж у осіб, які отримували лише профілактичну терапію ізоніазидом *(108)*. Невідомо, чи відрізняється ризик гепатотоксичності між схемами 6REZ та 6HREZ.

Додавання фторхінолона

У пацієнтів із Нрез-ТБ показники успіху лікування були вищими, коли до схем (H)REZ додавали фторхінолони, ніж тоді, коли пацієнтів лікували схемою 6(H)REZ або >6(H)REZ без додавання фторхінолонів (сВШ: 2,8, 95 % ДМ: 1,1-7,3). З додаванням фторхінолонів у пацієнтів, які отримували схему (H)REZ, кількість смертей зменшилась (сВШ: 0,4, 95 % ДМ: 0,2-1,1). Набуття додаткової стійкості з прогресуванням до МЛС-ТБ також зменшувалося, коли фторхінолони додавали до схеми ≥6(H)REZ (сВШ: 0,10, 95 % ДМ: 0,01-1,2), хоча і з малими абсолютними значеннями: 0,5 % (1/221) пацієнтів, що отримували схему ≥6(H)REZ плюс фторхінолони, набули стійкості до рифампіцину в порівнянні з 3,8 % (44/1160) пацієнтів, які не отримували фторхінолони. Залишковий вплив чинників міг посилити цей спостережуваний ефект. Отже, прямоту даних було знижено, оскільки було незрозуміло, чи застосовувались фторхінолони на початку лікування або лише після отримання результатів ТМЧ (на другий місяць чи пізніше).

Додавання стрептоміцину

Аналіз показав, що додавання стрептоміцину (до 3 місяців) до схеми (H)REZ із застосування піразинамідом менше ніж 4 місяці знижувало ймовірність успіху лікування (сВШ: 0,4, 95 % ДМ: 0,2-0,7) – ефект, який частково може бути пов'язаний із впливом спотворювальних чинників. Додавання стрептоміцину не

знизило смертність у значущій мірі. Не було даних про застосування інших ін'єкційних препаратів (тобто канаміцину, амікацину та капреоміцину) для лікування Hr ТБ.

Результати лікування

Під час аналізу загальних результатів лікування для кожної схеми, оціненої для цього огляду, інші обмеження, пов'язані з характеристиками пацієнтів, включених у ці дослідження, були очевидні та не могли контролюватися. Ці обмеження полягали у відборі пацієнтів та призначенні лікування за певними схемами та їхньому взаємозв'язку зі ступенем захворювання. Результати виявилися гіршими у пацієнтів із кавернознозним ураженням, збереженням позитивного результату мазка мокротиння та наявністю в анамнезі попередньої протитуберкульозної терапії, які отримували схему 6(H)REZ або >6(H)REZ з додатковими 3 місяцями піразинаміду та 1– 3 місяцями стрептоміцину (див. Нрез-ТБ, 2018 у додатку 5). Однак обмежена кількість спостережень ускладнювала висновки, що ґрунтуються на тяжкості ТБ або впливі інших супутніх захворювань на цю схему.

Сформулювавши рекомендації, ГРН оцінила загальний баланс між користю та ризиками схеми (H)REZ-левофлоксацин; вони також розглядали цінності та вподобання (приділяючи особливу увагу міркуванням щодо рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятності та здійсненності), на додаток до клінічних результатів та потенційних ризиків підвищення токсичності (детальніше див. додаток 5). Висновки ГРН полягали в тому, що схема, що складалася з 6-місячного застосування REZ плюс фторхінолонів, була пов'язана з вищими показниками успіху лікування (з додаванням ізоніазиду або без нього). Різниця між схемами 6(H)REZ та >6(H)REZ була незначною, трохи на користь 6-місячної схеми (не є статистично значущою). ГРН визнала, що неможливо контролювати всі можливі спотворювальні чинники за допомогою показання під час порівняння схем 6(H)REZ та >6(H)REZ. Як приклад (хоча дані про ступінь захворювання не були систематично зафіксовані для всіх пацієнтів, імовірно, більша кількість випадків тяжкого захворювань припадала на схеми >6(H)REZ, що призводило до поганих результатів для цієї групи пацієнтів (з огляду на ступінь захворювання), й, можливо, прихильність до схеми 6(H)REZ.

ГРН визнала наслідки для безпеки схеми (H)REZ-левофлоксацин, особливо для гепатотоксичності, пов'язаної з тривалим використанням схем, що містять піразинамід. Однак скорочення тривалості лікування піразинамідом до 3 місяців або менше було пов'язано з гіршими результатами лікування, принаймні, в схемах лікування Нрез-ТБ без фторхінолона. Крім того, застосування стрептоміцину в цих схемах не було пов'язано із суттєвою додатковою користю. Застосування стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів також було пов'язане із посиленням серйозних побічних реакцій *(109-111)*. Виходячи з цього, ГРН погодилася, що поточні дані підтримують використання схеми (H)REZ-левофлоксацин без стрептоміцину чи будь-якого іншого ін'єкційного препарату у випадках Нрез-ТБ, якщо немає вагомих причин для цього (наприклад, певні форми полірезистентності).

ГРН також зазначила, що для 6-місячної схеми пацієнти, ймовірно, матимуть високі показники ймовірності успішного результату без рецидивів і, особливо, використання схеми без застосування ін'єкційних препаратів. Члени ГРН погодилися, що використання схеми 6(H)REZ, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, враховуючи що вартість компонентів порівняно низька (в порівнянні з рекомендованими схемами лікування МЛС/Риф-ТБ) та підвищена ймовірність вилікування у значної кількості пацієнтів. Крім того, виключення стрептоміцину та інших ін'єкційних препаратів зменшує потенційні бар'єри для введення схеми.

Попри те що витрати пацієнта не були враховані в аналізі, ГРН погодилася, що поліпшення можливості діагностування для виявлення стійкості до ізоніазиду буде корисним. За оцінками аналізу моделювання, здійсненого для оновлення *Настанови ВООЗ з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу (13)* в 2011 році, найкращою стратегією запобігання смерті та набутого МЛС-ТБ було проведення ТМЧ у всіх пацієнтів до лікування, використовуючи експрес-тест, який виявляє стійкість до ізоніазиду та рифампіцину *(112)*. Моделювання також показало, що швидке тестування на стійкість до ізоніазиду та рифампіцину на момент встановлення діагнозу було найбільш економічно вигідною стратегією тестування для будь-якої групи пацієнтів, навіть при дуже низьких рівнях стійкості серед хворих на ТБ (МЛС-ТБ у > 1 % та стійкість до ізоніазиду [крім МЛС-ТБ] у > 2 %).

Загалом, ГРН постановила, що використання схеми 6(H)REZ-левофлоксацин є здійсненним у більшості умов лікування ЛС-ТБ, а використання схеми на основі пероральних лікарських засобів може підвищити здійсненність. Загалом, виходячи з наявних доказових даних, під час обговорення балансу співвідношення користь/ризик, вподобань та цінностей для пацієнтів та інших кінцевих користувачів, ГРН досягла загальної згоди щодо сприятливого ефекту, який може мати схема Нрез-ТБ, якщо її використовувати відповідно до цих рекомендацій. Хоча не було чітких доказових даних, які б припускали, що додавання ізоніазиду до цієї схеми буде корисним, комбінації з фіксованим дозуванням (КПФД) чотирьох лікарських засобів схеми (H)REZ можуть бути зручнішими для пацієнта та служби охорони здоров'я, оскільки вони усувають необхідність застосування одного препарату.

Відповідно до загального підходу лікування та догляду за пацієнтами, у яких діагностовано ЛС-ТБ, ретельний відбір пацієнтів є основним принципом. Перед початком схеми (H)REZ-левофлоксацин важливо виключити стійкість до рифампіцину, використовуючи рекомендовані ВООЗ генотипічні або фенотипічні методи *(50, 113)*. В ідеалі резистентність до фторхінолонів (і, за можливості, до піразинаміду) слід аналогічно виключити перед лікуванням, щоб запобігти набуттю додаткової медикаментозної резистентності (див. Рекомендації щодо впровадження).

Емпіричне лікування Нрез-ТБ здебільшого не рекомендується. У випадках, коли діагноз Нрез-ТБ є лише припущенням (наприклад, близькі контактні особи індексних випадків з Нрез-ТБ з активною формою ТБ, але без лабораторного підтвердження Нрез-ТБ), схема (H)REZ-левофлоксацин може бути призначена до лабораторного підтвердження стійкості до ізоніазиду, за умови, що стійкість до рифампіцину виключена. Якщо результати ТМЧ в кінцевому підсумку вказують на чутливість до ізоніазиду, левофлоксацин припиняється, і пацієнт завершує схему 2HREZ/4HR (тобто 2 місяці HREZ, а потім 4 місяці HR). Пацієнтам, у яких виявлено Нрез-ТБ після початку лікування схемою 2HREZ/4HR, препарати схеми (H)REZ продовжують (або знову вводять піразинамід та етамбутол) та додають левофлоксацин, коли виключена стійкість до рифампіцину.

Тривалість схеми (H)REZ-левофлоксацин зазвичай визначається потребою у 6-місячній схемі, що містить левофлоксацин. Отже, якщо діагноз Нрез-ТБ ставлять після того, як лікування ТБ першого ряду вже розпочато, до кінця лікування пацієнт може отримати більше ніж 6-місячну схему (H)REZ. Коли підтвердження стійкості до ізоніазиду здійснюється із запізненням після лікування схемою 2HREZ/4HR (наприклад, за 5 місяців після початку фази продовження), лікар повинен вирішити, виходячи з оцінки стану пацієнта, чи потрібно починати 6-місячну схему (H)REZ–левофлоксацин.

Додавання левофлоксацину до (H)REZ рекомендується для всіх пацієнтів із Нрез-ТБ, за винятком таких ситуацій: стійкість до рифампіцину не виключена; відома або підозрювана стійкість до левофлоксацину; відома непереносимість фторхінолонів; відомий або підозрюваний ризик подовження інтервалу QT; вагітність або годування груддю (не є абсолютним протипоказанням). У випадках Нрез-ТБ, коли фторхінолон не може бути використаний, пацієнта все ще можуть лікувати схемою 6(H)REZ.

У разі підозри або підтвердженні додаткової стійкості (особливо до піразинаміду), відповідні схеми лікування повинні бути розроблені індивідуально. Дані, що розглядаються в цій настанові, не можуть надати окремих доказових рекомендацій для таких випадків.

За можливістю, аналіз на стійкість до ізоніазиду також повинен надавати інформацію про конкретні мутації, пов'язані зі стійкістю до ізоніазиду (*katG* або *inhA*). Крім того, інформація про загальний статус ацетилятора[53] на рівні країни чи регіону буде корисною, враховуючи що вона може мати наслідки для розробки схеми *(114)*.

Доступні автоматизовані високопродуктивні діагностичні платформи на основі картриджів (як альтернатива LPA), і країни мають можливість їх використовувати. Ці платформи можуть одночасно або окремими тестами виявляти ТБ та стійкість до рифампіцину, фторхінолонів та ізоніазиду.

---

[53] Зниження ефективності та токсичності ізоніазиду пов'язана з його підвищеним метаболізмом (ацетилюванням) у певних осіб, що визначається мутаціями в гені *N*-ацетилтрансферази 2 (NAT2).

Міркування щодо підгруп

Діти

В огляді ІДП лише 2 % пацієнтів із Нрез-ТБ були дітьми; отже, окрема оцінка впливу на дітей була неможливою. Однак немає причин, з яких результати та рекомендації не можна екстраполювати з дорослих на дітей, враховуючи що компоненти схеми вже багато років є стандартними протитуберкульозними препаратами для дітей.

Пацієнти з запущеною формою хвороби

Попри те що аналіз ІДП не надав доказових даних щодо тривалості лікування, подовження схеми 6(H)REZ-левофлоксацин до більш ніж 6 місяців може розглядатися індивідуально для пацієнтів із тяжким захворюванням *(115)*. Подовження лікування в деяких випадках може підвищити ризик виникнення ПР (див. «Рекомендації щодо впровадження»).

Люди, які живуть з ВІЛ

Вплив тривалішого лікування ТБ на результати лікування людей, які живуть із ВІЛ та отримують або не отримують АРТ, досліджували серед пацієнтів із лікарсько-чутливим ТБ (ЛЧ-ТБ) (*116*). У цих випадках частота рецидиву була у 2,4 раза вищою у людей, які живуть з ВІЛ, які не отримували АРТ та які отримували 6-місячне лікування, ніж у пацієнтів, у яких лікування було подовжене (до 9 місяців). У пацієнтів із ЛЧ-ТБ, які розпочали АРТ, не спостерігалось значущої користі від подовження схем, що містять рифампіцин, протягом більше ніж 6 місяців *(102)*. У поточному аналізі лише обмежена кількість пацієнтів отримували АРТ; проте у хворих на ТБ із ВІЛ-коінфекцією першочерговим завданням є забезпечення початку АРТ протягом 8 тижнів від початку лікування ТБ (незалежно від кількості клітин CD4), згідно з настановами ВООЗ *(117)*. Отже, схема 6(H)REZ-левофлоксацин рекомендується для людей, які живуть з ВІЛ.

Позалегеневе захворювання

Не було даних про пацієнтів із тяжким позалегеневим Нрез-ТБ. Запропонована схема, ймовірно, буде ефективною навіть у цих пацієнтів. Однак лікування пацієнтів із позалегеневим ТБ повинно бути розроблено під час консультації з відповідними фахівцями (наприклад, лікарями-інфекціоністами та неврологами) для того, щоб визначитися з окремими варіаціями тривалості лікування та надавати підтримувальну допомогу.

Рекомендації щодо впровадження

Окремі випадки

Впровадження цих рекомендацій передбачає застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин лише у пацієнтів, у яких підтверджена стійкість до ізоніазиду та виключена стійкість до рифампіцину. Переважно, тестування на стійкість до фторхінолонів (і за можливості до піразинаміду) також проводиться до початку лікування. Передбачається, що схема лікування Нрез-ТБ застосовуватиметься в таких ситуаціях:

- *Перш ніж розпочати лікування ТБ, підтверджують Нрез-ТБ та чутливість до рифампіцину.* Лікування (H)REZ-левофлоксацином починається негайно. Якщо діагноз є лише припущенням (наприклад, тісні контакти підтвердженого індекс-випадку Нрез-ТБ), але результати ТМЧ ще очікуються, схема може бути введена. Якщо результати ТМЧ, отримані на початку, виявляють чутливість до ізоніазиду, левофлоксацин припиняють, і пацієнт продовжує лікування, щоб завершити схему 2HREZ/4HR.
- *Нрез-ТБ підтверджують після початку лікування схемою 2HREZ/4HR.* Сюди входять пацієнти, які мали недіагностовану стійкість до ізоніазиду на початку або у кого розвинулася стійкість

до ізоніазиду пізніше під час лікування першого ряду. У таких випадках необхідно провести (або повторити) молекулярне експрес-тестування на стійкість до рифампіцину. Після виключення стійкості до рифампіцину призначається повну 6-місячну схему (H)REZ-левофлоксацин. Тривалість зумовлена потребує вводити левофлоксацин протягом 6 місяців, що здебільшого означає, що супутні лікарські засоби першого ряду застосовуються довше, ніж левофлоксацин.

Якщо виявлено стійкість до рифампіцину, пацієнту потрібно почати рекомендовану схему лікування МЛС-ТБ, як описано в подальших розділах цієї настанови.

Можливість діагностування

Загальною метою лікування ТБ є досягнення вилікування без рецидивів у всіх пацієнтів, переривання передачі *M. tuberculosis* та запобігання набуттю (або посиленню) додаткової лікарської стійкості. В усьому світі Нрез-ТБ є поширенішим, ніж МЛС-ТБ. Отже, всі країни повинні перейти на загальне тестування на стійкість до ізоніазиду та рифампіцину на початку лікування ТБ та до забезпечення ретельного відбору пацієнтів, які відповідають критеріям застосування схеми (H)REZ-левофлоксацин.[54] Мінімальна можливість діагностування для належного застосування цих рекомендацій – це молекулярне експрес-тестування на стійкість до рифампіцину до початку лікування схемою Нрез-ТБ і бажано виключення стійкості до фторхінолона за допомогою тестів, рекомендованих ВООЗ.

Молекулярні експрес-тести, такі як Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/XDR та LPA, є кращими для орієнтації на вибір пацієнта для схеми (H)REZ-левофлоксацин *(50, 118)*.

Нагляд за ЛС-ТБ вказує на те, що стійкість до фторхінолонів серед хворих на рифампіцин-стійкий ТБ здебільшого у всьому світі низька *(119)*. Однак національні дані про поширеність стійкості до фторхінолонів – включаючи цільове або повногеномне секвенування для виявлення специфічних мутацій, пов'язаних зі стійкістю до фторхінолонів *(50)* – могли б допомогти керувати політикою тестування, коли країни впровадять рекомендації щодо лікування Нрез-ТБ.

У разі підозри або підтвердження додаткової стійкості (наприклад, як до фторхінолонів, так і до піразинаміду) схеми лікування, що включають інші протитуберкульозні препарати другого ряду, повинні бути розроблені індивідуально. Поточний огляд не надав додаткових доказових даних щодо ефективних схем лікування у пацієнтів із полірезистентним захворюванням.

Догляд та ретельний моніторинг пацієнтів необхідні для того, щоб досягти максимальної прихильності до лікування та забезпечити раннє виявлення пацієнтів, які не відповідають на лікування (наприклад, тих, хто має стійкий посів мокротиння або позитивний результат мазка). За відсутності відповіді на лікування ТМЧ для рифампіцину та фторхінолонів потрібно повторити, бажано із застосуванням Xpert MTB/XDR або LPA. Задокументоване набуття стійкості до рифампіцину або фторхінолона під час схеми лікування Нрез-ТБ повинно попереджати лікаря про необхідність переглянути весь клінічний та мікробіологічний статус пацієнта та відповідно змінити схему.

Левофлоксацин пропонується як фторхінолон першого вибору в схемі лікування Нрез-ТБ з кількох причин. По-перше, профіль безпеки цього препарату краще характеризується, ніж у інших фторхінолонів, а левофлоксацин був фторхінолоном, який найчастіше використовується в дослідженнях, розглянутих для цієї настанови. По-друге, в порівнянні з моксифлоксацином левофлоксацин має менше відомих взаємодій з іншими лікарськими засобами. Наприклад, хоча і пікова концентрація в плазмі крові, і вплив моксифлоксацину значно зменшуються в разі комбінації препарату з рифампіцином *(120)*, такий самий ефект не було зафіксовано для левофлоксацину, імовірно, тому що левофлоксацин має обмежений метаболізм у людини та виводиться з сечею в незміненому вигляді *(121)*. По-третє, хоча левофлоксацин може порушувати кліренс ламівудину, на відміну від моксифлоксацину, протипоказань до його застосування з іншими антиретровірусними засобами немає *(53)*.

[54] Зв'язок між наявністю в анамнезі попереднього лікування ТБ та Нг ТБ є менш сильним, ніж у МР ТБ. Як результат, попереднє лікування ТБ є менш надійним, оскільки воно є профілактикою Нрез-ТБ, тому важлива лабораторна діагностика.

Додавання левофлоксацину до схеми (H)REZ рекомендується пацієнтам із Hr ТБ, за винятком таких ситуацій:

- резистентність до рифампіцину не може бути виключена (тобто невідома чутливість до рифампіцину або невизначені або помилкові результати тесту Xpert MTB/XDR);
- відома або підозрювана резистентність до левофлоксацину;
- відома непереносність фторхінолонів;
- відомий або підозрюваний ризик подовженого інтервалу QT;[55]
- за можливості, під час вагітності або годування груддю (не є абсолютним протипоказанням).

Інколи підтвердження резистентності до ізоніазиду надходить із запізненням (наприклад, за 5 місяців у схемі 2HREZ/4HR). У таких випадках рішення про початок 6-місячної схеми (H)REZ-левофлоксацин залежить від клінічного та мікробіологічного стану пацієнта.

Якщо левофлоксацин протипоказаний через токсичність або стійкість, пацієнту може бути призначена схема 6(H)REZ як альтернатива. На підставі результатів огляду доказових даних щодо цієї настанови заміна левофлоксацину ін'єкційним препаратом НЕ рекомендується. Огляд доказових даних не продемонстрував вплив інших протитуберкульозних препаратів другого ряду на вдача лікування.

Додавання ізоніазиду

Не було чітких доказових даних щодо того, що додавання ізоніазиду впливає на пацієнтів (тобто додає користі чи ризику). Для зручності пацієнта та простоти введення, КФД HREZ[56] з чотирма препаратами може бути використана для застосування схеми лікування Нрез-ТБ разом з левофлоксацином.

Використання ізоніазиду у високих дозах (10-15 мг/кг на добу у дорослих) не оцінювалося в цьому огляді, оскільки не було достатньо даних. Однак ГРН обговорила вплив збільшення дозування ізоніазиду, який перевищує той, що надається у КПФД груп за масою тіла, залежно від типу виявлених молекулярних мутацій. Дані in vitro свідчать про те, що в разі виявлення специфічних мутацій *inh*A (і за відсутності мутацій *kat*G) збільшення дози ізоніазиду, ймовірно, буде ефективним; отже, можна розглядати додатковий ізоніазид до максимальної дози 15 мг/кг на добу. У разі мутацій *katG*, які зазвичай надають стійкість більш високого рівня, використання ізоніазиду навіть у більш високій дозі є меншою ймовірністю *(122)*.[57]

Дозування

Хоча аналіз ІДП не надав доказових даних щодо частоти дозування, краще уникати періодичної або розділеної дози схеми 6(H)REZ-левофлоксацин (*29, 102, 123)*. За відсутності повної інформації про оптимальні дози препарату рекомендується схема дозування левофлоксацину у групах за масою тіла.[58]

Взаємодія лікарських засобів

Левофлоксацин може порушувати кліренс ламівудину (збільшувати рівень ламівудину), але він не протипоказаний з іншими антиретровірусними засобами, і не потрібно коригувати дозування лікарських засобів *(53)*. Одночасне застосування левофлоксацину з пероральними двовалентними катіоновмісними сполуками (наприклад, антацидами) може

---

[55] QT, скорегований від вихідного рівня. Повідомлялося про подовження інтервалу QT та поодинокі випадки шлуночкової тахікардії типу «пірует». Уникайте використання у пацієнтів із відомим подовженням інтервалу QT, осіб із гіпокаліємією та інших препаратів, що подовжують інтервал QT.

[56] Хоча більшість країн наразі закуповують чотирикомпонентну КФД через партнерство «Покласти край ТБ» Глобального лікарського фонду (GDF), в умовах, коли доступна лише трикомпонентна КФД (тобто HRZ), етамбутол потрібно вводити окремо.

[57] Ізольована мутація *katG* або *inhA* може відповідати мінливим рівням МІК. Це означає, що мутації *inhA* не завжди вказують на стійкість до ізоніазиду низького рівня, або що мутації *katG* не обов'язково корелюють зі стійкістю до ізоніазиду високого рівня. Наявність обидвох мутацій зазвичай є ознакою стійкості високого рівня *(122)*.

[58] Дослідження, включені до цього аналізу ІДП, включали використання схем, що містять левофлоксацин (зазвичай у дозі 750-1000 мг/добу), моксифлоксацин (400 мг/добу) або гатифлоксацин (400 мг на добу), а також фторхінолони раннього покоління (ципрофлоксацин та офлоксацин), які більше не рекомендуються для лікування резистентного ТБ. Наразі гатифлоксацин відсутній у лікарських формах гарантованої якості, а ципрофлоксацин та офлоксацин більше не рекомендується використовувати для лікування ЛС-ТБ.

погіршити його всмоктування та його потрібно уникати (*15*). Обмежувати одночасне вживання молочних продуктів не є обов'язковим.

Подовження лікування понад 6 місяців

Подовження лікування понад 6 місяців може розглядатися для пацієнтів із тяжким захворюванням або для тих, у кого негативний результат мазка або посіву. Під час посіву потрібно виключити набуття додаткової резистентності до рифампіцину, як і можливість резистентності до фторхінолонів та піразинаміду. Такі пацієнти потребують ретельного моніторингу та спостереження.

Вартість

Аналіз ефективності витрат для цього огляду не проводився. У таблиці 2.23 представлені орієнтовні ціни за повний курс лікарських препаратів з різними схемами для дорослих, виходячи з вартості препаратів, доступних через GDF *(55)*. Використання КФД, навіть для частини схеми, зменшує витрати. Лікарські засоби, необхідні для схеми 6HREZ-левофлоксацин, коштують приблизно втричі більше, ніж для схеми 2HREZ/4HR в разі використання КФД HREZ. Не передбачається, що лікування Нрез-ТБ відповідно до цієї настанови значуще збільшить операційні витрати.

Таблиця 2,23. Ілюстративні витрати на схеми, які використовуються для лікування Нрез-ТБ, порівняно з 6-місячною схемою лікування ТБ першого ряду

Схема лікування	Середні ціни, дол. США[a]
2HREZ/4HR	36
6HREZ	55
6REZ–Lfx	99
6HREZ–Lfx	76
9HREZ–Lfx	113

КВД – комбінація фіксованих доз; HR – ізоніазид і рифампіцин; HREZ – ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід; Нг ТБ – рифампіцин-чутливий, ізоніазид-резистентний ТБ; Lfx – левофлоксацин; REZ – рифампіцин, етамбутол і піразинамід; ТБ – туберкульоз.

[a] Ціни станом на 15 березня 2020 року для дорослої людини вагою 60 кг і відображають використання КПФД, коли це можливо. Середні ціни ґрунтуються на перспективному розподілі частки на ринку та є лише орієнтовними. Для бюджетування рекомендується використовувати ціни кошторису від партнерства «Покласти край ТБ» *(55)*.

Джерело: Партнерство «Покласти край ТБ» (2020) *(55)*.

Прихильність до лікування

Аналіз ІДП містив обмежені дані щодо стратегій прихильності до терапії, такі як лікування під безпосереднім наглядом та терапія самостійного лікування (ТСЛ). Покращені показники успіху лікування пов'язані з підвищеним доглядом за пацієнтами, включаючи підтримку прихильності до прийому препаратів (наприклад, за допомогою цифрових технологій) або інших засобів, як рекомендує ВООЗ *(102)*. На відміну від схем лікування ЛЧ-ТБ та МЛС-ТБ рекомендована схема лікування Нрез-ТБ не має інтенсивної фази та фази продовження, що спрощує проведення та моніторинг лікування.

B5. Стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ

Пацієнти, які отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, мають перебувати під наглядом у межах інтегрованої системи моніторингу, що охоплює клінічну та бактеріологічну відповідь на лікування, безпеку застосування лікарських засобів, епіднагляд за лікарською стійкістю та ефективність реалізації програми.

Клінічний моніторинг має включати регулярний збір анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювання маси тіла та рентгенографію органів грудної клітки як на початку лікування, так і після його завершення. У дітей відповідь на лікування оцінюють за клінічним поліпшенням, збільшенням маси тіла та, за потреби, прогресом нервово-психічного розвитку. У дітей із бактеріологічно підтвердженим ТБ слід докласти всіх обґрунтованих зусиль, щоб документально підтвердити бактеріологічну конверсію. У дітей, у яких ТБ не підтверджено бактеріологічно, повторний забір респіраторних зразків не потрібен за умови чіткого клінічного поліпшення. У всіх дітей слід регулярно вимірювати масу тіла та зріст і своєчасно коригувати дози лікарських засобів відповідно до збільшення маси тіла. Ризик розвитку резистентності до бедаквіліну має бути одним із ключових чинників, які враховують під час застосування цього препарату. Через труднощі з отриманням придатних для дослідження зразків у дітей віком до 6 років проведення ТМЧ може бути ускладненим. Однак за підозри на набуту лікарську стійкість слід докласти всіх можливих зусиль для отримання придатного зразка, наприклад шлункового аспірату, мокротиння, отриманого методом індукції, або аспірату з носоглотки. Кал не є придатним зразком для проведення ТМЧ.

Бактеріологічний моніторинг, де це можливо, має включати щомісячну мікроскопію мазків і культуральне дослідження. Очікується, що в більшості пацієнтів конверсія посіву мокротиння відбудеться протягом перших місяців лікування. Якщо до четвертого місяця лікування конверсії не відбулося, культуральне дослідження залишається позитивним довше, ніж очікувалося, або захворювання рецидивує, необхідно невідкладно переглянути схему лікування та повторно провести ТМЧ. За наявності надійних методів дослідження ТМЧ до рифампіцину, фторхінолонів та інших ключових препаратів у схемі лікування, зокрема бедаквіліну й лінезоліду, є необхідним для з'ясування причин відсутності відповіді на лікування. Слід уникати додавання лише одного лікарського засобу до неефективної схеми лікування, щоб запобігти посиленню лікарської стійкості.

Для належного відбору пацієнтів на стандартизовані коротші схеми лікування та моніторингу набуття лікарської стійкості необхідно забезпечити доступність ТМЧ на початку лікування та під час подальшого спостереження, особливо щодо фторхінолонів. У міру розширення застосування нових схем лікування необхідно забезпечувати належне функціонування систем епіднагляду, зокрема із застосуванням секвенування, де це можливо.

Для всіх схем лікування МЛС-ТБ або Риф-ТБ слід упроваджувати активний моніторинг безпеки лікарських засобів та управління виявленими ризиками. Лабораторний і клінічний моніторинг необхідно адаптувати до лікарських засобів, які застосовують у схемі лікування. Для всіх схем лікування необхідно проводити дослідження функції печінки, зокрема визначати рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ). Такі дослідження слід проводити частіше, якщо застосовують гепатотоксичні препарати, зокрема піразинамід протягом тривалого часу, або якщо пацієнт має підвищений ризик захворювання печінки. Якщо схема лікування містить препарати, що подовжують інтервал QT, необхідно проводити електрокардіографію. У разі виявлення подовження скоригованого інтервалу QT (QTc) слід усунути порушення електролітного балансу. За застосування відповідних лікарських засобів необхідно проводити аудіометрію, оцінювання гостроти зору та обстеження периферичної нервової системи. У дітей, які отримують етамбутол, необхідно забезпечити моніторинг ознак токсичного ураження зорового нерва, зокрема перевірку кольорового зору в дітей старшого віку.

Систематичний моніторинг ПР слід доповнювати структурованим документуванням змін у схемах лікування. Зміни дозування та тривалості застосування лінезоліду, зокрема, необхідно реєструвати проспективно, щоб поповнювати доказову базу щодо переносимості препарату та оптимальних підходів до його застосування у схемах лікування тривалістю 6 і 9 місяців.

НТП мають забезпечувати повну реєстрацію випадків захворювання та регулярний когортний аналіз. Наполегливо рекомендується використовувати електронні системи реєстрації та звітності, що забезпечують проспективне ведення даних щодо кожного випадку, для фіксації діагнозу, результатів ТМЧ, складу схеми лікування, коригування доз, ПР, бактеріологічної відповіді та кінцевих результатів лікування. Високоякісні електронні системи обліку даних поліпшують надання допомоги окремим пацієнтам і сприяють удосконаленню національних та глобальних політик.

Під час лікування необхідно застосовувати структуровані механізми підтримки прихильності до лікування, щоб підвищити рівень утримання пацієнтів під медичним наглядом і зменшити ризик переривання лікування.

Введення препаратів у поєднанні з підтримкою пацієнтів може підвищити прихильність до терапії; також воно може забезпечити оптимальну ефективність препарату та безпеку пацієнтів, які отримують лікування. Заходи щодо підтримки прихильності пацієнтів (наприклад, полегшення відвідування пацієнтів до закладів охорони здоров'я чи домашні візити медичним персоналом або використання цифрових технологій для щоденного спілкування) можуть бути важливими для утримання пацієнтів на лікуванні, навіть якщо схема лікування порівняно коротка. Рекомендації ВООЗ щодо догляду та підтримки наведені в розділі 3.

Рентген органів грудної клітки на початку та наприкінці лікування може допомогти оцінити відповідь на лікування, яку слід контролювати шляхом щомісячного мікроскопічного дослідження мазка мокротиння та посіву (в ідеалі – з однаковою частотою). Відсутність конверсії посіву мокротиння на четвертому місяці лікування чи пізніше або рецидив є потенційною ознакою невдачі схеми лікування. Збереження позитивного результату після цього терміну повинно стати приводом для проведення ТМЧ і можливого перегляду схеми лікування. Слід передбачити подальше спостереження за пацієнтами після завершення лікування, бажано протягом щонайменше 12 місяців, із проведенням бактеріологічного обстеження, де це можливо, щоб виявляти рецидиви та оцінювати довгострокову ефективність програми.

В оновленій версії настанови 2018 року було надано окрему рекомендацію щодо використання посіву та мікроскопії для моніторингу бактеріологічної відповіді під час лікування. Запропонований графік моніторингу наведено у *Зведеному операційному керівництві ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд (73)*.

Рекомендація B5.1 Моніторинг відповіді пацієнтів на лікування

№	Рекомендація
B5.1	У пацієнтів із мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), які отримують тривалу схему лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на живильне середовище на додачу до мікроскопії мазка мокротиння, з метою моніторингу ефективності лікування. *(Сильна рекомендація, середній рівень упевненості в оцінках точності тесту)* Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць.

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація в цьому розділі стосується запитання PICO:

> ***Запитання PICO (МЛС/Риф-ТБ, 2018).*** *У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують лікування за тривалішими або коротшими схемами лікування, складеними відповідно до рекомендацій ВООЗ, чи моніторинг з використанням щомісячного посіву на додаток до мікроскопії мазка підвищує ймовірність виявлення відсутності відповіді на лікування?*

Попередні дослідження показали, що щомісячне проведення культурального дослідження є оптимальною стратегією для якомога раннього виявлення відсутності відповіді на лікування. Тому у 2011 році ВООЗ умовно рекомендувала щомісячне культуральне дослідження як пріоритетний підхід (*13*, *124*, *125*). Очікується, що результати перевірки та аналізу доказових даних, проведені з цього питання, впливатимуть на продовження чинності рекомендації ВООЗ 2011 року *(13)*. Відтоді в глобальному масштабі відбулися значні зміни в методах лікування МЛС-ТБ, такі як ширше використання фторхінолонів пізнього покоління, бедаквіліну та лінезоліду; тенденція до інтенсивної фази тривалішої; і широке використання короткострокової схеми, яка може впливати на швидкість і тривалість конверсії посіву під час фази продовження, коли це питання PICO має найбільшу актуальність.

Досягнення стійкої бактеріологічної конверсії від позитивного результату до негативного широко використовують для оцінювання відповіді на лікування як ЛЧ-ТБ, так і ЛС-ТБ. Посів є чутливішим дослідженням на бактеріологічне підтвердження ТБ, ніж пряма мікроскопія мокротиння та інших біологічних зразків. Посів також сприяє фенотипічному тестуванню на ТМЧ, що є критичним чинником діагностики ТБ.

Однак посів потребує значної логістичної організації та добре обладнаної лабораторії для обмеження перехресної контамінації, забезпечення належного росту бактерій та відповідності іншим стандартам якості. Окрім вимог до ресурсів, результати посіву стають доступними після значної затримки протягом тижнів чи місяців, помітно контрастуючи з відносною безпосередністю результату прямої мікроскопії (хоча мікроскопія не може підтвердити життєздатність мікобактерій). Хоча молекулярні методи тепер можуть забезпечити швидкий і надійний діагноз, вони не можуть замінити посів або мікроскопію для моніторингу бактеріологічного стану під час лікування.

Доказові дані, які використовуються для дослідження додаткової цінності посіву за допомогою мікроскопії мазка мокротиння та оптимальної частоти моніторингу, були отримані з підмножини ІДП, отриманій ВООЗ від ПАР для оновлення 2018 року. Ці обсерваційні дані з ПАР налічували 26522 пацієнтів. З них 22760 медичних карток не були включені в набір даних з таких причин: 11236 мали результати смертності або ВПС після лікування; 698 мали успішний результат лікування, але отримали менше 17,5 місяця лікування; у 1 357 було зафіксовано менше шести зразків посіву; у 1 632 не було зафіксовано посіву на вихідному рівні; у 2 502 були негативні результати посіву; у 2 920 був негативний мазок на вихідному рівні або відсутній мазок на вихідному рівні, а у 2 415 – недостатньо даних про мазок, щоб вони відповідали даним про посів. У результаті залишилося 3762 пацієнти з МЛС/Риф-ТБ (1,8 % із них становили діти віком до 15 років), які отримували триваліші схеми лікування МЛС-ТБ у період із 2010 до 2015 року та щодо яких були наявні дані щомісячної мікроскопії мазків і культуральних досліджень упродовж усього курсу лікування. Близько 60 % цих пацієнтів становили люди, які живуть із ВІЛ. Аналіз був зосереджений на з'ясуванні того, чи необхідно проводити щомісячні культуральні дослідження, а не щомісячну мікроскопію мазків або культуральні дослідження кожні два місяці, щоб не пропустити випадки неефективності лікування в пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, які отримують лікування. Також обговорювали шанси неефективності лікування в пацієнтів, у яких бактеріологічна конверсія не відбувається через 6 місяців лікування або пізніше (див. «Рекомендації щодо впровадження» та таблицю 2.24). Наявні дані не давали змоги оцінити наслідки щодо набуття (посилення) лікарської стійкості до додаткових препаратів. Також вони не давали змоги безпосередньо оцінити, чи однаково впливає частота культуральних досліджень або мікроскопії мазків на ризик неефективності лікування в пацієнтів, які отримують коротшу схему лікування МЛС-ТБ тривалістю 9–12 місяців, як це передбачалося в початковому запитанні PICO. На підставі оцінки якості доказових даних, проведеної з використанням заздалегідь визначених критеріїв та задокументованих у GRADEpro, вірогідність доказів щодо точності дослідження була оцінена як умовна.

У метааналізі ІДП порівняли ефективність двох методів з погляду чутливості та специфічності, а також проведення посіву один раз на місяць порівняно з одним разом на 2 місяці (для оцінки мінімальної частоти дослідження, необхідної, щоб без потреби не відкладати будь-який перегляд лікування). Основна увага в аналізі приділялась порівнянню того, як два дослідження виконувались з погляду прогнозування недостатності лікування або рецидиву.

Основними висновками аналізу було те, що щомісячний посів мав вищу чутливість, ніж щомісячна мікроскопія мазка (0,93 та 0,51), але дещо нижчу специфічність (0,97 та 0,99). Так само чутливість посіву, що робиться щомісяця, значно вища, ніж раз на 2 місяці (0,93 проти 0,73), але має дещо нижчу специфічність (0,97 проти 0,98). Щомісячний посів збільшує кількість виявлених пацієнтів із позитивним бактеріологічним результатом у 13 на 1000 пацієнтів та зменшує хибнонегативні результати у 13 на 1000 пацієнтів порівняно з мікроскопією мазка мокротиння. Натомість, за оцінками, щомісячне культуральне дослідження призводило до зменшення кількості справді негативних результатів на 17 на 1000 пацієнтів і збільшення кількості хибнопозитивних результатів щодо неефективності лікування на 17 на 1000 пацієнтів. Це означає, що в разі хибнопозитивного результату або невиявлення справді негативного результату лікування може бути подовжено. Додаткові незручності для пацієнта та програми вважаються відносно невеликими, враховуючи що використання багатьох зразків мокротиння та багатьох інших біологічних зразків зазвичай неінвазивне і є звичайною практикою у багатьох програмах. В умовах, коли тестування повторюється щомісяця, навряд чи один хибнопозитивний результат тесту виявиться шкідливим для пацієнта, оскільки рішення щодо лікування зазвичай залежать від щонайменше двох послідовних позитивних результатів (для позначення тривалої позитивності або реверсії), а ефект одного хибного результату триватиме лише до тих пір, поки не буде повідомлено про тест, повторений через 1 місяць.

Приблизні шанси неефективності лікування постійно зростали з кожним додатковим місяцем без бактеріологічної конверсії, з 3,6 в кінці першого місяця до 44,5 на восьмому місяці при використанні посіву (Таблиця 2.24). Однак жодна дискретна гранична точка, яка могла б послугувати надійним маркером невдачі

схеми лікування, не могла бути виявлена, за якої шанси невдачі різко зростають під час моніторингу за допомогою мікроскопії мазка мокротиння або посіву. Поріг, коли потрібно змінити лікування, залежить від бажання клініциста звести до мінімуму ризик невдачі й, зокрема, обмежити ризик продовження невдалої схеми лікування.

Таблиця 2,24. Не скориговані відношення шансів (95 % ДІ) неефективності лікування в пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, у яких до кінця відповідного місяця лікування не відбулася конверсія результату дослідження мокротиння, порівняно з пацієнтами, у яких конверсія відбулася, за методом дослідження; метааналіз ІДП (Південно-Африканська Республіка, n = 3762).

Приблизні відношення шансів відповідно до	Місяць							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Посів	**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, 10,80)	(6,88, 15,38)	(10,72, 25,00)	(15,53, 39,20)	(26,53, 74,46)
Мікроскопія 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)

ДМ: довірчі межі; ІДП: індивідуальні дані пацієнтів; МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; PICO: кількість населення, заходи, порівняння, результат; ТБ: туберкульоз.

У оцінках точності тесту була помірна якість, і ГРН вважала, що в нормальних умовах посів завжди буде чутливішим дослідженням з позитивним бактеріальним статусом, ніж мікроскопія мазка мокротиння. Однак загальна якість доказових даних була визнана низькою. Спостережувані ефекти можуть відрізнятися в пацієнтів або популяціях, характеристики яких суттєво відрізняються від характеристик учасників аналізу, наприклад в умовах низької поширеності ВІЛ-інфекції, серед дітей, пацієнтів із позалегеневими формами захворювання або пацієнтів, які отримують коротшу схему лікування МЛС-ТБ. Пацієнти, включені до аналізу (n = 3762), мали клінічні характеристики, подібні до характеристик 22 760 осіб, яких не включили до аналізу, хоча серед них дещо рідше траплялися випадки коінфекції ВІЛ, попереднього лікування та резистентності до препаратів другого ряду. З іншого боку, показник невдачі у тих, хто були включені до аналізу, становив лише 3 % в порівнянні з 12,7 % тих, що не були включені до аналізу.

Міркування щодо підгруп

Рекомендація застосовуватиметься до будь-якої тривалішої схеми, незалежно від кількості застосованих препаратів групи A, B або C та від того, чи використовувалась ін'єкційна (інтенсивна) фаза. ГРН вважає, що результати можуть застосовуватися до інших ключових підгруп пацієнтів.

Пацієнти віком до 15 років із МЛС/Риф-ТБ

Частка пацієнтів віком до 15 років із МЛС/Риф-ТБ у метааналізі ІДП становила менше ніж 2 %. Діти раннього віку зазвичай не можуть спонтанно виділяти достатню кількість мокротиння для встановлення бактеріологічного діагнозу (багато людей здебільшого мають негативний результат мікроскопії мазка). У цих пацієнтів посів може бути чутливішим для виявлення життєздатних туберкульозних бацил, навіть якщо в мокротинні або інших зразках є дуже мало організмів, нижче межі виявлення прямої мікроскопії. У дітей, які не можуть відкашлятись, можна брати зразки шлункових аспіратів або індукованого мокротиння, але повторення таких досліджень щомісяця може бути неприйнятним.

Позалегеневе захворювання

Позалегеневе захворювання зазвичай є олігобацилярним, тому біологічні зразки можуть містити мало бацил або взагалі їх не містити. У такій ситуації виявлення стійкого захворювання є ймовірнішим під час посіву, хоча збір зразків часто створює проблеми. Пряму мікроскопію все ж потрібно здійснити, оскільки вона може визначити позитивність набагато швидше, ніж посів.

ВІЛ-негативні особи

ВІЛ-негативні особи із ТБ зазвичай мають більший вміст бактерій у мокротинні та велику ймовірність виявлення за допомогою мікроскопії мазка. У такій ситуації можна очікувати, що різниця в чутливості між мазком і посівом буде менш виразною, оскільки менше пацієнтів матиме підпороговий вміст бактерій. Однак минулі дослідження наборів даних із багатьох дослідницьких центрів, у яких ВІЛ-позитивність була низькою, призвели до рекомендації ВООЗ ще у 2011 році щодо одночасного використання як мікроскопії, так і посіву, бажано щомісяця.

Пацієнти, що отримують коротшу схему лікування МЛС-ТБ

Пацієнти, що отримують коротшу схему лікування МЛС-ТБ, мають значно меншу тривалість інтенсивної фази та загального лікування. Вони отримують сім препаратів на початковій фазі і, якщо вони повністю відповідають критеріям включення/невключення, зазвичай мають сприятливіший прогноз, ніж інші пацієнти із МЛС-ТБ. Отже, НПБТ можуть враховувати, що пацієнтам, які отримують коротшу схему лікування МЛС-ТБ, може знадобитися рідший або взагалі не знадобиться посів для контролю лікування. Хоча цей аналіз не включав пацієнтів, які отримували коротшу схему лікування, ГРН пропонує НПБТ, які впроваджують цю схему, прагнути до частіших досліджень методом посіву, особливо після інтенсивної фази, щоб підтвердити бактеріологічне вилікування у пацієнтів, які завершили лікування без ознак невдачі лікування. Будь-які ознаки рецидиву після припинення лікування також потрібно досліджувати за допомогою мікроскопії мазка мокротиння, посіву та ТМЧ.

Рекомендації щодо впровадження

Якісні зразки мокротиння необхідні для того, щоб лабораторії могли правильно діагностувати ТБ. Крім того, лабораторії повинні мати достатньо місця для забезпечення якості, безпеки та ефективності послуг, що надаються клієнтам, чиї зразки досліджуються, та для забезпечення безпеки персоналу лабораторії, пацієнтів та відвідувачів *(126)*. Деякі країни мають труднощі з впровадженням та забезпеченням якості посіву мокротиння, що впливає на цю рекомендацію, оскільки це залежить від доступу до лабораторій, які можуть запропонувати посів для виявлення ТБ. Мікроскопія мазка мокротиння та посів також залежать від якості мокротиння, тому треба подбати про отримання належних зразків та транспортування їх до лабораторії відповідно до стандартних процедур, щоб підтримувати життєздатність бацил для отримання дійсного результату посіву.

У програмних умовах лікар загальної практики, що лікує пацієнтів із МЛС-ТБ, зазвичай керується не лише бактеріологічними тестами, але й маркерами відповіді на лікування або прогресування захворювання, такими як загальний стан пацієнта, збільшення ваги з часом, усунення проявів захворювання, показників крові та результатів візуалізації (наприклад, рентгенографії органів грудної клітини). Потенційне використання тесту Xpert MTB/RIF для моніторингу відповіді на лікування ще не визначено *(127, 128).*

Проведення частішого посіву потребуватиме надання відповідних ресурсів як лабораторіям, які проводять дослідження, так і пацієнту, якому, можливо, доведеться частіше відвідувати заклади і оплачувати дослідження. Необхідно враховувати цінності та вподобання пацієнтів, щоб забезпечити прийнятнішу послугу та пацієнтоорієнтовану допомогу. Посилення моніторингу не повинно здійснюватися внаслідок надмірних лабораторних послуг або порушення рівності пацієнтів у питаннях охорони здоров'я за рахунок витіснення ресурсів з інших важливих компонентів програми.

Моніторинг та оцінювання

Результати посіву та мікроскопії, проведених у пацієнтів, що отримують лікування МЛС-ТБ, повинні фіксуватися в реєстрі лікування ТБ другого ряду, а також у відповідних лабораторних реєстрах *(129)*. Іноді ці реєстри можуть існувати як частина електронної лабораторії або системи інформації про пацієнтів, що значно спрощує доступ до даних у режимі реального часу для кількох користувачів, а також може допомогти обмежити кількість помилок. Керівнику програми важливо оцінити записи в реєстрі лікування ТБ другого ряду для повноти тестування, використовуючи і мікроскопію посіву, і мікроскопію мазка мокротиння, або будь-які розбіжності між двома методами, а також цілісність рішення щодо зміни схеми або визначення результату (наприклад, чи є достатньо негативних результатів посіву, щоб їх можна було класифікувати як вилікувані). Показники успіху лікування допомагають покращити якість надання допомоги, наприклад; показники контамінації, час проведення досліджень та частку посівів, зроблених без результатів, що фіксуються в інформаційній системі пацієнта. У разі повторних позитивних посівів важливе повторне тестування на медикаментозну чутливість чи стійкість.

B6. Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Рекомендація B6.1 Початок АРТ

№	Рекомендація
B6.1	Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від рівня CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. *(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація в цьому розділі стосується одного запитання PICO:

> ***Запитання PICO (ЛС-ТБ, 2011):*** *Чи призводить застосування лікарських засобів із потенційно адитивною токсичністю, в порівнянні з їхнім уникненням, до вилікування чи інших результатів у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією та хіміорезистентним ТБ, що отримують антиретровірусну терапію?*[59]

Дані були переглянуті з 10 досліджень *(130-139)* для оцінки результатів лікування пацієнтів, коли АРТ та протитуберкульозні препарати другого ряду застосовувались разом. Жодні з даних не були з РКВ. ІДП були доступними для 217 пацієнтів з ЛС-ТБ, з яких 127 отримували АРТ. Рівень доказових даних в окремих обсерваційних дослідженнях коливався від низької до дуже низької якості.

[59] Результати, що розглядалися для цього питання, включали: 1. Вилікування (невдача лікування); 2. Швидкий початок відповідного лікування; 3. Уникнення набуття або посилення лікарської стійкості; 4. Виживаність (смерть унаслідок ТБ); 5. Відсутність захворювання після лікування; підтримання вилікування (рецидив); 6. Випадки, коли хворий на ТБ зберігає прихильність до терапії (за замовчуванням або переривання лікування через відсутність прихильності); 7. Охоплення групи пацієнтів або доступ до відповідного лікування ЛС-ТБ; 8. Конверсія мазка чи посіву під час лікування, 9. Прискорене виявлення лікарської стійкості; 10. Уникнення зайвого лікування МЛС-ТБ; 11. Охоплення популяції або доступ до діагностики ЛС-ТБ; 12. Запобігання або переривання передачі ЛС-ТБ іншим людям, включаючи інших пацієнтів та працівників охорони здоров'я; 13. Найкоротша тривалість лікування; 14. Уникнення токсичності та побічних реакцій унаслідок протитуберкульозних препаратів; 15. Витрати для пацієнта, включаючи прямі витрати на медичну допомогу та інші витрати, такі як транспорт і втрачена заробітна плата через втрату працездатності; 16. Усунення ознак та симптомів ТБ; можливість відновлення звичної життєвої діяльності; 17. Взаємодія протитуберкульозних препаратів з непротитуберкульозними препаратами, та 18. Вартість програми боротьби з ТБ.

Огляд результатів

Об'єднані ІДП в межах тривалих когортних досліджень показав менший ризик смертності та більшу ймовірність вилікування та усунення ознак та симптомів ТБ у пацієнтів, що отримують АРТ, в порівнянні з особами, які не отримують АРТ (доказові дані низької вірогідності). Існують доказові дані дуже низької вірогідності щодо інших результатів, які вважалися критичними або важливими для ухвалення рішень (наприклад, серйозні несприятливі ефекти від лікарських засобів другого ряду від ЛС-ТБ, виникнення конверсії мазка мокротиння або конверсія посіву, взаємодія АРТ з протитуберкульозними препаратами і лікування за замовчуванням). Наявні дані не дозволяють оцінити низку інших результатів, що становлять інтерес, а саме: уникнення набуття додаткової хіміорезистентності, запобігання передачі ТБ, підтримання лікування без рецидивів, встановлення оптимальної тривалості лікування МР ТБ, уникнення зайвого лікування МР ТБ, зменшення витрати та покращення доступу пацієнтів до відповідної допомоги.

Переваги

Настійна рекомендація щодо використання АРТ частково ґрунтується на непрямих доказових даних щодо її використання у будь-якого пацієнта з активною формою ТБ, у якого спостерігаються значні корисні ефекти та дуже висока смертність, коли АРТ не використовується *(140)*, особливо в пацієнтів із сильним імунодефіцитом (кількість клітин CD4 <50 клітин/мм^3) *(141, 142)*. За відсутності інших даних, характерних для пацієнтів із ЛС-ТБ, які отримують протитуберкульозні препарати другого ряду, рішення про те, коли розпочати АРТ, не повинно відрізнятися від підходу до ВІЛ-позитивного хворого із чутливими ТБ. Отже, АРТ потрібно починати незалежно від кількості клітин CD4, і як тільки протитуберкульозна терапія переноситься, в ідеалі – вже через 2 тижні й не пізніше 8 тижнів після початку протитуберкульозної терапії *(140, 143)*. Однак хворі на ТБ, які живуть з ВІЛ, із тяжкою імуносупресією (наприклад, кількість CD4 < 50 клітин/мм^3) повинні отримати АРТ протягом перших 2 тижнів від початку лікування ТБ *(117)*.

Ризики

Успішне впровадження цієї рекомендації залежатиме від наявності більшої кількості працівників, які спеціально пройшли навчання з питань лікування ВІЛ та ЛС-ТБ та взаємодії лікарських засобів. Ймовірно, знадобиться значне збільшення доступності та доступу пацієнтів до лікування та додаткова підтримка для забезпечення їхнього дотримання. Необхідність посилення інтеграції лікування ВІЛ та ТБ для ефективного лікування пацієнтів, швидкої оцінки НЯ та врахування випадків тривалого лікування потребуватимуть більших ресурсів. Оновлена інформація про взаємодію між антиретровірусними та протитуберкульозними препаратами тепер доступна в Інтернеті *(53)*.

Цінності та вподобання

Велика увага була приділена таким результатам, як запобігання ранньої смерті та передачі ТБ, а невелика увага була приділена ресурсам, необхідним для надання АРТ для всіх пацієнтів із МЛС-ТБ з ВІЛ-інфекцією.

B7. Хірургічне втручання у пацієнтів, які проходять лікування МЛС/Риф-ТБ

Рекомендація B7.1 Хірургічне втручання для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ

№	Рекомендація
B7.1	У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендація в цьому розділі стосується одного запитання PICO:

> ***Запитання*** *PICO (ЛС-ТБ, 2016): Чи призводять два втручання (затримка початку лікування та планова операція) до вилікування та інших результатів серед пацієнтів, що отримують лікування МЛС-ТБ?* [60]

Хірургічне втручання застосовується для лікування хворих на ТБ ще з моменту появи хіміотерапії. У багатьох країнах воно залишається одним із варіантів лікування ТБ. Зважаючи на складну перспективу в багатьох умовах неналежних схем лікування ЛС-ТБ та ризику виникнення серйозних наслідків, роль легеневої хірургії переоцінюється як засіб для зменшення кількості легеневої тканини в разі стійкої патології, зменшення бактеріального навантаження і тим самим покращення прогнозу. Огляду для цього питання ратувався як на даних метааналізу ІДП для оцінки ефективності різних форм факультативної хірургії в якості доповнення до комбінованої медичної терапії МЛС-ТБ *(144)*, а також на систематичному огляді і метааналізі на рівні дослідження *(145)*. Були отримані демографічні, клінічні, бактеріологічні, хірургічні дані та результати лікування пацієнтів із МЛС-ТБ від авторів 26 когортних досліджень, які брали участь у зборі індивідуальних даних дорослих пацієнтів (ІДПд) *(81)*. Аналізи, зведені в таблицях GRADE, складаються з трьох страт, що порівнюють успіх лікування (наприклад, вилікування та завершення лікування) з різними комбінаціями невдачі лікування, рецидиву, смертності та ВПС. Два набори таких таблиць були підготовлені, одна для часткової резекції легень та одна для пневмонектомії. На підставі оцінки якості доказових даних, проведеної з використанням заздалегідь визначених критеріїв та задокументованих у GRADEpro, вірогідність доказів була оцінена як дуже низька та низька, залежно від оціненого результату та типу дослідження.

У метааналізі на рівні дослідження, у якому досліджували усі форми хірургічного втручання разом, було виявлено статистично значне поліпшення вилікування та успішні результати лікування серед пацієнтів, які перенесли операцію. Однак, коли в метааналізі ІДПд вивчали пацієнтів, які перенесли часткову резекцію легень та тих, у кого була радикальніша пневмонектомія в порівнянні з пацієнтами, які не перенесли операцію, ті, хто переніс часткову резекцію легень, мали статистично вірогідніші показники успіху лікування. Ті пацієнти, які перенесли пневмонектомію, не мали кращих результатів, ніж ті, хто не переніс операцію. Прогноз виявився кращим, коли проводили часткову резекцію легень після конверсії посіву. Цей ефект не спостерігався у пацієнтів, які перенесли пневмонектомію. Є кілька важливих застережень до цих даних. Ймовірно, існуватиме істотна систематична помилка, оскільки оперуватимуть лише пацієнтів, що підходять до операції. Жоден пацієнт із ВІЛ-коінфекцією у ІДПд не переніс операцію резекції легень. Тому ефекти хірургічного втручання серед людей, які живуть з ВІЛ, з МЛС-ТБ не можна було оцінити. Показники смертності значуще не відрізнялися між тими, хто переніс операцію, в порівнянні з тими, хто отримував лише медичне лікування. Однак результати можуть бути упередженими, оскільки ризик смертності міг бути набагато вищим серед пацієнтів, яким була призначена операція, але не була проведена.

Міркування щодо підгруп

Очікується, що відносні вигоди від хірургічних операцій будуть в значній мірі залежати від цільових підгруп населення. Аналіз не міг забезпечити вдосконалену диференціацію типу пацієнта, який найкраще підходив би для втручання або типу втручання, який мав би найбільшу користь. Очікується, що вплив у звичайного пацієнта, який вважається придатним для операції, буде помірним. Шанси на успіх у пацієнтів з ШЛС-ТБ (визначення до 2021 року) були статистично значно нижчими в разі проведення операції в порівнянні з іншими пацієнтами (сСШ): 0,4, 95 % ДМ: 0,2-0,9). Цей ефект, ймовірно, може бути необ'єктивним, враховуючи що в пацієнтів, які перенесли операцію, були б інші чинники, що вказували б на погані результати, які неможливо скоригувати.

---

[60] Результати охоплюють 1. Результати «вилікувано/лікування завершено» до кінця лікування; 2. Конверсію посіву до 6 місяців; 3. Невдача лікування; 4. Рецидив; 5. Виживаність (або смерть); 6. Побічні реакції (тяжкість, тип, клас органів); 7. Прихильність до терапії (або переривання лікування через відсутність прихильності).

Рекомендації щодо впровадження

Часткову резекцію легень для пацієнтів із МЛС-ТБ потрібно розглядати лише в умовах належного хірургічного втручання, кваліфікованих та досвідчених хірургів та ретельного підбору кандидатів.

B8. Одночасне лікування вірусу гепатиту С (ВГС) та МЛС/Риф-ТБ

Рекомендація B8.1 Лікування ВГС та МЛС/Риф-ТБ

№	Рекомендація
B8.1	У пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС ВООЗ рекомендує одночасно призначати лікування ВГС та ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

1. Ця рекомендація стосується пацієнтів із підтвердженим МР/РР-ТБ та HCV-інфекцією.
2. Початок лікування має відбуватися з урахуванням потенційного розвитку діареї та інших супутніх захворювань.

Обґрунтування

Обґрунтування цієї рекомендації ґрунтується на експертних доказових даних і міркуваннях, докладно викладених у наступних підрозділах.

За оцінками, у всьому світі у 2023 році у 400 000 людей (95% ІН: 360 000-440 000) розвинувся МЛС/Риф-ТБ. Спостерігається стійке поліпшення показників успішності лікування людей з діагнозом МЛС/Риф-ТБ, але вони залишаються тривожно низькими. У 2021 році в усьому світі показник успішності лікування становив 68 %, порівняно з 60 % у 2019 році та 50 % у 2012 році. Лікування МЛС/Риф-ТБ пов'язане з багатьма проблемами, які ще більше загострюються для людей з уже існуючими захворюваннями печінки через потенційну гепатотоксичність деяких протитуберкульозних препаратів, що може підвищити ризик медикаментозного ураження печінки *(5)*.

Епідеміологія хронічного гепатиту С та туберкульозу значною мірою збігається через спільні чинники ризику (наприклад, вживання ін'єкційних наркотиків, бездомність або ув'язнення). Хронічний вірусний гепатит С або В може негативно впливати на лікування ТБ, підвищуючи ризик гепатотоксичності протитуберкульозних препаратів і, таким чином, впливаючи на вибір препаратів; у свою чергу, це може знизити рівень успіху лікування ТБ. За оцінками, глобальний показник серопоширеності антитіл до ВГС у хворих на туберкульоз становить 10,4 %, що перевищує середній показник у загальній популяції, який становить 1,4 %. Більше того, дослідження серед хворих на туберкульоз, які вживають нелегальні ін'єкційні наркотики, свідчать про поширеність ВГС на рівні 92,5 % (95 % ДІ: 80,8–99,0) *(146)*.

Короткодіючі (від 12 -24 тижнів) пероральні противірусні засоби прямої дії (ПЗПД) змінили підхід до лікування ВГС, демонструючи високі показники одужання– понад 90 % пацієнтів досягають стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), що свідчить про елімінацію вірусу, а також відмінний профіль безпеки та високу переносимість. Відомі лікарські взаємодії з рифаміцинами унеможливлюють одночасне застосування ПЗПД при ТБ з лікарською чутливістю (очікується, що з препаратами для лікування МЛС/Риф-ТБ взаємодія буде незначною або взагалі відсутня)
(147). Однак відносно мало відомо про те, як вести пацієнтів із МЛС-ТБ, які мають хронічну ВГС-інфекцію, а національні політики та практики відрізняються, що підкреслює потребу в глобальній настанові. Дані клінічних досліджень щодо безпеки та ефективності лікування ТБ у пацієнтів з ознаками печінкової токсичності обмежені; у більшість ключових досліджень не включаються учасники з рівнем печінкових ферментів, що більш ніж утричі перевищує верхню межу норми. Незважаючи на обмеженість прямих доказів, паралельне лікування ВГС та

МЛС/Риф-ТБ видається доцільним і потенційно корисним для пацієнтів із коінфекцією. Для вирішення цієї проблеми ВООЗ доручила проведення систематичного огляду літератури з питань одночасного лікування ЛС-ТБ та гепатиту С. Результати цього систематичного огляду показали, що опубліковані докази з цього питання є мінімальними *(148)*.

Експертні докази були визначені як спостереження або досвід, отримані від особи, яка є обізнаною або досвідченою в певній галузі *(149)*. Цей підхід можна розглядати за певних обставин, якщо є мало або взагалі немає опублікованих прямих доказових даних. Щоб заповнити цю прогалину в знаннях, «експертні докази» можна розглядати так само, як і звіти про випадки або серії випадків, що використовуються в межах GRADE (Система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання), якщо для їх збору застосовуються систематичні та прозорі методи, а опис доказів зводить до мінімуму інтерпретацію того, якою мірою вони підтверджують той чи інший висновок.

Незважаючи на брак загальних даних та потенційні лікарські взаємодії, одночасне лікування ВГС та МЛС/Риф-ТБ видається можливим, оскільки воно зупиняє реплікацію вірусу. Це свідчить про те, що загальні переваги, ймовірно, переважають над потенційною шкодою.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних; зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації.

Запитання PICO

Рекомендація у цьому розділі є результатом оцінювання запитань PICO, наведених нижче.

> ***Запитання*** *PICO (ЛС-ТБ, 2022): Чи потрібно призначати лікування ВГС одночасно з лікуванням МЛС-ТБ у пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС?*

Розглянуті дані та дослідження

У 2022 році систематичний огляд виявив загалом 106 досліджень, які повідомляли про поширеність ВГС серед хворих на ТБ. В огляді повідомляється, що глобальна об'єднана поширеність позитивного результату на антитіла до ВГС за даними досліджень становила 10,4% (95% ДІ: 8,5-12,5). Об'єднаний показник поширеності позитивності на антитіла до ВГС за регіонами ВООЗ був найвищим у Європейському регіоні – 17,5% (95% ДІ: 12,2-23,5), за ним слідували Регіон Південно-Східна Азія – 7,9% (95% ДІ: 3,5-13,9), Регіон Америка – 7,5% (95% ДІ: 5,2–10,1), Регіон Західної частини Тихого океану – 6,2 % (95 % ДІ: 3,6–9,5), Регіон Східного Середземномор'я – 5,7 % (95 % ДІ: 3,1–8,9), а Африканський регіон – 3,5 % (95 % ДІ: 0–16,1) *(149, 150)*.

У продовження цього огляду було розроблено онлайн-опитування для збору експертних даних щодо стратегій лікування пацієнтів з коінфекцією ВГС та МЛС/Риф-ТБ.

Спочатку було поставлено вищезгадане запитання PICO, і для збору відповідних даних з опублікованих досліджень було проведено систематичний огляд літератури. Цей систематичний огляд виявив лише одне невелике дослідження, яке відповідало критеріям відповідності. У двох інших невеликих дослідженнях описувалося одночасне лікування і висловлювалися припущення, що сумісне застосування препаратів може добре переноситися і асоціюватися зі стійкою вірусологічною відповіддю (СВВ) при ВГС. Жодне з досліджень не порівнювало результати лікування пацієнтів, які отримували одночасне лікування, з результатами лікування пацієнтів, які отримували тільки лікування МЛС/Риф-ТБ. Враховуючи поточний стан доказової бази, на основі наявних досліджень неможливо зробити висновок щодо одночасного призначення лікування МЛС/Риф-ТБ і ВГС та результатів лікування МЛС/Риф-ТБ на основі наявних досліджень.

Збір експертних даних був обраний в якості рішення для відповіді на запитання настанови, де не вистачає опублікованих даних досліджень для завершення розробки рамок EtD GRADE. Він відповідає раніше розробленим концепціям і встановленим етапам, що використовуються ГРН *(149, 150)*. Після визначення зовнішньої групи експертів для проведення опитування з метою збору даних щодо одночасного призначення лікування пацієнтам з коінфекцією

МЛС-ТБ та ВГС ВООЗ звернулася до своїх регіональних представництв з метою виявлення експертів з відповідним досвідом у цій сфері. Окрім надання даних про результати лікування пацієнтів для відповіді на запитання PICO, експертам було запропоновано надати інформацію щодо інших критеріїв прийняття рішень, включаючи вартість, доцільність та прийнятність спільного призначення препаратів для лікування МЛС-ТБ та ВГС. Експертні свідчення були зібрані за допомогою онлайн-опитування, а також була проведена перевірка якості наданих даних (наприклад, перевірка правильності підрахунку суми медичних результатів у різних пацієнтів), з подальшим контактом та електронною поштою з окремими респондентами, якщо були потрібні будь-які роз'яснення.

Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Дані, зібрані від респондентів, які лікували щонайменше одного пацієнта з МЛС/Риф-ТБ та ВГС (тобто основна група) та щонайменше одного пацієнта з МЛС/Риф-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС (тобто група порівняння), були включені в порівняльний аналіз. В аналізі розраховували відношення ризиків (ВР) для оцінки ефектів лікування для результатів, що становлять інтерес (тобто успіх лікування ТБ, невдача лікування ТБ, смерть, ВПС, ПР, ПР з боку печінки та успіх лікування ВГС).

Для розрахунку об'єднаних оцінок ефектів з 95% ДІ за допомогою метааналізу випадкових ефектів були побудовані форест-діаграми. ВР були об'єднані за допомогою методу Мантеля-Хензеля, який є надійним у випадку розріджених даних *(151).* Оцінка гетерогенності була розрахована за допомогою методу обмеженої максимальної правдоподібності *(152*), а стандартна похибка оцінки об'єднаного ефекту була отримана за допомогою методу Хартунга-Кнаппа-Сідіка-Джонкмана *(153)*. Моделювання показало, що ці методи мають меншу стандарт похибку, ніж альтернативні, і є стійкішими до змін в оцінці дисперсії гетерогенності *(154).* У випадках, коли в одній із груп не було зареєстровано жодної події, застосовували адаптивну поправку на безперервність, обернено пропорційну відносному розміру групи, що є вдосконаленням порівняно з використанням сталої поправки. У методі враховуються розріджені дані та незбалансовані групи *(155).* Гетерогенність між дослідженнями оцінювали за допомогою Q-критерію Кохрена (*156*) з порогом значущості 0,10 та показника I-квадрат *(157)* (>50% вказує на значну гетерогенність). Для проведення описового аналізу були розраховані об'єднані пропорції семи результатів, що становлять інтерес, у групах пацієнтів, які отримували комбіноване лікування МЛС-ТБ і ВГС, і окремо в групах, які отримували лікування МЛС-ТБ з відтермінуванням початку лікування ВГС. Пропорції однієї групи були об'єднані за допомогою біноміальних узагальнених лінійних змішаних моделей з логіт-зв'язком. Хоча для прийняття рішень використовувався аналіз порівняльних даних, об'єднані пропорції (які включали додаткові дані, хоча і з різних порівняльних і непорівняльних когорт) також розглядалися для підтримки дискусій ГРН (наприклад, при розгляді напрямку ефектів).

Резюме доказових даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних

Шістнадцять респондентів (лікарів-експертів) з дев'яти країн надали дані про результати лікування пацієнтів в опитуванні експертних доказів, які стосувалися 135 пацієнтів, які отримували комбіноване лікування МЛС-ТБ і ВГС, та 439 пацієнтів, які отримували лікування лише МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС. Серед цих відповідей вісім респондентів надали дані з обох когорт (тобто основної та порівняльної) для порівняльного аналізу, а інші вісім надали дані лише з основної або порівняльної когорти для описового аналізу. Загальна вірогідність доказів була дуже низькою, оскільки розрахункові оцінки ефектів ґрунтувалися на даних про результати, отриманих на основі пригадування або записів, отриманих під час опитування експертів; отже, існував дуже серйозний ризик систематичної похибки через потенційне спотворення, систематичну похибку відбору та систематичну похибку пригадування (тобто оцінки результатів), а також неточності в оцінках ефектів для більшості результатів.

Бажані ефекти

Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС порівняно з лікуванням тільки МЛС-ТБ з відтермінуванням лікування ВГС може призвести до збільшення успіху лікування МЛС-ТБ, але докази дуже непевні (ВР: 1,25; 95 % ДІ: 1,07-1,46; дуже низький рівень достовірності доказів ефектів); це відповідає на 163 більше успіхів у лікуванні МЛС-ТБ на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 46 більше до на 300 більше). Одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС також може призвести до зменшення кількості випадків невдачі лікування

МЛС-ТБ, але знову ж таки, докази дуже непевні (ВР: 0,30; 95 % ДІ: від 0,12 до 0,74; дуже низький рівень достовірності доказів ефектів); це відповідає на 27 менше невдач лікування МЛС-ТБ на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 34 менше до на 10 менше). Одночасне застосування лікування також може призвести до меншої кількості втрат зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, але докази дуже непевні (ВР: 0,42; 95 % ДІ: від 0,24 до 0,73; дуже низький рівень достовірності доказів ефектів); це відповідає на 103 менше випадків втрат зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 135 до на 48 менше).

Застосування одночасного лікування МЛС-ТБ і ВГС також може призвести до невеликого зниження смертності, хоча докази знову ж таки дуже непевні (ВР: 0,98; 95 % ДІ: від 0,22 до 4,33; дуже низький рівень достовірності доказів впливу); це відповідає двом меншим смертям на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 92 менше до на 391 більше). Щодо успішності лікування ВГС, то повідомлялося про дуже мало подій на основі даних лише семи пацієнтів в одній з порівняльних когорт, і жодних висновків щодо цього результату не можна зробити. ГРН відзначила прогалину в знаннях про результати лікування ВГС через недостатню кількість даних. У дев'яти когортах із загальною кількістю 124 пацієнтів, які отримували одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС, об'єднана оцінка успіху лікування ВГС становила 95,1% (95% ДІ: 84,3% - 98,6%). Що стосується додаткових міркувань, то ГРН також відзначила потенційну користь додаткової підтримки прихильності до лікування ВГС при одночасному лікуванні МЛС-ТБ. Профіль доказів GRADE надає повний опис оцінок ефектів, а також описовий аналіз об'єднаних пропорцій подій з усіх когорт для кожного з результатів для здоров'я.

Небажані ефекти

Щодо потенційної шкоди від одночасного застосування препаратів для лікування МЛС-ТБ та ВГС, експертів попросили повідомити про ПР та, як підгрупу цих подій, про ПР з боку печінки. Одночасне лікування може призвести до зниження загальної кількості ПР, але докази цього дуже непевні (ВР: 0,72; 95 % ДІ: від 0,49 до 1,07; дуже низький рівень достовірності доказів ефектів); це відповідає зменшенню кількості ПР на 223 випадки на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 405 менше до на 56 більше). Серед цих ПР може спостерігатися збільшення кількості ПР з боку печінки при одночасному застосуванні лікування МЛС-ТБ та ВГС, але докази дуже непевні (ВР: 1,19; 95 % ДІ: від 0,23 до 6,16; дуже низька вірогідність доказів ефектів); це відповідає 59 додатковим ПР з боку печінки на 1000 пацієнтів (95% ДІ: від на 240 менше до на 1000 більше).

Доказові дані для рекомендацій: міркування

ГРН дійшла висновку, що баланс ефектів, ймовірно, свідчить на користь одночасного лікування МЛС-ТБ і ВГС для пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, ко-інфікованих ВГС, незважаючи на дуже низьку вірогідність доказів щодо критичних наслідків, враховуючи ризик систематичної похибки наявних експертних доказів, а також неточність розрахункових оцінок ефектів. ГРН вважає, що, ймовірно, не існує значної варіабельності або невизначеності щодо того, як пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, ко-інфіковані ВГС, будуть оцінювати результати лікування МЛС-ТБ та ВГС, і вирішила, що варіант одночасного лікування буде прийнятним і доцільним. ГРН також зазначила, що варіант одночасного лікування мав би передбачувану економічну ефективність, якби обидва види лікування були розпочаті разом, без відтермінування лікування ВГС. Враховуючи ці міркування, ГРН надала умовну рекомендацію щодо переваги одночасного лікування МЛС-ТБ та ВГС над відтермінуванням лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ.

Витрати та економічна ефективність

Для цього огляду не проводився аналіз економічної ефективності, але відповіді експертів на опитування виявили різні погляди на фінансові наслідки одночасного призначення лікування МЛС-ТБ та ВГС. Значна кількість респондентів – 39% (*n*=7) – вказали на додаткові витрати, 11% (*n*=2) не зазначили жодних фінансових наслідків, а 28% (*n*=5) не змогли визначити конкретні фактори витрат. Однак, на думку ГРН, одночасне призначення лікування МЛС-ТБ та ВГС може мати сприятливу економічну ефективність, зокрема, з огляду на те, що такий варіант може призвести до менших втрат при подальшому спостереженні за пацієнтами. Незважаючи на те, що лікування МЛС-ТБ зазвичай є безкоштовним для пацієнтів, тоді як лікування ВГС може не покриватися,

загальна вартість лікування залишається незмінною незалежно від того, чи призначається лікування ВГС одночасно, чи розпочинається з відтермінуванням. В ситуаціях, коли лікування ВГС не покривається національним медичним страхуванням, пропонується розглянути можливість використання генеричних препаратів як спосіб полегшити фінансовий тягар для пацієнтів.

Міркування щодо підгруп

Незважаючи на обмеженість даних і дуже низьку вірогідність доказів, ГРН вважає, що екстраполяція на ширші групи пацієнтів, включаючи дітей, є виправданою, особливо щодо потенційних переваг одночасного застосування обох методів лікування. Однак відсутність даних для окремих підгруп (наприклад, вагітні жінки, люди, які живуть з ВІЛ, діти молодшого віку та пацієнти з цирозом печінки) вимагає обережності в екстраполяції отриманих результатів на всіх пацієнтів. ГРН обговорила, чи можна застосовувати конкретні висновки до людей, які живуть з ВІЛ, з застереженнями, що випливають з відсутності конкретних даних про такі підгрупи, як люди похилого віку та люди з супутніми захворюваннями, а також інших факторів, які неможливо було отримати за допомогою опитування експертних даних. ГРН підкреслила відсутність всебічних даних щодо цих підгруп і наголосила на необхідності обережного підходу до таких екстраполяцій.

Рекомендації щодо впровадження

ГРН зазначила, що клініцисти повинні ініціювати одночасне лікування МЛС-ТБ та ВГС відповідно до знань та врахування супутніх захворювань у пацієнтів та їхнього стану. Група наголосила, що під час упровадження рекомендації необхідно відкрито інформувати пацієнтів про тип доказів, на яких вона ґрунтується, та про дуже низький рівень достовірності цих доказів, чітко повідомляючи про це в процесі прийняття рішень. Нарешті, при розгляді впровадження рекомендації було підкреслено, що недоступність лікування ВГС не повинна затримувати лікування МЛС/Риф-ТБ.

Лікарські взаємодії

Хоча дані про лікарські взаємодії між новітніми препаратами для лікування ВГС (противірусні препарати прямої дії – ППДП) та препаратами для лікування МЛС-ТБ обмежені, наявні докази свідчать про мінімальну взаємодію між ними. Проте все ж таки рекомендується дотримуватися обережності.

Бедаквілін, ключовий компонент більшості схем лікування МЛС-ТБ, може підвищувати ризик печінкової токсичності, особливо при одночасному застосуванні з деякими препаратами для лікування ВГС. Крім того, деякі препарати для лікування МЛС-ТБ (наприклад, етіонамід/протіонамід та клофазимін) можуть взаємодіяти з певними ППДП (даклатасвір), впливаючи на їх засвоєння організмом, хоча це не було доведено *(158).*

Через ці потенційні взаємодії важливо проконсультуватися зі спеціалістом. Спеціаліст може оцінити індивідуальні фактори пацієнта та порекомендувати оптимальний план лікування, який мінімізує лікарські взаємодії та максимізує успіх лікування як ВГС, так і МЛС-ТБ *(147).*

Пацієнт-орієнтований підхід

Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування. Підтримка прихильності пацієнтів до лікування може бути важливою для утримання пацієнтів на лікуванні, навіть якщо схема лікування є відносно короткою. Рекомендації ВООЗ щодо догляду та підтримки, а також відповідний посібник доступні в Інтернеті у *Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування – догляд та підтримка при туберкульозі (159)*, а також у розділі 3 цього зведеного документа.

Пацієнти, які проходять лікування як ВГС, так і МЛС/Риф-ТБ, потребують ретельного моніторингу протягом усього курсу лікування. ГРН підкреслила важливість регулярних клінічних оцінок та лабораторних досліджень. Конкретний графік тестування визначається медичним працівником, але може включати таке:

- **Моніторинг ВГС** – зазвичай включає тестування на РНК ВГС для відстеження вірусного навантаження та оцінки відповіді на лікування. СВВ через 12 тижнів після закінчення лікування свідчить про вилікування. Інші аналізи, в тому числі

функціональні проби печінки, також є важливими для моніторингу потенційного ураження печінки, і їх необхідно проводити під час лікування *(160)*.

- **Моніторинг МЛС-ТБ** – відповідь на лікування слід контролювати за допомогою щомісячного мікроскопічного дослідження мокротиння та мазка і посіву (в ідеалі з однаковою частотою). Графік мікроскопічного моніторингу має бути подібним до графіка бактеріологічного моніторингу, рекомендованого для коротших пероральних схем лікування МЛС-ТБ *(8)*.

Базуючись на рекомендаціях сучасної літератури та клінічному досвіді, група експертів рекомендує наступне щодо моніторингу та оцінки безпеки та ефективності сумісного застосування схем лікування ВГС та МЛС-ТБ:

- реалізація обох схем вимагає доступу до обох препаратів; однак недоступність лікування ВГС не повинна затримувати початок лікування МЛС-ТБ;
- медичні програми повинні мати доступ до надійних ТМЧ до препаратів для лікування МЛС-ТБ, бактеріологічних тестів (мікроскопія мазка мокротиння та посів), а також моніторингу вірусологічної відповіді на ВГС; і
- Хоча оцінені дані не виявили жодних суттєвих сигналів ризику, системи активного моніторингу безпеки протитуберкульозних препаратів та управління виявленими ризиками мають функціонувати належним чином, щоб забезпечувати ретельний активний моніторинг ПР і своєчасне виявлення, усунення та повідомлення про підозрювану або підтверджену токсичну дію лікарських засобів.

Прогалини у наукових дослідженнях

Окрім узагальнення наявних доказових даних, огляди, проведені для цієї зведеної настанови, виявили низку прогалин у сучасних знаннях про критичні сфери лікування ЛС-ТБ. Оцінці впливу досліджень на пацієнтах зазвичай присвоювали низький або дуже низький рівень вірогідності, що пояснює, чому більшість рекомендацій у цих рекомендаціях є умовними. Деякі прогалини визначені в попередніх настановах щодо лікування ТБ *(2, 16)* зберігаються. Під час створення таблиць доказових даних та рішень (EtD) GRADE бракувало досліджень про те, як пацієнти, особи, які здійснюють догляд, та інші зацікавлені сторони оцінюють різні варіанти лікування та результати (наприклад, час конверсії мокротиння, вилікування, невдача лікування та рецидив, смертність та серйозні ПР). Сфери, які були б актуальними для багатьох пріоритетних питань програмного лікування ЛС-ТБ, охоплюють дослідження впровадження, дослідження використання ресурсів, додаткові витрати, прийнятність, застосовність, рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, цінності та вподобання пацієнтів та працівників охорони здоров'я, а також включення показників якості життя.

Прогалини у наукових дослідженнях, які були виявлені послідовними ГРН, групуються за відповідними розділами цієї настанови, хоча деякі з них взаємопов'язані.

6-місячна схема BPaL/M/C для лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- ефективність, безпеку та переносимість схеми лікування BPaL/M у підгрупах пацієнтів, щодо яких наявні дані обмежені або відсутні, а саме в дітей віком до 14 років, пацієнтів із позалегеневим ТБ, людей, які живуть із ВІЛ і мають кількість клітин CD4 менше ніж 100, а також вагітних і жінок, які годують грудьми;
- дані з інших регіонів та країн (крім країн з центрами, включеними до недавніх досліджень);
- опис механізму та молекулярних маркерів стійкості до претоманіду, що дозволяють розробити ТМЧ, клінічні наслідки впливу лінії 1 на ефективність претоманіду,[61] перехресна стійкість з деламанідом та спостереження за розвитком стійкості з належним урахуванням впливу обраних мутацій;
- документування повного профілю ПР на претоманід та частоти відповідних НЯ з наголосом на гепатотоксичність та репродуктивну токсичність у людини;
- дані щодо безпеки застосування претоманіду (Pa) та його дозування в дітей віком до 14 років;
- вивчення відносної ефективності (і доданої вартості у схемах з декількома лікарськими засобами) претоманіду та деламаніду;
- дослідження, що фіксують результати, для яких нині недостатньо даних (наприклад, набуття лікарської стійкості та якість життя);
- масштабніші клінічні випробування та програмні дані щодо схем лікування BPaL і BPaLC для подальшого уточнення рекомендацій;
- дослідження географічних відмінностей у частоті та тяжкості побічних реакцій, пов'язаних з лінезолідом, та основної причини (відмінності між північними та південними регіонами спостерігалися у ретроспективному аналізі великих та незрозумілих відмінностей у побічних реакціях, пов'язаних з лінезолідом, між дослідницькими центрами);
- вивчення можливості заміни моксифлоксацину левофлоксацином;
- вивчення ступеня перехресної стійкості між бедаквіліном та клофазіміном;
- моніторинг стійкості до нових та перепрофільованих лікарських засобів;

[61] Ефект лінії спостерігається для штамів лінії 1, які, як показано, демонструють вищі МІК, ніж інші лінії in vitro. Клінічна значущість такого ефекту in vivo не відома *(161)*.

- вивчення методів забезпечення дотримання схеми лікування;
- вивчення складу схем лікування, коли є складові схем, що є лікарськими засобами нового покоління; і
- вивчення ефективності інших 6-місячних схем.

6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfx/C)

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- дослідження щодо вибору хінолонів для 6-місячних схем та результатів лікування (наприклад, моксифлоксацин/левофлоксацин); та
- Аналіз співвідношення витрати / ефективність.

9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- ефективність та безпека варіантів короткострокової схеми лікування МЛС-ТБ, коли ін'єкційний засіб замінюється пероральним засобом (наприклад, бедаквіліном), а загальна тривалість скорочується до 6 місяців або менше;
- порівняння ефективності цих варіантів коротшої схеми було б корисним в:
  - підгрупах пацієнтів, які часто систематично не включалися в дослідження або когорти країн (наприклад, діти, пацієнти з додатковою стійкістю, пацієнти із позалегеневим ТБ та вагітні жінки або жінки, що годують груддю);
  - умовах, коли фонова стійкість до лікарських засобів, окрім FQ та ін'єкційних препаратів другого ряду, висока (наприклад, PZA або стійкість до ізоніазиду високого рівня);
- додаткових РКВ та співвідношенні шансів щодо короткострокового лікування МЛС-ТБ пероральними препаратами, що також дозволяє порівняти короткострокове та довгострокове лікування пероральними препаратами;
- програмних даних з інших країн, крім Південної Африки;
- дані стосовно дітей, вагітних жінок, людей похилого віку, хворих на діабет та інших особливих груп пацієнтів;
- даних про пацієнтів із тяжким ТБ;
- інформація про частоту та механізми набуття стійкості до бедаквіліну та генетичні маркери, які вказують на ймовірну стійкість; і
- визначенні оптимальних супутніх препаратів, які захищають бедаквілін та обмежують набуття стійкості до бедаквіліну, включаючи врахування необхідності захисту від потенційного разового впливу засобу (враховуючи його винятково довгий період напіввиведення), якщо бедаквілін одночасно припиняється як супутні препарати.

Модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- роль стійкості до PZA та вимоги до його використання в схемах;
- інформація про стійкість до бедаквіліну в країнах, отримана в ході наглядових досліджень;
- вплив схем на інші групи пацієнтів, наприклад, дітей або хворих на діабет;
- дослідження прийнятності схем; та
- для схеми 9BDLLFxZ – дослідження щодо підтримки пацієнтів та прихильності до деламаніду.

Триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- оптимальна комбінація лікарських засобів та підхід до складання схеми лікування для дорослих та дітей із МЛС/Риф-ТБ, з додатковою стійкістю до основних препаратів бо без неї;
- РКВ, яких не вистачає, особливо тих, що охоплюють нові лікарські засоби та схеми лікування, – оприлюднення результатів перших випробувань фази 3 для МР ТБ призвело до дискусій щодо клінічної актуальності дизайну та кінцевих точок, обраних для цих досліджень, вимагаючи додаткового позапротокольного аналізу даних для дослідження потенційної доданої цінності експериментальних втручань;
- включення та окреме звітування про результати для основних підгруп у РКВ, особливо дітей, вагітних та жінок що годують груддю, та людей, які живуть з ВІЛ, що отримують лікування;
- дослідження фармакокінетики та безпеки для визначення оптимального дозування лікарських засобів (особливо під час вагітності), а також ефекту від швидкого маніпулювання існуючими лікарськими формами;
- повне документування побічних реакцій та стандартизованих даних про органічний клас, серйозність, ступінь тяжкості та визначеності зв'язку для вірогідного порівняння зв'язку між побічними реакціями та впливом різних лікарських засобів між дослідженнями, підгрупами пацієнтів та різними схемами;
- визначення мінімальної кількості лікарських засобів та тривалості лікування (особливо у пацієнтів, яких раніше лікували від МЛС-ТБ);
- вдосконалені методи діагностики та ТМЧ (наприклад, який тест використовувати для виявлення стійкості до PZA), особливо для лікарських препаратів, для яких наразі не існує швидких молекулярних методів;
- подальші дослідження та розробки будуть особливо корисні для таких засобів:
  - *левофлоксацин*: оптимізація дози – дослідження Opti-Q незабаром надасть нову інформацію *(162);*
  - *бедаквілін*: оптимізація тривалості прийому як у дорослих, так і у дітей, а також застосування під час вагітності;
  - *лінезолід*: оптимізація дози та тривалості лікування як у дорослих, так і у дітей, а також предиктори побічних реакцій;
  - *клофазимін*: оптимізація дози, (особливо в дітей), будь-які переваги використання навантажувальної дози та наявність методів ТМЧ;
  - *циклосерин та теризидон*: відмінності в ефективності між двома препаратами, підходи до тестування медикаментозної чутливості до них та кращі практики психіатричної допомоги людям, які приймають ці препарати;
  - *деламанід*: краще розуміння його ролі в схемах лікування МР ТБ, зокрема в дітей (фармакокінетика та фармакодинаміка), людей, які живуть з ВІЛ, та вагітних жінок; механізми розвитку хіміорезистентності; та оптимізація тривалості як у дорослих, так і у дітей;
  - *PZA*: молекулярне тестування на лікарсько-стійкість (LPA чи інші підходи)*;*
  - *карбапенеми*: враховуючи їхню ефективність в оглядах доказових даних, важливі подальші дослідження їхньої ролі в схемах лікування МЛС-ТБ, включаючи потенційну роль та економічну ефективність ертапенему (який можна вводити внутрішньом'язово) як замінника меропенему та іміпенему-циластатину;
  - *амікацин*: безпека та ефективність триразового введення у вищій дозі (близько 25 мг/кг на добу) *(101)*;
- виявлення чинників, що визначають оптимальну тривалість лікування (наприклад, попередній анамнез лікування, форми стійкості на вихідному рівні, місце локалізації захворювання та вік); і
- розробка стратегій для оптимізації балансу користі та ризиків тривалості схеми через підходи до стратифікації ризиків.

Схема лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого ТБ (Нрез-ТБ)

Розробка поточних рекомендацій стала можливою завдяки наявності глобальних ІДП з Нрез-ТБ. Як і в інших аналізах ІДП, проведених з метою отримання інформації для настанови ВООЗ щодо лікування протягом останніх років, аналіз ІДП про Нрез-ТБ полегшив порівняння різних груп пацієнтів, спричинив певне коригування коваріатів та кращу інтерпретацію результатів *(83)*. Важливо, щоб дослідники та національні

програми продовжували вносити медичні дані пацієнтів до ІДП з Нрез-ТБ, щоб підвищити їх значення як джерела інформації для майбутнього лікування.

Усі рекомендації були умовними та ґрунтувалися на доказах із дуже низьким рівнем достовірності. Тому необхідні подальші дослідження для уточнення політики з метою оптимізації лікування Нрез-ТБ. ГРН визначила різні пріоритети дослідження, зокрема:

- потребу в РКВ, що оцінюють ефективність, безпеку та переносимість схем лікування Нрез-ТБ, а також у випадках з додатковою стійкістю до інших лікарських засобів, таких як етамбутол або PZA (наприклад, полірезистентність);
- дослідження з метою уточнення потенційних переваг та ризиків лікування високими дозами ізоніазиду;
- високоякісні дослідження щодо оптимізації складу та тривалості схем лікування у дітей та дорослих, особливо ізоніазиду у високих дозах, FQ та інших лікарських засобів другого ряду, та скорочення тривалості застосування піразинаміду;
- моделювання досліджень для оцінки кількості необхідного для лікування емпіричного використання схеми Нрез-ТБ, збалансування ризиків та переваг;
- якісні дослідження щодо продовження лікування серед людей, які живуть з ВІЛ;
- високоякісні дослідження, що оцінюють схеми лікування позалегеневого або дисемінованого ТБ;
- доцільність розробки КПФД лише для REZ (з інтеграцією левофлоксацину або без нього);
- моніторинг відповіді пацієнта за допомогою генотипу стійкості до ізоніазиду (наприклад, мутації *katG* та *inhA*), як у окремого пацієнта, так і в популяції;
- ефективність витрат на різні підходи до ТМЧ, включаючи швидке тестування всіх хворих на ТБ на наявність стійкості до ізоніазиду та рифампіцину до початку лікування;
- дослідження участі в межах громади та з іншими зацікавленими сторонами (наприклад, лікарями загальної практики та працівниками громад) для вивчення соціокультурних чинників, які можуть сприяти прихильності до лікування та впливати на результати; та
- вплив полірезистентності до FQ та ізоніазиду на результати лікування.

Стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- предиктори та біомаркери невдачі лікування (пов'язані зі штамом, схемою та господарем) та бактеріологічної відповіді у важливих підгрупах пацієнтів, що допоможе визначити більше ресурсозберігаючих варіантів та скоротити час, необхідний для ухвалення рішень:
  - пацієнти віком до 15 років;
  - пацієнти із позалегеневим захворюванням (різні форми);
  - пацієнти, що отримують короткострокові схеми лікування МЛС-ТБ (стандартизовані або пероральні варіанти);
- продовження оцінки потенційної ролі молекулярного експрес-тестування майбутнього покоління, крім діагностичного тестування, щоб також контролювати відповідь на лікування; та
- оцінка технічних проблем щодо впровадження більш доступних систем рідкого посіву.

Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ

Прогалини у наукових дослідженнях не виявлені.

Хірургічне втручання у пацієнтів, які проходять лікування МЛС/Риф-ТБ

Потрібні подальші дослідження в таких галузях:

- роль хірургічного втручання – тобто рішення часу і типу хірургічного втручання, і моделі лікарської стійкості; і

- покращений збір, звітування та стандартизація даних про операцію, включаючи тривале виживання після операції.

Одночасне лікування ВГС та МЛС/Риф-ТБ

Одночасне лікування ВГС та МЛС-ТБ є складним завданням. Визначення пріоритетів досліджень має важливе значення для усунення критичних прогалин у знаннях та покращення результатів лікування. ГРН окреслила декілька пріоритетів досліджень:

- проведення високоякісних обсерваційних досліджень для оцінки ефективності та безпеки спільного лікування ВГС та МЛС-ТБ з фокусом на прихильності пацієнтів та кінцевих результатах лікування;
- створення глобального та повнішого набору даних для оцінки ефективності сучасних схем лікування ВГС у дітей раннього віку;
- розроблення адаптованих підходів до одночасного проведення лікування ВГС і МЛС-ТБ у групах підвищеного ризику, зокрема серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики, дітей, вагітних жінок і людей, які живуть із ВІЛ;
- збір комплексних даних про лікарські взаємодії для кращого розуміння потенційних взаємодій між препаратами для лікування ВГС та бедаквіліном, найважливішим компонентом схеми лікування МЛС/Риф-ТБ; та
- визначення оптимального підходу до лікування, що дозволяє одночасно призначати лікування МЛС-ТБ та ВГС, вдосконалення комбінацій, дозувань та тривалості лікування для забезпечення ефективності та безпеки лікування.

Наскрізні пріоритети досліджень

Наскрізні пріоритети досліджень є такими:

- стратегії зниження дози лінезоліду в межах 6-місячних схем лікування та результати лікування;
- ранні та практичні маркери токсичності лінезоліду;
- дослідження для уточнення визначень тяжкості захворювання та моделі оцінювання ризику (RAM) з метою розмежування пацієнтів із тяжким і нетяжким перебігом захворювання;
- програмні дані та дані, отримані в умовах реальної клінічної практики, зокрема результати лікування в ключових підгрупах пацієнтів, таких як особи з недостатністю харчування;
- предиктори рецидиву захворювання;
- дослідження витрат пацієнтів, що охоплюють як прямі, так і непрямі витрати, для кращого розуміння фінансового тягаря лікування, а також оцінювання справедливості доступу до нових схем лікування ТБ у різних популяціях; ключові проблеми щодо здійсненності впровадження включають перешкоди, пов'язані із закупівлями та ланцюгами постачання, упровадженням і отриманням регуляторних дозволів;
- концентрації бедаквіліну в грудному молоці та його вплив на новонароджених.
- лікарські взаємодії компонентів схеми з огляду на препарати, що застосовуються для лікування інших частих супутніх захворювань;
- цінності, які люди вкладають в результати лікування;
- результати якості життя у випробуваннях протитуберкульозних препаратів;
- операційні дослідження, включаючи стратегії тестування;
- ефективність схеми лікування у пацієнтів з дисемінованими формами ТБ;
- клінічно значущі ефекти препаратів, що подовжують інтервал QT, у пацієнтів похилого віку; та
- дослідження економічної ефективності, включаючи порівняння витрат на QALY.

Список літератури (Розділ 2)

1. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://iris.who.int/handle/10665/331326).
2. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://iris.who.int/handle/10665/311389). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/353399). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, June 2024. Geneva: World Health Organization; 2024 (https://iris.who.int/handle/10665/378472). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024 (https://iris.who.int/ handle/10665/379339). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://iris.who.int/ handle/10665/329368). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://iris.who.int/handle/10665/130918).
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/365333). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210 Rev.1). Geneva: World Health Organization; 1997 (https://iris.who.int/handle/10665/63465).
10. Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2000 (https://iris.who.int/handle/10665/66368).
11. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2006 (https://iris.who.int/handle/10665/246249).
12. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. Geneva: World Health Organization; 2008 (https://iris.who.int/handle/10665/43965).
13. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://iris.who.int/handle/10665/44597).
14. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://iris.who.int/handle/10665/84879).
15. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://iris.who.int/handle/10665/137334).
16. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://iris.who.int/handle/10665/250125).
17. 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 (https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0077OC).

18. Kuaban C, Noeske J, Rieder HL, Aït-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 (https://doi. org/10.5588/ijtld.14.0535).

19. Trébucq 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 (https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0498).

20. 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 (https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0075).

21. 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 (https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1811867).

22. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/ publications/m/item/WHO-CDS-TB-2018.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

23. 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 (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814).

24. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, Perumal R, Mbuthini L, Goolam Mahomed A et al. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT Study). Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(10):1214–27 (https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1779OC).

25. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/365308). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

26. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N et al. Bedaquiline–pretomanid–linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022;387(9):810–23 (https://doi. org/10.1056/NEJMoa2119430).

27. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/352522). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

28. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://iris.who.int/handle/10665/250614).

29. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://iris.who.int/ handle/10665/260494). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

30. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://iris.who.int/handle/10665/311389). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

31. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://iris.who.int/handle/10665/332397). Licence: CC BY-NC-SA
3.0 IGO.

32. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://iris.who.int/handle/10665/380799). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

33. Salinger DH, Nedelman JR, Mendel C, Spigelman M, Hermann DJ. Daily dosing for bedaquiline in patients with tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(11) (https://doi.org/10.1128/AAC.00463-19).

34. ZeNix: protocol title: a Phase 3 partially-blinded, randomized trial assessing the safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary infection of either extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), pre-XDR-TB or treatment intolerant or non-responsive multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). New York: Global Alliance for TB Drug Development; 2020 (https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2119430/suppl_file/nejmoa2119430_ protocol.pdf).

35. Nunn AJ, Phillips PP, Mitchison DA. Timing of relapse in short-course chemotherapy trials for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(2):241–2 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074418).

36. Park HY, Cheon HB, Choi SH, Kwon JW. Health-related quality of life based on EQ-5D utility score in patients with tuberculosis: a systematic review. Front Pharmacol. 2021;12:659675 (https://doi.org/10.3389/ fphar.2021.659675).

37. Morgano GP, Mbuagbaw L, Santesso N, Xie F, Brozek JL, Siebert U et al. Defining decision thresholds for judgments on health benefits and harms using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) evidence to decision (EtD) frameworks: a protocol for a randomised methodological study (GRADE-THRESHOLD). BMJ Open. 2022;12(3):e053246 (https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053246).

38. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ. 2016;353:i2089 (https://doi.org/10.1136/bmj.i2089).

39. Schunemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH et al. GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. J Clin Epidemiol. 2022;150:225–42 (https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.07.015).

40. Lowton K, Stringer B, Cusinato M, Fielding K, Liverko I, Moodliar R et al. Quality of life outcomes and patient-reported experiences in a randomised controlled trial for rifampicin-resistant TB (PRACTECAL-PRO): a mixed-methods study. IJTLD Open. 2026;3(5):319–26 (https://doi.org/10.5588/ijtldopen.25.0823).

41. A trial to evaluate the Male Reproductive Safety of Pretomanid in Adult Male Participants With Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis (PaSEM). Bethesda: ClinicalTrials.gov; 2025 (https://clinicaltrials.gov/study/ NCT04179500).

42. Plan an order [website]. Stop TB Partnership; 2026 (https://www.stoptb.org/what-we-do/ facilitate-access-tb-drugs-diagnostics/global-drug-facility-gdf/buyers/plan-order).

43. Gomez GB, Siapka M, Conradie F, Ndjeka N, Garfin AMC, Lomtadze N et al. Cost-effectiveness of bedaquiline, pretomanid and linezolid for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa, Georgia and the Philippines. BMJ Open. 2021;11(12) (https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051521).

44. Mulder C, Rupert S, Setiawan E, Mambetova E, Edo P, Sugiharto J et al. Budgetary impact of using BPaL for treating extensively drug-resistant tuberculosis. BMJ Global Health. 2022;7(1) (https://doi.org/10.1136/ bmjgh-2021-007182).

45. Sweeney S. TB-PRACTECAL innovating MDR-TB treatment – preliminary cost-effectiveness analysis 2022 (https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036599).

46. van de Berg SEJ, Pelzer PT, van der Land AJ, Abdrakhmanova E, Ozi AM, Arias M et al. Acceptability, feasibility, and likelihood of stakeholders implementing the novel BPaL regimen to treat extensively drug-resistant tuberculosis patients. BMC Public Health. 2021;21(1) (https://doi.org/10.1186/s12889-021-11427-y).

47. Stringer B, Lowton K, James N, Nyang'wa BT. Capturing patient-reported and quality of life outcomes with use of shorter regimens for drug-resistant tuberculosis: mixed-methods substudy protocol, TB-PRACTECAL-PRO. BMJ Open. 2021;11(9) (https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043954).

48. Drug approval package: pretomanid [website]. US Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.html).

49. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update. Geneva: World Health Organization; 2013 (https:// iris.who.int/handle/10665/112472).

50. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://iris.who.int/handle/10665/246131).

51. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, third edition. Geneva: World Health Organization; 2024 (https://iris.who.int/handle/10665/376221). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

52. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://iris.who.int/handle/10665/260470). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

53. HIV drug interactions [website]. University of Liverpool; 2026 (https://www.hiv-druginteractions.org/checker).

54. ZYVOX® label. Silver Spring, MD: United States Food and Drug Administration; 2010 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021130s022lbl.pdf).

55. Global Drug Facility (GDF) products catalog. Geneva: Stop TB Partnership; 2024 (https://www.stoptb.org/ global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog).

56. Ryckman TS, Schumacher SG, Lienhardt C, Sweeney S, Dowdy DW, Mirzayev F et al. Economic implications of novel regimens for tuberculosis treatment in three high-burden countries: a modelling analysis. Lancet Glob Health. 2024;12(6):e995–1004 (https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00088-3).

57. Liang R, Maartens G, Meintjes G, Wasserman S, Gandhi NR, Warren R et al. Bedaquiline and clofazimine resistance following an interruption in treatment for rifampicin-resistant TB. In: Union World Conference on Lung Health, Bali, Indonesia, 12–16 November 2024. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2024 (https://unionconf2024.abstractserver.com/programme/#/details/presentations/2016).

58. Ndjeka N, Campbell JR, Meintjes G, Maartens G, Schaaf HS, Hughes J et al. Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2022;22(7):1042–51 (https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00811-2).

59. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis [news release]. World Health Organization; 1 August 2019: (https://www.who.int/news-room/articles-detail/ public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis).

60. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis [news release]. World Health Organization; 29 June 2021: (https://www.who.int/news-room/articles-detail/ public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis_06292021#_ftn1).

61. 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 (https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.10.020).

62. 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 (https://doi.org/10.1128/AAC.03246-14).

63. 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 coinfected with HIV and tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(6):2780–7 (https://doi.org/10.1128/ AAC.00191-13).

64. 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 (https://doi.org/10.108 0/14740338.2020.1694901).

65. Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, Furin J, Loveday M, Mudaly V et al. Outcomes of children born to pregnant women with drug-resistant tuberculosis treated with novel drugs in Khayelitsha, South Africa: a report of five patients. Pediatr Infect Dis J. 2021;40(5):e191–e2 (https://doi.org/10.1097/ inf.0000000000003069).

66. 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;72(7):1158–68 (https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189).

67. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://iris.who.int/handle/10665/274443). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

68. 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 (https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019).

69. ShORRT (Short, all-Oral Regimens for Rifampicin-resistant Tuberculosis) research package. Geneva: World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 2015 (https://tdr.who.int/docs/librariesprovider10/brochures/all_oral_str_or_information_sheet_final. pdf?sfvrsn=59ffefbb_1).

70. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, Gouillou M, Abubakirov A, Baudin E et al. Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis. N Engl J Med. 2025;392(5):468–82 (https://doi.org/ doi:10.1056/NEJMoa2400327).

71. Gupta A, Mathad JS, Abdel-Rahman SM, Albano JD, Botgros R, Brown V et al. Toward earlier inclusion of pregnant and postpartum women in tuberculosis drug trials: consensus statements from an international expert panel. Clin Infect Dis. 2016;62(6):761–9 (https://doi.org/10.1093/cid/civ991).

72. Alene KA, Murray MB, van de Water BJ, Becerra MC, Atalell KA, Nicol MP et al. Treatment outcomes among pregnant patients with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(6):e2216527 (https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.16527).

73. WHO consolidated operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://iris.who.int/handle/10665/381095). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

74. SIRTURO (bedaquiline) label. Silver Spring, MD: United States Food and Drug Administration; 2012 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf).

75. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment: online annexes. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://iris.who.int/handle/10665/332678).

76. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://iris.who.int/handle/10665/332398).

77. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(4):347–52 (https://doi. org/10.1097/INF.0b013e318243e27b).

78. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance, 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://iris.who.int/handle/10665/341981).

79. Model list of essential medicines for children – 8th list. Geneva: World Health Organization; 2021 (https:// iris.who.int/handle/10665/345534).

80. Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner L, Norman J et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: Implications for dosing in children. Br J Clin Pharmacol. 2018 (https://doi.org/10.1111/bcp.13696).

81. 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 9153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300 (https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001300).

82. 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 (https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002591).

83. 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 (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31644-1).

84. Seddon JA, Hesseling 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 (https://doi. org/10.1136/thoraxjnl-2013-203900).

85. Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis [website]. World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/news-room/articles-detail/ public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-rifampicin-and-multidrug-resistant-(mdr-rr-tb)-tuberculosis).

86. Safety and efficacy trial of delamanid for 6 months in patients with multidrug resistant tuberculosis. Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.; 2016 (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01424670).

87. 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 (https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30426-0).

88. 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) (https://doi.org/10.1186/s12879-019-4378-4).

89. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://iris.who.int/ handle/10665/258941). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

90. 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. Lancet Respir Med. 2020;8(4):383–94 (https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3).

91. 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 (https://doi.org/10.1183/09031936.00035114).

92. 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 (INHindsight): a randomized open-label clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(11):1416–24 (https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1960OC).

93. 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 (https://doi.org/10.1128/AAC.00064-11).

94. Donald PR. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. Tuberculosis. 2010;90(6):375–92 (https://doi.org/10.1016/j.tube.2010.07.003).

95. 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. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(10):6297–301 (https://doi.org/10.1128/AAC.02784-14).

96. 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 (https://doi.org/10.1093/cid/civ921).

97. Tucker EW, Pieterse L, Zimmerman MD, Udwadia 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 (https://doi.org/10.1128/AAC.00913-19).

98. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet. 1985;10(6):532–4 (https://doi.org/10.2165/00003088-198510060-00006).

99. Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. Eur Respir J. 2021;58(2) (https://doi. org/10.1183/13993003.00804-2021).

100. WHO model list of essential medicines – 22nd list. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://iris. who.int/handle/10665/345533).

101. Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y. The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis: a case report and review. Med. 2018;97(36):e12114 (https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012114).

102. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (WHO/HTM/ TB/2017.05). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://iris.who.int/handle/10665/255052).

103. Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, Musser JM, Awe RJ. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. Chest. 2001;119(6):1730–6 (https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1730).

104. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/12475140/).

105. 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) (https://doi.org/10.1186/1471-2334-8-6).

106. 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 (https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X).

107. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother. 2011;66(7):1431–46 (https://doi.org/10.1093/jac/dkr159).

108. 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 (https://pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/11787580/).

109. Voogt GR, Schoeman HS. Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment. S Afr J Commun Disord. 1996;43(1):3–6 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9265840/).

110. Gülbay BE, Gürkan ÖU, Yıldız ÖA, Önen ZP, Erkekol FÖ, Baççıoğlu 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 (https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.01.014).

111. 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 (https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20132617/).

112. 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 (https://doi.org/10.1183/09031936.00065311).

113. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children (WHO/HTM/TB/2013.16). Geneva: World Health Organization; 2013 (https://iris.who.int/handle/10665/112472).

114. 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 (https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0864).

115. 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 (https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603).

116. 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 (https://doi.org/10.1093/cid/cis630).

117. 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://iris.who.int/handle/10665/208825).

118. 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. Lancet Respir Med. 2020 (https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3).

119. 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 (https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(16)30190-6).

120. 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 (https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391793/).

121. Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet. 1997;32(2):101–19 (https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00002).

122. Lempens P, Meehan CJ, Vandelannoote 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) (https://doi.org/10.1038/s41598-018-21378-x).

123. 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 (https://doi. org/10.1093/cid/ciw376).

124. 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 (https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0101).

125. 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 (https://doi.org/10.1183/13993003.00462-2016).

126. Tuberculosis laboratory biosafety manual. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://iris.who.int/ handle/10665/77949).

127. 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 (https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70119-X).

128. 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 (https://doi.org/10.1128/JCM.01313-16).

129. 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://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828be70b).

130. Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA, Gournis E, Kawamura LM, Schecter G et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. Clin Infect Dis. 2005;40(7):968–75 (https:// doi.org/10.1086/428582).

131. 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 (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60492-8).

132. 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 (https://doi.org/10.3201/ eid1411.080729).

133. 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 (https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.10.002).

134. 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. In: 15th International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 11–16 July 2004. Geneva: International AIDS Society; 2004 (https://name.umdl.umich. edu/5571095.0180.018).

135. 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 (https://doi. org/10.1183/09031936.00003710).

136. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, Kliiman K, Lange C, Toungoussova OS et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. Eur Respir J. 2007;30(4):623–6 (https://doi. org/10.1183/09031936.00077307).

137. 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. 2006;66(5):399–404 (https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17137168/).

138. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812049/).

139. 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) (https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-42).

140. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://iris.who.int/handle/10665/44379).

141. 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 (https://doi.org/10.1056/ NEJMoa0905848).

142. 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. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, USA, 27 February – 2 March, 2011. San Francisco: International Antiviral Society – USA; 2011 (CROI conference abstracts prior to 2014 are no longer available online).

143. 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". In: 18th International AIDS Conference, Vienna, Austria, 18–23 July 2010. Geneva: International AIDS Society; 2010 (https://www.natap.org/2010/IAS/IAS_91.htm).

144. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang C-Y et al. Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data metaanalysis. Clin Infect Dis. 2016;62(7):887–95 (https://doi.org/10.1093/cid/ciw002).

145. 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://doi.org/10.1186/s12879-016-1585-0).

146. Olaru ID, Beliz Meier M, Mirzayev F, Prodanovic N, Kitchen PJ, Schumacher SG et al. Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2023;58:101938 (https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101938).

147. Zoratti MJ, Siddiqua A, Morassut RE, Zeraatkar D, Chou R, van Holten J et al. Pangenotypic direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a systematic literature review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020;18:100237 (https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.12.007).

148. Olaru ID, Beliz Meier M, Schumacher SG, Prodanovic N, Kitchen PJ, Mirzayev F et al. Co-administration of treatment for drug-resistant TB and hepatitis C. Int J Tuberc Lung Dis. 2023;27(1):66–8 (https://doi. org/10.5588/ijtld.22.0403).

149. Schunemann HJ, Zhang Y, Oxman AD, Expert Evidence in Guidelines G. Distinguishing opinion from evidence in guidelines. BMJ. 2019;366:l4606 (https://doi.org/10.1136/bmj.l4606).

150. Mustafa RA, Garcia CAC, Bhatt M, Riva JJ, Vesely S, Wiercioch W et al. GRADE notes: How to use GRADE when there is "no" evidence? A case study of the expert evidence approach. J Clin Epidemiol. 2021;137:231–5 (https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.026).

151. Emerson JD. Combining estimates of the odds ratio: the state of the art. Stat Methods Med Res. 1994;3(2):157–78 (https://doi.org/10.1177/096228029400300204).

152. Raudenbush SW. Analyzing effect sizes: random-effects models. In: Cooper H, Hedges L, Valentine J, editors. The handbook of research synthesis and meta-analysis (2nd edition). Russell Sage Foundation; 2009 (

153. Hartung J, Knapp G. A refined method for the meta-analysis of controlled clinical trials with binary outcome. Stat Med. 2001;20(24):3875–89 (https://doi.org/10.1002/sim.1009).

154. Langan D, Higgins JPT, Jackson D, Bowden J, Veroniki AA, Kontopantelis E et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. Res Synth Methods. 2019;10(1):83–98 (https://doi.org/10.1002/jrsm.1316).

155. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004;23(9):1351–75 (https://doi.org/10.1002/sim.1761).

156. Cochran W. The combination of estimates from different experiments. Biometrics. 1954;10:101–29 (https:// doi.org/10.2307/3001666).

157. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med. 2002;21(11):1539–58 (https://doi.org/10.1002/sim.1186).

158. Melikyan N, Huerga H, Atshemyan H, Kirakosyan O, Sargsyants N, Aydinyan T et al. Concomitant treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals and multidrug-resistant tuberculosis is effective and safe. Open Forum Infect Dis. 2021;8(2):ofaa653 (https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa653).

159. WHO operational guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/359147). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

160. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/ handle/10665/363590). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

161. Bateson A, Ortiz Canseco J, McHugh TD, Witney AA, Feuerriegel S, Merker M et al. Ancient and recent differences in the intrinsic susceptibility of Mycobacterium tuberculosis complex to pretomanid. J Antimicrob Chemother. 2022;77(6):1685–93 (https://doi.org/10.1093/jac/dkac070).

162. Study details: efficacy and safety of levofloxacin for the treatment of MDR-TB (Opti-Q) [website]. US National Library of Medicine; 2022 (https://clinicaltrials.gov/show/NCT01918397).

Розділ 3. Догляд за пацієнтами з туберкульозом і надання їм підтримки

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) прагне використовувати найкращі наявні докази щодо заходів для забезпечення належної медичної допомоги та підтримки людей, хворих на туберкульоз (ТБ), а також для обґрунтування політичних рішень, які ухвалюють керівники національних туберкульозних програм (НТП), національні розробники політики та медичні працівники в різних географічних, економічних і соціальних умовах.

Цей розділ *Консолідованих настанов ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд* узагальнює чинні рекомендації ВООЗ щодо медичної допомоги та підтримки під час лікування ТБ.

Рекомендації, включені до цього розділу, розробили чотири групи з розроблення настанов (ГРН), скликані ВООЗ у 2011, 2016, 2021 та 2025 роках (*1–3*) для розгляду наявних доказів щодо ключових аспектів медичної допомоги та підтримки пацієнтів із ТБ. До складу ГРН входили міждисциплінарні групи експертів із питань ТБ, які не належали до ВООЗ (див. додаток 2).

Рекомендації сформулювали ГРН із використанням підходу GRADE (Градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій), після чого їх розглянули зовнішні експертні групи, до складу яких увійшли фахівці та кінцеві користувачі з усіх регіонів ВООЗ.

Структура розділу

Розділ містить чотири основні підрозділи, присвячені складовим медичної допомоги та підтримки пацієнтів із ТБ. Розглянуті аспекти:

1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ.
2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ (ЛС-ТБ).
3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ.
4. Заходи паліативної допомоги пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ.

Кожен розділ починається з поточних рекомендацій ВООЗ щодо цього аспекту. Потім він надає інформацію про докази, які використовують для інформування про рекомендації; узагальнює аналізи, які було проведено на основі доказів; та описує міркування щодо конкретних підгруп, для моніторингу й оцінки та для реалізації. Прогалини в дослідженнях, визначені для кожного з підрозділів, наведено наприкінці документа. У додатках подано докладнішу інформацію про методи, ГРН, звіти про систематичні огляди й аналізи даних, профілі доказів, неопубліковані дані та плани статистичного аналізу. Кожен розділ відображає дискусії, які проводили на засіданнях ГРН. Додаткова інформація щодо лікування МЛС/Риф-ТБ представлена у відповідному розділі *Зведеного операційного керівництва ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд* (*4*) – окремий документ, призначений для сприяння впровадженню рекомендацій на практиці.

Резюме рекомендацій ВООЗ щодо догляду за пацієнтами з ТБ і надання їм підтримки

Рекомендації щодо медичної допомоги та підтримки пацієнтів із ТБ, наведені в цьому документі, ґрунтуються на попередніх настановах ВООЗ і результатах нещодавнього засідання ГРН ВООЗ, що відбулося в листопаді 2025 року. Рекомендації наведено в таблиці 3.1 нижче та позначено як нові або оновлені залежно від результатів аналізу нових доказів. Рекомендації без таких позначок відтворено з чинних настанов (якщо під час огляду нових доказів не було виявлено або пошук таких доказів не проводився).

Таблиця 3.1. Перелік рекомендацій щодо медичної допомоги та підтримки пацієнтів із ТБ. НОВІ або ОНОВЛЕНІ рекомендації, сформульовані на основі аналізу нових доказів, виділено червоним кольором.

C1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ	
C1.1	Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, слід надавати медичне навчання й консультування щодо захворювання та підвищення прихильності до лікування. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
C1.2	Комплекс втручань щодо сприяння прихильності до лікування[62] може бути запропонований пацієнтам, що отримують лікування ТБ у поєднанні з вибором відповідного варіанту лікування.[63.] *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*
C1.3	Одне або декілька з вказаних нижче втручань щодо сприяння прихильності до лікування (додаткові та не взаємовиключені) можуть бути запропоновані пацієнтам, які отримують лікування ТБ, або працівникам охорони здоров'я: a. відстежувачі[64] та/або цифровий контролер приймання препаратів[65] *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів);* b. матеріальна підтримка пацієнту[66] (*умовна рекомендація, помірна достовірність доказів);* c. психологічна підтримка пацієнту[67] (*умовна рекомендація, низька достовірність доказів*) d. навчання персоналу[68] (*умовна рекомендація, низька достовірність доказів*)
C1.4	Наступні варіанти надання лікування можуть бути запропоновані пацієнтам, які проходять лікування ТБ: a. Підтримка лікування на рівні громади - або вдома є кращим варіантом за підтримку лікування в закладі охорони здоров'я або лікування без підтримки. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*. b. Підтримка лікування, яку здійснюють навчені непрофесійні особи або працівники охорони здоров'я, рекомендована замість підтримки з боку членів родини або її відсутності. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* c. Особисту підтримку лікування може замінитилікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (ЛБНДВ), коли технологія відеозв'язку доступна і її можуть належним чином організувати й експлуатувати медпрацівники та пацієнти. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

[62] Втручання щодо сприяння прихильності до лікування охоплюють: соціальну підтримку, як-от навчання й консультування пацієнтів; матеріальну підтримку (наприклад, харчування, фінансові можливості, транспортні збори); психологічну підтримку; відстежувачі, як-от домашні відвідування або цифрові комунікації щодо питань здоров'я (наприклад, СМС, телефонні дзвінки); контролер приймання препаратів; і навчання персоналу. Втручання слід вибирати на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг та умов здійснення.

[63] Підходящі варіанти організації лікування охоплюють різні форми підтримки лікування, як-от лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку й регулярна підтримка лікування в громаді або на дому.

[64] Під відстеженням розуміють спілкування з пацієнтом, у тому числі за допомогою SMS, телефонних (голосових) дзвінків або відвідування на дому.

[65] Цифровий контролер приймання препаратів – це пристрій, який може вимірювати час між відкриттям таблетниці. Контролер приймання препаратів може мати аудіонагадування або відправляти СМС, щоб нагадувати пацієнту прийняти ліки, разом із записом, коли відкривали таблетницю.

[66] Матеріальною підтримкою може бути продовольча або фінансова підтримка, як-от: їжа, продуктові кошики, харчові добавки, харчові ваучери, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їхніх доглядальників на доступ до медичних послуг і може зменшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.

[67] Психологічною підтримкою можуть бути сеанси консультування або підтримка групи однолітків.

[68] Навчання персоналу може охоплювати підготовку з питань прихильності, складання діаграм чи візуальних нагадувань, використання навчальних засобів і настільних посібників для прийняття рішень і нагадувань.

C2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ

C2.1 Пацієнти із мультирезистентним ТБ (МЛС-ТБ) повинні лікуватися з використанням переважно амбулаторної допомоги, а не моделей медичної допомоги, що заснована переважно на госпіталізації.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

C2.2 Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МЛС-ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

C3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ

C3.1 У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного догляду.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

C3.2 Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного догляду.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

C4. Втручання паліативної допомоги для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ (НОВИЙ)

C4.1 Пацієнтам із легеневим МЛС/Риф-ТБ ВООЗ рекомендує, окрім ефективного лікування, інтегрувати оцінювання потреб у паліативній допомозі та відповідні заходи, які здійснюють підготовлені фахівці, як описано в настановчих документах ВООЗ з паліативної допомоги (**НОВА**).

(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів).

МЛС/Риф-ТБ: туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; SMS: служба коротких повідомлень або текстове повідомлення; ТБ: туберкульоз; ВООЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я.

Рекомендації

C1. Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ

Рекомендації C1.1- C1.4

№	Рекомендація
C1.1	*Пацієнтам, що проходять лікування ТБ, слід надавати медичне навчання й консультування щодо захворювання та підвищення прихильності до лікування.* *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*
C1.2	*Пакет заходів для підтримки прихильності до лікування [69] може бути запропонований пацієнтам, які проходять лікування ТБ, у поєднанні з вибором відповідного варіанту.[70]* *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*
C1.3	*Одне або декілька з вказаних нижче втручань щодо сприяння прихильності до лікування (додаткові та не взаємовиключені) можуть бути запропоновані пацієнтам, які отримують лікування ТБ, або працівникам охорони здоров'я:* *a. відстежувачі[71] та/або цифровий контролер приймання препаратів[72] (Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів);* *b. матеріальна підтримка[73] пацієнта (Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів);* *c. психологічна підтримка[74] пацієнта (Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів);* *d. навчання персоналу[75] (Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів).*

[69] Втручання щодо сприяння прихильності до лікування охоплюють: соціальну підтримку, як-от навчання й консультування пацієнтів; матеріальну підтримку (наприклад, харчування, фінансові можливості, транспортні збори); психологічну підтримку; відстежувачі, як-от домашні відвідування або цифрові комунікації щодо питань здоров'я (наприклад, СМС, телефонні дзвінки); контролер приймання препаратів; і навчання персоналу. Втручання слід вибирати на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг та умов здійснення.

[70] Підходящі варіанти організації лікування охоплюють різні форми підтримки лікування, як-от лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку й регулярна підтримка лікування в громаді або на дому.

[71] Відстежувачі стосуються спілкування з пацієнтом, зокрема за допомогою СМС, телефонних (голосових) дзвінків або домашнього відвідування.

[72] Цифровий контролер приймання препаратів – це пристрій, який може вимірювати час між відкриттям таблетниці. Контролер приймання препаратів може мати аудіонагадування або відправляти СМС, щоб нагадувати пацієнту прийняти ліки, разом із записом, коли відкривали таблетницю.

[73] Матеріальною підтримкою можуть бути продовольча або фінансова підтримка: харчування, кошики з їжею, харчові добавки, ваучери на харчування, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їхніх доглядальників на доступ до медичних послуг і може зменшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.

[74] Психологічною підтримкою можуть бути сеанси консультування або підтримка групи однолітків.

[75] Навчання персоналу може охоплювати підготовку з питань прихильності, складання діаграм чи візуальних нагадувань, використання навчальних засобів і настільних посібників для прийняття рішень і нагадувань.

№	Рекомендація
C1.4	Наступні варіанти надання лікування можуть бути запропоновані пацієнтам, які проходять лікування ТБ: a. Підтримка лікування на рівні громади - або вдома є кращим варіантом за підтримку лікування в закладі охорони здоров'я або лікування без підтримки. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів).* b. Підтримка лікування, яку здійснюють навчені непрофесійні особи або працівники охорони здоров'я, рекомендована замість підтримки з боку членів родини або її відсутності. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів).* c. Особисту підтримку лікування може замінитилікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (ЛБНДВ), коли технологія відеозв'язку доступна і її можуть належним чином організувати й експлуатувати медпрацівники та пацієнти *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів).*

Обґрунтування

Підтримка лікування

Терміном «підтримка лікування» в цьому документі описують підхід, спрямований на підтримку пацієнтів, які приймають прописані дози протитуберкульозних препаратів, щоб сформувати в них прихильність до лікування й максимізувати його ефективність. Підтримку лікування слід надавати в контексті пацієнт-орієнтованої медичної допомоги, і вона має ґрунтуватися на потребах, прийнятності й перевагах окремого пацієнта. Вона охоплює аспекти підтримки, мотивації та розуміння пацієнтів без примусу. Історично цю групу втручань було позначено як «лікування під безпосереднім наглядом (ЛБН)». Однак через потребу підкреслити необхідність підтримки людей у дотриманні лікування, як радять рекомендації ВООЗ з питань етики щодо ТБ 2010 та 2017 років *(5, 6)*, цю застарілу термінологію замінили на «підтримку лікування» у всьому цьому документі з метою узгодження мови із суттю рекомендації настанови ВООЗ з питань етики щодо ТБ.

У систематичному огляді, на якому ґрунтувалися рекомендації щодо прихильності до лікування, «підтримувача лікування» визначали як будь-яку особу, яка наглядає за пацієнтом, який приймає препарати в режимі реального часу. Співробітник ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування ТБ, не обов'язково повинен бути медпрацівником, а може бути другом, родичем або неспеціалістом, який виконує функцію підтримувача лікування.

Підтримку лікування також можна здійснювати за допомогою відеознімання в режимі реального часу та відеозапису, який називають лікуванням під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (VST). У цьому огляді VST було проаналізовано окремо.

Визначення прихильності варіювалися в різних дослідженнях. Однак загалом прихильність визначали як застосування більше, ніж 90 % препаратів в умовах безпосереднього спостереження іншою людиною.

Систематичний огляд, проведений для обґрунтування цієї настанови, ґрунтувався на узагальненні даних рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) (*7–14*) та спостережних досліджень (*15–28*), причому перевагу надавали результатам РКВ. Результати підтримки лікування зі спостереженням порівнювали з результатами терапії самостійного лікування (ТСЛ), які давалися відповідно до стандартної практики лікування ТБ й без будь-якої додаткової підтримки. Підтримувати лікування може медпрацівник, член сім'ї чи громади, а надавати цю підтримку можуть удома, у громаді пацієнта або в клініці. Підтримку лікування зазвичай проводили щодня. ГРН (2016) переважно зосередилася на даних РКВ, отриманих в результаті систематичного огляду. Якщо дані РКВ були обмеженими або відсутніми, розглядали дані спостережних досліджень і наводили їхні результати. Однак інтерпретація зв'язків потребує обережності через обмеження обсерваційних даних, коли зв'язки зазнають впливу різних факторів. Наприклад, у неконтрольованих спостережних дослідженнях пацієнтам із тяжчим перебігом захворювання або вищим ризиком недотримання режиму лікування, імовірніше, призначають підтримку під час лікування, тоді як пацієнтам із легшим перебігом захворювання або,

менш імовірно, схильним до недотримання режиму лікування призначають ТСЛ (терапію самостійного лікування). Те саме може стосуватися вибору місця підтримки лікування, співробітника ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування, або інших втручань у когортних дослідженнях.

Якщо порівнювати підтримку лікування із ТСЛ, пацієнти, що отримували підтримку лікування, мали кращі показники успішності лікування, прихильності й конверсії мокротиння на 2-му місяці; а також мали дещо менші показники втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та набутої лікарської стійкості. Однак у пацієнтів, що отримували підтримку лікування, спостерігався дещо вищий показник рецидиву. ГРН вважала, що загалом доказові дані непослідовно демонстрували очевидні переваги лише підтримки лікування над ТСЛ або навпаки. Однак доказові дані свідчать про те, що деякі підгрупи пацієнтів (наприклад, пацієнти з ТБ, що живуть із ВІЛ) з факторами, що впливають на прихильність до лікування, найімовірніше, отримають більше користі від підтримки лікування, ніж інші пацієнти; або що конкретні типи надання підтримки лікування (наприклад, місця підтримки лікування або постачальники підтримки), імовірно, працюватимуть краще, ніж інші. Доказові дані також показали, що коли пацієнти отримували втручання для формування прихильності до лікування (наприклад, різні комбінації навчання пацієнтів, навчання персоналу, матеріальну підтримку, психологічну підтримку, відстежувачі й використання контролера приймання препаратів) спільно з підтримкою лікування або ТСЛ, результати лікування були значно ліпшими, як порівняти з підтримкою лікування або лише ТСЛ (див. нижче).

У ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ були доступні лише когортні дослідження для вивчення підтримки лікування та ТСЛ *(29-45)*, і багато із цих досліджень проводили ще в часи до появи антиретровірусної терапії (АРТ) перед або невдовзі після застосування цього лікування для ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ *(29, 30, 35, 38).* Як було сказано вище, підтримку лікування могли проводити різні люди в різних умовах, включно з домівками й клініками, а періодично, під час початкової інтенсивної фази лікування, його проводили на базі лікарні. Кілька досліджень забезпечували стимули або надавали підтримку лікування лише особам, що мали більший ризик втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. ВІЛ-позитивні пацієнти з ТБ, що використовували ТСЛ, мали нижчі показники успіху лікування, завершення лікування й вилікування; вони також мали вищі показники смертності, невдачі лікування та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. Доказові дані показали, що ВІЛ-позитивні пацієнти з ТБ, як підгрупа, отримують більше користі від підтримки лікування, ніж звичайні пацієнти з ТБ, і що СЛ самостійно не доцільний для ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ. Причини, як-от підвищені показники взаємодії лікарських засобів і серйознішого захворювання в цій когорті можуть указувати на те, що підтримка лікування має значну перевагу над ТСЛ.

У систематичному огляді також досліджували підтримку лікування та ТСЛ у пацієнтів із МЛС-ТБ. Однак, у когортному дослідженні були дуже обмежені дані *(32)*. У пацієнтів із МЛС-ТБ на ТСЛ були вищі показники смертності й відсутності прихильності та нижчі показники завершення лікування, як порівняти з пацієнтами, що отримували підтримку лікування, хоча різниця не була значною.

Співробітник ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування

Для оцінювання ефекту підтримки під час лікування, яку надають відповідні фахівці, порівняно з ТСЛ були доступні РКВ *(9, 11–13)* і спостережні дослідження *(16, 17, 20, 22, 27, 31, 33–35, 41, 45)* . Співробітників ЗОЗ групували як медпрацівників, неспеціалістів і членів сім'ї. Група працівників охорони здоров'я була різноманітною і включала персонал, який працює на різних рівнях систем охорони здоров'я та пройшов медичну підготовку. Працівники охорони здоров'я можуть бути медсестрами, лікарями або кваліфікованим медперсоналом громади. Неспеціалісти також були різноманітними і включали вчителів, громадських волонтерів або традиційних цілителів. Підтримка лікування від неспеціалістів мала вищі показники успішності лікування та вилікування та дещо нижчий показник утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, як порівняти із ТСЛ. Однак в одному когортному дослідженні спостерігався вищий показник завершення лікування в разі ТСЛ, як порівняти з підтримкою лікування неспеціалістами. Пацієнти, які отримували підтримку лікування від члена сім'ї, мали вищі показники успішності лікування й менші показники втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, як порівняти з пацієнтами, які були на ТСЛ. Коли підтримку лікування, надану медпрацівником, порівнювали із ТСЛ, то підтримка від медпрацівника демонструвала вищі показники вилікування та прихильності, а також нижчі показники рецидиву й набуття лікарської стійкості. Однак у когортних дослідженнях у ТСЛ спостерігався вищий показник завершення лікування, як порівняти з підтримкою лікування, яку надавали медпрацівники.

Також було вивчено вплив на результати різних типів співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування. Порівнювали підтримку лікування надавану медпрацівниками, і підтримку лікування, яку надавали неспеціалісти. У літературі були доступні лише обсерваційні дослідження *(17, 20, 31, 46–50)*. Істотних відмінностей не спостерігалося, хоча дещо вищі показники успішності – і нижчі показники смертності, невдачі й утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження – спостерігалися серед пацієнтів, які отримували підтримку лікування від неспеціаліста, як порівняти з підтримкою від медпрацівника.

Коли надання підтримки лікування членом сім'ї порівнювали з наданням підтримки медпрацівником, спостерігалися вищі показники смертності, утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження й неефективності, а також нижчі показники успішного лікування, вилікування та прихильності до лікування серед пацієнтів, яким підтримку лікування надавав член сім'ї. Тому, хоча підтримка лікування медпрацівником, навченим неспеціалістом і членом сім'ї показала переваги над ТСЛ, надання підтримки навченими неспеціалістами й медпрацівниками є переважним варіантом підтримки лікування, при цьому найменш переважним співробітником ЗОЗ, який надає підтримку лікування, є член сім'ї.

Місце надання підтримки лікування

У РКВ*(9, 11, 13, 27, 51–54)* і спостережних дослідженнях *(15, 22, 31, 33, 35, 41, 55–88)* вивчали вплив місця надання підтримки під час лікування на результати лікування. Локації розділили на ті, де підтримували лікування на базі громади чи дому, і ті, де підтримували лікування на базі медичного закладу. Підтримку лікування на базі громади чи дому визначали як підтримку лікування, яку надавали в громаді, близькій до дому чи робочого місця пацієнта. Загалом, підтримку лікування на базі громади чи дому надавали близько до пацієнтів. Підтримку лікування на базі медичного закладу визначали як підтримку лікування, яку надавали в медичному центрі, клініці або лікарні, хоча існували деякі випадки підтримки лікування на базі громади або дому, яку надавали медпрацівники. Як порівнювати місця надання підтримки лікування, у підтримки лікування на базі громади чи дому спостерігалися вищі показники успішності лікування, вилікування, завершення лікування та 2-місячної конверсії мокротиння. Підтримка лікування на базі громади чи дому також демонструвала нижчі показники смертності й несприятливих результатів, як порівняти з підтримкою лікування на базі медичного закладу.

Як порівняти підтримку лікування на базі громади/дому або на базі медичного закладу й ТСЛ, то в результатах РКВ істотних відмінностей не було. Однак когортні дослідження показали, що підтримка лікування на базі громади/дому продемонструвала вищі показники успішності та прихильності до лікування й нижчий показник утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, як порівняти із ТСЛ.

Обсерваційні дані за результатами когортних досліджень також показали нижчі показники завершення лікування й дещо вищі показники неефективності та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження в підтримки лікування на базі медичного закладу, як порівняти із ТСЛ.

Отже, підтримка лікування на базі громади або дому є більш рекомендованим варіантом, ніж підтримка лікування на базі медичного закладу й ТСЛ.

Поєднуючи доказові дані щодо співробітників ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування, і місця надання підтримки лікування, бажано, щоб підтримку лікування надавали вдома або в громаді медпрацівник або навчений неспеціаліст. Підтримку лікування, яку надають у медичному закладі або яку надає член сім'ї, і лікування без підтримки не є рекомендованими варіантами.

Лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (VST)

Стосовно VST у країнах з високим рівнем доходу проводили лише два когортні дослідження, а щодо країн з низьким і середнім рівнями доходу взагалі немає даних *(89, 90)*. Ці дослідження порівнювали особисту підтримку лікування з VST, проведеним у режимі реального часу. Пацієнти, яким надавали VST, не мали статистично значущої різниці в завершенні лікування та смертності, як порівняти з пацієнтами, які отримували особисту підтримку лікування.

Хоча існує певне занепокоєння щодо непрямості доказів для VST, ураховуючи, що дослідження проводили в країнах з високим рівнем доходу й існує невизначеність доказових даних щодо використання VST,

результати двох когортних досліджень показали, що особиста підтримка лікування не була кращою, ніж VST. Підтримка лікування – це стандарт догляду, до якого прагне багато програм, навіть якщо на практиці їм доводиться рекомендувати багатьом пацієнтам ТСЛ через брак ресурсів. Перевага використання VST – його потенціал контролю за прихильністю до лікування з відстані, навіть коли пацієнти подорожують і не можуть відвідувати співробітника ЗОЗ, який здійснює підтримку лікування. VST також гнучкіший щодо розкладу людей, пропонуючи віртуальне спостереження в будь-який час дня. VST може допомогти досягти кращого рівня взаємодії пацієнтів за набагато менших витрат і менших незручностей, як порівняти з особистою підтримкою лікування. VST можна використовувати додатково або взаємозамінно з особистою підтримкою лікування або іншими варіантами ведення лікування. Наприклад, не очікують, що пацієнт отримуватиме VST як єдиний варіант спостереження протягом усього періоду лікування.

Крім того, технологія, необхідна для VST (широкосмуговий доступ до Інтернету й смартфонів), стає дедалі доступнішою в умовах обмежених ресурсів. Більше того, варіанти доставки VST розвиваються (наприклад, розширена можливість спілкування в режимі реального часу на додаток до записаного відео), і тому доказові дані та найкращі практики, ймовірно, розвиватимуться в найближчі роки, особливо через РКВ. Переваги VST можуть стати очевиднішими, оскільки програми можуть вибирати такі його форми, які найкраще відповідають їхнім потребам. Насправді, VST може бути особливо корисним для полегшення тягаря на систему охорони здоров'я в країнах з низьким і середнім рівнем доходу.

Комплекс комбінованих втручань щодо сприяння прихильності до лікування

Як у РКВ (*90–95*), так і в спостережних дослідженнях (*55–61*, *96*) вивчали ефекти комбінованих заходів із підтримки прихильності до лікування. Коли пацієнтів, які отримували комбіновані втручання щодо сприяння прихильності до лікування разом з підтримкою лікування або ТСЛ, порівнювали з тими, хто отримував підтримку лікування або лише ТСЛ, у пацієнтів, які отримували комбіновані втручання щодо сприяння прихильності до лікування, були вищі показники успішності лікування, завершення лікування, вилікування та прихильності, а також нижчі показники смертності й утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. Види втручань щодо сприяння прихильності були різноманітними (Таблиця 3,2). Вони охоплювали різні комбінації навчання пацієнтів, навчання персоналу, матеріальної підтримки (наприклад, харчування, фінансові стимули, транспортні збори, бонуси за досягнення цілей лікування), психологічної підтримки й консультування. До втручань щодо сприяння прихильності до лікування також входили такі перевірки, як домашні візити, використання цифрової комунікації щодо здоров'я (наприклад, SMS, телефонні дзвінки) або монітор для ліків. Втручання слід вибирати на основі оцінки індивідуальних потреб пацієнта, ресурсів постачальника послуг та умов здійснення.

Таблиця 3.2. Втручання щодо сприяння прихильності до лікування

Втручання щодо сприяння прихильності до лікування	Опис
Навчання пацієнтів	Медичне навчання й консультування.
Навчання персоналу	Навчання, графік або візуальні нагадування, навчальні інструменти й настільні посібники для прийняття рішень і нагадувань.
Матеріальна підтримка	Продовольча або фінансова підтримка, наприклад, харчування, кошики з їжею, харчові добавки, ваучери на харчування, транспортні субсидії, допомога на проживання, житлові заохочення або фінансовий бонус. Ця підтримка стосується непрямих витрат пацієнтів або їхніх доглядальників на доступ до медичних послуг і може зменшити наслідки втрати доходу, пов'язані із захворюванням.
Психологічна підтримка	Сеанси консультування або підтримка групи однолітків.
Відстежувач	Спілкування з пацієнтом, включаючи домашній візит або через мобільний телефон, такий як SMS або телефонний (голосовий) дзвінок.
Цифровий контролер приймання препаратів	Цифровий контролер приймання препаратів – це пристрій, який може вимірювати час між відкриттям таблетниці. Монітор для ліків може мати звукові нагадування або надсилати SMS, щоб нагадувати пацієнту приймати ліки, а також записувати, коли відкриється контейнер для таблеток.

SMS служба: коротких повідомлень або текстове повідомлення.

Відстежувачі й цифрові медичні втручання, окрім VST.

У РКВ (*97–104*) і спостережних дослідженнях (*89*, *90*, *105–109*) використовували різні засоби відстеження прихильності до лікування. Ці втручання можуть охоплювати СМС, телефонні дзвінки або автоматичні телефонні нагадування. Пацієнти, які пропустили зустрічі або не змогли зібрати ліки, отримували нагадування або домашні візити працівників охорони здоров'я. Монітори для ліків або комп'ютерні системи в клініці також використовувались для допомоги працівникам охорони здоров'я у відстеженні пацієнтів. Монітори для ліків можуть вимірювати час між відкриттям контейнера для таблеток, здійснювати звукові нагадування, записувати, коли відкривається контейнер для таблеток, або надсилати SMS-нагадування для прийому ліків.

Завдяки відстежувачам (або через домашні відвідування, або через мобільний зв'язок (СМС або телефонний дзвінок)) було досягнуто вищих показників успішності лікування, прихильності до лікування й конверсії мокротиння через 2 місяці, а також нижчих показників смертності, утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження та набуття лікарської стійкості.

Коли окремо вивчали втручання за допомогою мобільного телефону (СМС або телефонний дзвінок), спостерігалися вищі показники успішності лікування, вилікування й конверсії мокротиння через 2 місяці, а також нижчі показники неефективності лікування, утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, поганої прихильності й несприятливих результатів з мобільними нагадуваннями на відміну від відсутності втручань.

Монітори для ліків мали кращі показники прихильності та сприятливі результати, а комбіноване втручання SMS та моніторів для ліків також показало кращу прихильність на відміну від відсутності втручань.

Слід зазначити, що лише невелика кількість досліджень була доступна для всіх цифрових медичних втручань. Було лише одне невелике РКВ *(98)*, на якому ґрунтуються ці дані. З усіма цифровими втручаннями й відстежувачами, включно з VST, важливо зберегти підтримку пацієнтів і здатність останніх взаємодіяти з медпрацівниками. Насправді ці втручання слід розглядати як

інструменти для забезпечення кращої комунікації з працівником охорони здоров'я, а не як заміни для інших втручання щодо сприяння прихильності. На практиці очікується, що SMS, телефонні дзвінки та VST можуть замінювати особисту підтримку під час лікування на певних його етапах, а не протягом усього курсу лікування, і сприятимуть застосуванню підходів до надання медичної допомоги, орієнтованих на пацієнта.

Втручання за допомогою мобільних телефонів, відстежувачів і VST також можуть збільшити рівність у сфері охорони здоров'я, якщо зменшиться потреба відвідувати клініку чи помешкання пацієнта. Однак здатність пацієнтів брати участь у цих програмах залежить від того, чи проживають вони в районі з хорошою телекомунікаційною інфраструктурою.

Матеріальна підтримка пацієнтів

Ефекти матеріальної підтримки були досліджені як за допомогою РКВ *(68-71)*, так і за обсерваційними дослідженнями *(77, 110-117)*. Втручання охоплювали надання їжі з підтримкою лікування зі спостереженням, щомісячні ваучери на їжу, кошики з їжею, харчові добавки й вітаміни. Продовольча підтримка пацієнтів із ТБ і членів їхніх сімей – важливий стимул, а також вона допомагає захистити пацієнтів від катастрофічних витрат, пов'язаних із ТБ. Їжа може бути стимулом, але може також біологічно поліпшити результати лікування завдяки зменшенню недоїдання та подальшому поліпшенню імунної функції. Іншою матеріальною підтримкою може бути фінансова підтримка у вигляді фінансових стимулів, транспортних субсидій, допомоги на проживання, житлових стимулів або фінансових бонусів після досягнення цілей лікування.

У пацієнтів, які отримували матеріальну підтримку, були вищі показники успішності лікування, його завершення й конверсії мокротиння та нижчі показники неефективності лікування й утрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження як порівняти з пацієнтами, які не отримували матеріальної підтримки. Слід зазначити, що всі ці дослідження проходили в країнах з низьким і середнім рівнями доходу, тому, імовірно, ці стимули були дуже важливі для пацієнтів у таких умовах. Однак матеріальна підтримка мала б важливу цінність для пацієнтів із ТБ навіть у країнах з високим рівнем доходу, особливо в країнах, які не мають належної системи соціального забезпечення, оскільки ТБ є захворюванням бідних.

Дослідження в цьому огляді показали, що матеріальну підтримку зазвичай надають найвразливішим групам, тож, імовірно, у результаті цього втручання поліпшилася рівність у сфері охорони здоров'я. Однак, якщо ці стимули не застосовувати належним чином, розбіжності в стані здоров'я можуть збільшитися. Розподіл матеріальної підтримки, імовірно, залежатиме від контексту країни й може мати різний вплив всередині та між країнами.

Навчання пацієнтів або освітнє консультування

Аналіз користі від навчання пацієнтів включав РКВ *(63-66)* та обсерваційне дослідження *(74)*. Пацієнти, які пройшли навчання або освітнє консультування, мали кращі показники успішності лікування, завершення лікування, вилікування та прихильності до лікування, а також нижчі показники втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. Слід зазначити, що в цьому разі «консультування» стосується освітніх, а не психологічних консультацій. Навчання пацієнтів може включати усну або письмову освіту через працівників охорони здоров'я або фармацевтів. Навчання може бути одноразовим після завершення інтенсивної фази терапії або під час кожного відвідування лікарні для подальшого спостереження. На освітній сесії можуть бути присутні лише медпрацівник і пацієнт, а може бути й соціальна мережа пацієнта та члени його сім'ї. Важливо переконатися, що навчання й консультування здійснюють у культурно прийнятному порядку. Крім того, певні маргіналізовані популяції можуть вимагати спеціальних освітніх методів.

Навчання персоналу

Навчання персоналу може охоплювати навчання однолітків, наочні посібники, які допомагають ініціювати розмови з пацієнтами, інші інструменти, що допомагають у прийнятті рішень і як нагадування, та навчання працівників лабораторій. Це втручання досліджували як у РКВ *(67, 68, 117),* так і в обсерваційних дослідженнях (*118*). Навчання персоналу супроводжувалося вищими показниками успішності лікування й дещо нижчими показниками смертності та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. У разі кращого навчання персоналу лікування пацієнтів, імовірно, теж поліпшиться. Будь-які упередження,

які медпрацівники можуть мати щодо пацієнтів, зменшаться, оскільки медпрацівники краще розумітимуть захворювання на ТБ і його лікування.

Психологічна підтримка

Психологічна підтримка була різноманітною й могла охоплювати групи самодопомоги, консультування щодо припинення вживання алкоголю та протитуберкульозні клуби *(55, 73, 119)*. Пацієнти, які мали доступ до психологічної підтримки, мали вищі показники завершення лікування й вилікування, а також нижчі показники неефективності лікування та втрати зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження. Однак ГРН висловила занепокоєння стосовно викривлень у цих дослідженнях через тяжкість захворювання в групах, які отримували підтримку. Крім того, розподіл пацієнтів у групи підтримки не завжди був рандомізованим.

Розглядаючи ці дані, слід також зазначити, що види психологічної підтримки дуже широкі й можуть бути недостатньо представлені в цьому огляді. Для досягнення максимальної рівності у сфері охорони здоров'я психологічна підтримка повинна бути спрямована на найбільш маргіналізовану популяцію.

Міркування щодо підгруп

Попри те, що оглянуті дані не дають змоги зробити висновки про переваги підтримки лікування над ТСЛ або навпаки в пацієнтів із ТБ, в аналізі підгрупи пацієнтів із ТБ, що живуть із ВІЛ, підтримка лікування продемонструвала явну користь із значно поліпшеними результатами лікування. Цілком імовірно, що підтримка лікування може бути корисною не для всіх пацієнтів, але може мати більше переваг у певних підгрупах пацієнтів із ТБ. Окрім ВІЛ-позитивних пацієнтів із ТБ, інші фактори чи групи пацієнтів, які мали більшу чи меншу ймовірність прихильності до лікування й тому потребують підтримки лікування, не входили в межі систематичного огляду.

Рекомендації щодо впровадження

Втручання щодо сприяння прихильності до лікування

Оскільки самої підтримки лікування, мабуть, не буде достатньо для забезпечення хороших результатів лікування ТБ, необхідно забезпечити додаткові втручання щодо сприяння прихильності до лікування. Всім пацієнтам, що отримують лікування ТБ, слід пройти навчання. Пацієнтам також слід запропонувати комплекс інших втручань щодо прихильності до лікування на основі оцінки потреб окремих пацієнтів, ресурсів постачальників та умов реалізації.

Що стосується телефонних або відеовтручань, може виникнути небажання використовувати нові технології, що ускладнює впровадження. Можуть виникнути проблеми щодо конфіденційності безпеки телефонних даних, тому потрібно розглянути шифрування та інші заходи щодо захисту конфіденційності. Доцільність здійснення цих втручань залежить від телекомунікаційної інфраструктури, наявності телефону й витрат на з'єднання. Багато організацій ініціювали подібні програми, тому програмам боротьби з ТБ може бути корисним співпрацювати з іншими програмами надання медичних послуг, які вже створили інфраструктуру.

З боку виконавців (наприклад, державних чи місцевих органів влади, партнерів у галузі охорони здоров'я) може бути небажання платити за заохочення. Виконавці можуть бути готові платити за матеріальну підтримку для менших підгруп з особливо високим ризиком (наприклад, пацієнтів із МЛС-ТБ). Однак один зі складників Стратегії подолання туберкульозу *(120)* – забезпечити «соціальний захист і зниження рівня бідності» пацієнтам із ТБ. Ця Стратегія спеціально закликає вжити заходів щодо «полегшення тягаря втрати доходу й немедичних витрат на пошук та отримання лікування». Запропоновані заходи охоплюють соціальні виплати, ваучери й кошики з їжею. Перевага матеріальної підтримки в цьому огляді підтримує ці складники Стратегії подолання туберкульозу*(120)*.

Для розподілу матеріальної підтримки слід створити інфраструктуру уряду та/або неурядової організації (НУО), включно з механізмами боротьби із шахрайством (наприклад, надійні унікальні

персональні ідентифікатори) і відповідним обліком для забезпечення справедливого розподілу стимулів для людей, які найбільше їх потребують. Країни повинні вибирати стимули, які є найвідповіднішими для їхньої ситуації.

Впровадження лікування

Підтримка лікування на базі громади чи дому має більше переваг, ніж підтримка лікування на базі медичного закладу, хоча члени сім'ї не повинні бути першим або єдиним варіантом здійснення підтримки лікування. Найкраще, щоб підтримку лікування надавали вдома або в громаді навчені неспеціалісти й медпрацівники. Однак під час надання підтримки лікування медпрацівниками на базі громади або дому можуть виникнути проблеми через збільшення кількості необхідних медпрацівників, збільшення оплати часу персоналу й щоденні поїздки до громади чи дому пацієнта. Доцільнішим є надання підтримки лікування в громаді чи вдома навченими місцевими неспеціалістами. Також можлива комбінація неспеціаліста й медпрацівника для надання підтримки лікування на базі громади або дому. Підтримка лікування на базі громади або дому швидше буде прийнятною й доступною для пацієнтів, ніж інші форми підтримки лікування. Однак для підтримки лікування на базі громади або дому може залишатися проблемою стигматизація. Регулярні відвідування медпрацівником дому пацієнта можуть бути стигматизувальними, а відчуття «спостереження» може бути неприємним пацієнтам. Інші форми підтримки лікування (наприклад, емоційно підтримувальним родичем або близьким другом) можуть бути прийнятнішими, але все ще можуть бути стигматизувальними.

Ураховуючи складну соціальну динаміку сім'ї, члени сім'ї не завжди можуть бути найкращими людьми для контролю за лікуванням, і придатність таких наглядачів за прихильністю до лікування потребує ретельного аналізу в кожному національному чи місцевому контексті. Якщо члени сім'ї вже надають підтримку лікування, потрібна ретельна ідентифікація й навчання цих осіб. Додатковий нагляд місцевих прихильників або працівників охорони здоров'я все ще потрібен, оскільки члени сім'ї не можуть бути єдиним варіантом надання допомоги. Пацієнти й надалі потребуватимуть соціальної підтримки, навіть якщо члени сім'ї надають їм підтримку лікування.

Щоб вирішити, який варіант лікування слід вибрати для пацієнта, медпрацівники мають враховувати на початку лікування оцінку потенційних факторів ризику поганої прихильності. Деякі групи пацієнтів, які з меншою ймовірністю притримуються лікування, можуть отримати більше користі від підтримки лікування, ніж інші. Ще одним фактором, який слід ураховувати під час вибору варіантів призначення лікування, є те, що деякі пацієнти з негнучкими робочими або сімейними обов'язками можуть бути не в змозі надавати підтримку в лікуванні. Будь-який варіант лікування, запропонований пацієнту, слід забезпечувати разом з належною медичною допомогою, включно з регулярним підбиранням протитуберкульозних препаратів, консультаціями з лікарем або іншими медпрацівниками, якщо це необхідно, безоплатним лікуванням ТБ та наданням пацієнту важливої інформації про лікування ТБ.

Моніторинг та оцінювання

Програми повинні намагатися виміряти, чи поліпшує надання стимулів виконання програми.

C2. Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ

Рекомендації C2.1–2.2

№	Рекомендація
C2.1	Пацієнтів з МЛС-ТБ потрібно лікувати переважно амбулаторно, а не за моделями догляду що базуються здебільшого на госпіталізації. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
C2.2	Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МЛС-ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Обґрунтування

Амбулаторний догляд: Результати моделей догляду за пацієнтами з МЛС-ТБ, що ґрунтуються переважно на амбулаторному лікуванні на базі клініки, порівнювали з результатами, які застосовувалися переважно для стаціонарного лікування на базі лікарні. Використані дані походять із досліджень ефективності витрат у чотирьох країнах, а саме: Естонії та Російській Федерації [Томська область] *(121)*, Перу *(122)* й Філіппінах *(123)*). Дизайн цих обсерваційних досліджень не дозволив безпосередньо порівняти наслідки моделей догляду. З огляду на те, що жодне з досліджень не було РКВ, дані визнали як дуже низької якості. Ефективність витрат було змодельовано для всіх можливих держав-членів ВООЗ у вірогідному аналізі даних чотирьох країн *(124)*.

Децентралізований догляд: По мірі розширення використання Xpert® MTB/RIF, дедалі більше пацієнтів діагностуватимуть і реєструватимуть на лікування МЛС-ТБ. Лікування й догляд у децентралізованих закладах охорони здоров'я – це практичний підхід до розширення масштабів лікування та догляду за пацієнтами, які підлягають лікуванню МЛС-ТБ. Тому було проведено систематичний огляд лікування й догляду за пацієнтами із бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим МЛС-ТБ у децентралізованих і централізованих системах, щоб зібрати докази щодо того, що якість лікування та догляду може бути порушено децентралізованим підходом. Були проаналізовані дані РКД та обсерваційних досліджень, більшість – із країн з низьким та середнім рівнем доходу *(59, 119, 120, 125–131)*. Огляд надав додаткову цінність рекомендації в попередніх настановах щодо амбулаторних і лікарняних моделей догляду за пацієнтами з МЛС-ТБ, де дані перевіряли лише для лікування й догляду за пацієнтами поза лікарнями або всередині них *(132)*.

В огляді децентралізований догляд визначили як догляд, який надають у місцевій громаді, де проживає пацієнт, неспеціалізовані або периферійні центри охорони здоров'я, медпрацівники чи медсестри, неспеціалізовані лікарі, громадські волонтери чи співробітники ЗОЗ, що здійснюють підтримку лікування. Догляд могли здійснювати в місцевих приміщеннях або вдома чи на робочому місці пацієнта. Лікування й догляд охоплювали лікування та догляд за пацієнтом, плюс ін'єкції під час інтенсивної фази. У цій групі була прийнята коротка фаза госпіталізації менше як 1 місяць для пацієнтів, які потребували початкової фази лікування або в яких спостерігалися будь-які ускладнення лікування.

Централізований догляд було визначено як стаціонарне лікування й догляд, що їх надають виключно центри або групи, що спеціалізуються на ЛС-ТБ, протягом тривалої інтенсивної фази терапії або до конверсії посіву або мазка. Після цього пацієнти могли отримати децентралізований догляд. Централізований догляд зазвичай надавали лікарі-спеціалісти або медсестри, і він міг охоплювати централізовані амбулаторії (амбулаторії, розташовані на місці централізованої лікарні або поблизу).

Аналіз отриманих даних показав, що успішність лікування та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження поліпшилися в разі децентралізованого догляду, як порівняти з централізованим. Однак ризик смертності та неефективності лікування показали мінімальні відмінності між пацієнтами, які отримували децентралізовану допомогу та централізовану допомогу. Були обмежені дані про побічні реакції, прихильність до лікування, набуту лікарську стійкість і вартість.

В оглянуті дослідження входили як ВІЛ-негативні, так і ВІЛ-позитивні особи; однак дослідження не розшаровували пацієнтів відповідно до ВІЛ-статусу.

Була певна дискусія щодо якості даних. ГРН (2016) висловила стурбованість тим, що працівники охорони здоров'я, можливо, обрали для груп централізованої допомоги тих пацієнтів, які, на їхню думку, могли мати гірший прогноз. Жодне з досліджень не контролювало цей ризик упередженості.

Міркування щодо підгруп

Децентралізований догляд може не підходити пацієнтам із серйозною формою ТБ, надзвичайно інфекційними формами захворювання, серйозними супутніми захворюваннями або пацієнтам, чия прихильність до лікування спричиняє занепокоєння.

Заходи щодо гарантування безпеки пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС-ТБ, особливо тих, що містять нові препарати, необхідно підтримувати в амбулаторних умовах.

Ці рекомендації щодо децентралізованого догляду не повинні перешкоджати госпіталізації., якщо є потреба Цей огляд не охоплював пацієнтів, які потребують хірургічного втручання.

Рекомендації щодо впровадження

Амбулаторний догляд: Вартість варіювалася в різних змодельованих умовах. Вартість року життя з поправкою на інвалідністю (РЖПІ), відхилена амбулаторною моделлю за одних умов, іноді була вищою, ніж вартість РЖПІ, відхилена моделлю госпіталізації в інших умовах. Однак вартість за відхилення від DALY була нижчою при амбулаторній терапії, ніж при стаціонарній допомозі в переважній більшості (щонайменше 90 %) умов, для яких була змодельована ефективність витрат. Різниця в ефективності витрат серед умов найбільш сильно співвідноситься з різницею вартості послуг загальної медичної допомоги та інших немедикаментозних витрат. Попри обмеженість наявних даних, не було ніяких доказів, які суперечили б рекомендації та вказували на те, що лікування на базі лікарні приносить сприятливіший результат лікування.

Загальну ефективність витрат на догляд за пацієнтом, що проходить лікування МЛС-ТБ, можна поліпшити за допомогою амбулаторної моделі. До переваг можна віднести зменшення використання ресурсів і принаймні стільки ж первинних та вторинних випадків уникнення смерті, як і під час використання моделей госпіталізації. Цей результат базується на амбулаторному лікуванні на базі клініки (пацієнти відвідують медичний заклад); у деяких умовах домашнє амбулаторне лікування (яке надає громадський медпрацівник) може ще більше підвищити ефективність витрат. Користь від зниженого передання можна очікувати лише за умови належних заходів боротьби з інфекцією як удома, так і в клініці. Потенційний вплив інфікованих людей можна мінімізувати шляхом зменшення або уникнення госпіталізації, за можливості, зменшення кількості амбулаторних відвідувань, уникнення переповнених людьми відділів і зон очікування та пріоритетності підходу до лікування ТБ в громадах *(133)*. Схему, застосовану в одному з досліджень амбулаторного догляду, було створено з тих часів, коли комбінації препаратів ще не було оптимізовано, тому досягнуті результати, імовірно, поступалися тим, які можна отримати зі схемами, які застосовуються сьогодні. Приймання до лікарень пацієнтів, які цього не потребують, також може мати важливі соціальні й психологічні наслідки, які необхідно враховувати.

Для окремих пацієнтів можуть існувати деякі важливі перешкоди для доступу до амбулаторного догляду на базі клініки, включно з оплатою дороги й іншими витратами. Слід уникати перекладу витрат від постачальника послуг на пацієнта, а їхнє впровадження може супроводжуватися відповідними умовами. Хоча очікують, що приймання пацієнтів на адекватну терапію зменшить бактеріальне навантаження й передання ЛС-ТБ, заходи боротьби з інфекцією для домашніх і клінічних заходів повинні бути частиною амбулаторної моделі догляду, щоб зменшити ризик передання вдома, у громаді й клініках. Програми боротьби з ТБ повинні враховувати, чи здатні вони перерозподіляти ресурси з лікарні до амбулаторної допомоги, щоб здійснити необхідні зміни в лікуванні пацієнтів. Вибір між цими варіантами вплине на доцільність впровадження рекомендації в певній програмі.

Велику увагу було приділено збереженню ресурсів і результатам пацієнтів, як-от запобігання смертності й передання МЛС-ТБ внаслідок затримки діагностики та стаціонарного лікування. Завжди повинні бути передбачені резервні засоби для лікування пацієнтів, які потребують стаціонарного лікування. Це може знадобитися для певних груп пацієнтів з особливим ризиком, як-от діти під час інтенсивної фази, серед яких може знадобитися ретельне спостереження протягом певного періоду часу.

Децентралізований догляд: НПБТ повинні мати стандартизоване керівництво щодо того, які пацієнти придатні до децентралізованого догляду. Уподобанням пацієнтів слід надавати велику увагу, вибираючи централізований або децентралізований догляд.

Децентралізований догляд для пацієнтів із МЛС-ТБ вимагає відповідного нагляду за лікуванням, навчання пацієнтів і соціальної підтримки, освіти персоналу, практики боротьби з інфекціями й забезпечення якості. Для пацієнтів із МЛС-ТБ, які отримують децентралізований догляд, слід ураховувати оптимальні варіанти нагляду за лікуванням і втручання щодо сприяння прихильності до лікування, рекомендовані в розділі 2.1.

Деякі дослідження в огляді стосувалися витрат на лікування. Однак було встановлено, що кошторис витрат сильно відрізняється й на їхній основі не можна дати конкретних рекомендацій. Потреби в ресурсах, імовірно, відрізняються, оскільки значно різняться програми лікування ТБ й витрати на ці програми в різних країнах. ГРН порушила кілька питань, які слід розглядати в програмах боротьби з ТБ. Хоча госпіталізацію зазвичай вважають дорожчою, ніж амбулаторний догляд, витрати на хороші амбулаторні програми також можуть бути значними. Крім того, амбулаторні витрати можуть істотно відрізнятися залежно від наданих послуг. Вигоду, яку слід ураховувати в разі децентралізованого догляду, полягає в тому, що пацієнти можуть отримати швидше лікування. Фінансові вигоди від децентралізованого догляду охоплюватимуть пошук пацієнтів, доки їхнє захворювання не стане надто серйозним і вони не почнуть потребувати ще більшої медичної допомоги, тоді як лікування пацієнтів до того, як вони почнуть заражати ТБ тих, хто з ними контактує, буде корисним для здоров'я населення.

Якщо пацієнт живе з особою з групи високого ризику, як-от ВІЛ-позитивною особою або маленькою дитиною, можуть виникнути ускладнення під час направлення пацієнта додому на лікування. Однак ризик для цих груп високого ризику значно відрізняється, залежно від того, чи надає програма боротьби з ТБ профілактичне лікування особам з групи високого ризику. Дослідження, пов'язані з профілактичною терапією МЛС-ТБ, тривають.

Додатковим питанням щодо впровадження, яке слід урахувати, є те, що в деяких умовах може бути незаконним лікування пацієнтів із МЛС-ТБ у децентралізованих умовах, особливо коли лікування передбачає ін'єкції. Такі юридичні проблеми потрібно вирішувати.

C3. Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ

Рекомендації C3.1–3.2

№	Рекомендація
C3.1	У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного догляду. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
C3.2	Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного догляду. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*

Примітки

- Ці рекомендації стосуються послуг у сфері протидії ТБ на всіх етапах надання медичної допомоги, зосереджуючись на виявленні випадків ТБ та наданні профілактичного лікування ТБ (ПЛТ).
- Ці рекомендації стосуються дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ з погляду впливу на виявлення випадків захворювання. Їх також застосовують до дітей і підлітків, які контактують із ТБ (носії інфекції ТБ) та які мають право на ПЛТ з погляду впливу на надання ПЛТ. Діти й підлітки з ознаками та симптомами, які потребують обстеження на ТБ, також можуть мати в анамнезі контакт із ТБ (носії інфекції ТБ). Дітей і підлітків – носіїв інфекції ТБ, які не мають ознак і симптомів захворювання, слід оцінити щодо відповідності вимогам ПЛТ.
- Рекомендація щодо децентралізованих послуг стосується поліпшення дитячого й підліткового протитуберкульозного лікування на периферійних рівнях системи охорони здоров'я, які є ближчими до громади, а не заміни спеціалізованого дитячого протитуберкульозного лікування на вищих рівнях системи охорони здоров'я.
- Децентралізація повинна бути пріоритетною для країн і груп населення з поганим доступом до наявних послуг та/або в районах з високою поширеністю ТБ.
- Сімейно орієнтовані інтегровані підходи рекомендують як додатковий варіант до стандартного протитуберкульозного лікування (наприклад, поряд зі спеціалізованим лікуванням, яке може мати обмежений рівень інтеграції з іншими програмами або Зв'язування з загальними службами охорони здоров'я).
- Догляд, орієнтований на сім'ю, є наскрізним принципом догляду за дітьми на всіх рівнях системи охорони здоров'я.

Цей розділ містить дві рекомендації щодо впровадження децентралізованих моделей догляду й інтегрованих сімейно орієнтованих моделей догляду для поліпшення як виявлення випадків захворювання, так і надання ПЛТ.

Потенціал для дитячого ТБ часто дуже централізований на вторинному/третинному рівні, де діти вже можуть бути серйозно хворі, після затримок з доступом до медичної допомоги. На вищих рівнях догляду послугами часто керують у вертикальний, неінтегрований спосіб *(134, 135)*. Медпрацівники на рівні первинної медичної допомоги (ПМД) можуть мати обмежену здатність і впевненість у веденні дитячого ТБ, хоча це той рівень, на якому більшість дітей із ТБ або з ризиком ТБ звертаються за допомогою *(135)*. Крім того, скринінг на ТБ часто не є систематично частиною клінічних алгоритмів охорони здоров'я дітей – як-от комплексне ведення дитячих захворювань (КВДЗ) або комплексне ведення випадків захворювання в громаді (КВВЗГ). Постачальники послуг приватного сектора відіграють дедалі більшу роль як перший пункт надання медичної допомоги в багатьох країнах *(136)*. Однак існує багато упущених можливостей для відстеження контактів, а також для профілактики, виявлення й догляду за пацієнтами з ТБ через слабку інтеграцію протитуберкульозних служб для дітей і підлітків з іншими програмами та службами.

Децентралізація й надання сімейно орієнтованої інтегрованої допомоги виділені як одна з 10 ключових дій у *Дорожній карті 2018 року щодо ліквідації ТБ у дітей і підлітків (135)*. Дорожня карта підкреслює, що послідовне й систематичне усунення прогалин і вузьких місць на шляху дітей та підлітків від контакту з ТБ до інфікування й захворювання може призвести до зменшення передання ТБ, розширеної профілактики ТБ-інфекції та ранньої діагностики ТБ з кращими результатами. Досягнення цього безперервного рівня догляду вимагає співпраці між сферами обслуговування, практичними дисциплінами й секторами, а також залучення громад, децентралізації й інтеграції надання послуг на рівні ПМД *(135)*.

Дорожня карта пропонує заходи щодо інтеграції дитячого й підліткового ТБ в сімейний і громадський догляд, зокрема шляхом:

- зміцнення співпраці й координації на рівні країни в межах усіх програм, пов'язаних зі здоров'ям жінок, підлітків і дітей, – особливо репродуктивним здоров'ям, здоров'ям матерів, новонароджених, дітей та підлітків (ЗМНДП), харчуванням, ВІЛ, первинною та громадською охороною здоров'я, – із чітко визначеними ролями, обов'язками й спільною підзвітністю;
- децентралізації й інтеграції успішних моделей догляду для скринінгу, профілактики та діагностики ТБ з іншими наявними платформами надання послуг з охорони здоров'я матері та дитини – як-от антенатальний догляд, КВВЗГ та КВДЗ, – а також інших супутніх послуг (наприклад, ВІЛ, харчування, імунізація);
- забезпечення того, щоб дітей і підлітків з іншими поширеними супутніми захворюваннями (як-от менінгіт, недостатнє харчування, пневмонія, хронічні захворювання легень і ВІЛ-інфекція) регулярно оцінювали на ТБ;

- забезпечення того, щоб громадські стратегії охорони здоров'я інтегрували освіту дітей і підлітків з питань ТБ, скринінг, профілактику й виявлення випадків захворювання в навчальні заходи та заходи з надання послуг; і
- підвищення обізнаності й попиту на послуги лікування дитячого та підліткового ТБ у громадах і серед медпрацівників *(135)*.

Набір питань PICO (населення, заходи, порівняння та результати) вивчав вплив децентралізації[76] та сімейно орієнтованих, інтегрованих підходів[77] до лікування дитячого й підліткового ТБ на виявлення випадків захворювання у дітей і підлітків, які мають ознаки та симптоми ТБ. У питаннях також розглядався вплив цих підходів на охоплення ПЛТ дітей і підлітків.

Обґрунтування та доказові дані

Запитання PICO:

a. Що слід використовувати для лікування дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ: децентралізоване лікування дитячого та підліткового ТБ, чи його централізоване лікування (на рівні направлення або третинної лікарні)?

b. У разі дітей і підлітків, які контактують із ТБ, чи слід використовувати децентралізовані послуги з профілактики й лікування ТБ, чи централізовані послуги (на рівні направлення або третинної лікарні) для збільшення охоплення ПЛТ в дітей і підлітків, які відповідають критеріям?

c. Під час лікування дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ слід використовувати сімейно орієнтовані інтегровані послуги, чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги?

d. У разі дітей і підлітків, які контактують із ТБ, чи слід використовувати сімейно орієнтовані інтегровані послуги, чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги для збільшення охоплення ПЛТ дітей та підлітків, які відповідають критеріям?

Докази:

Систематичний огляд досліджень, що оцінюють вплив децентралізованих, інтегрованих або сімейно орієнтованих моделей догляду на результати діагностики, лікування або профілактики ТБ у дітей і підлітків із ТБ у віці від 0 до 19 років, що охоплюють як дітей (0–9 років), так і підлітків (10–19 років), було проведено для відповіді на цю групу запитань PICO. У лютому 2021 року вивчали бази даних PubMed, Embase, Web of Science, Global Index Medicus, Global Health та Cochrane Central, як і посилання на 17 пов'язаних оглядів. Загалом було визначено й оцінено 3265 тез із баз даних і 129 додаткових посилань з відповідних оглядів. З них 516 повнотекстових статей оцінювали на відповідність критеріям, з яких було виявлено 25 порівняльних досліджень (7 рандомізованих, 18 обсерваційних); було додано одне неопубліковане обсерваційне дослідження, так що загалом було 26 досліджень. Після огляду від чотирьох досліджень (1 рандомізоване, 3 обсерваційні) відмовилися, оскільки описана модель догляду була підтримкою лікування на рівні громади, для якої рекомендація ВООЗ уже існує *(137)*. З решти досліджень, з якими працювали, 16 мали елементи децентралізації,

---

[76] **Децентралізація:** Залежно від стандарту умов досліджень, який використовували для порівняння, децентралізація передбачає надання доступу до лікування дитячого й підліткового ТБ або його можливості на нижчому рівні системи охорони здоров'я, а не на найнижчому, на якому його сьогодні регулярно надають. У більшості випадків децентралізацію застосовують до рівня районної лікарні (лікарня першого рівня направлення) та/або рівня первинної медичної допомоги та/або рівня громади. Втручання для децентралізації можуть охоплювати нарощування потенціалу різних кадрів медпрацівників і розширення доступу до діагностичних послуг.

[77] **Сімейно орієнтований, інтегрований догляд:** Сімейно орієнтовані моделі догляду належать до втручань, вибраних на основі потреб, цінностей та уподобань дитини або підлітка та їхньої сім'ї або доглядальника. Це може охоплювати медичне навчання, спілкування й матеріальну або психологічну підтримку. Інтегровані послуги стосуються підходів до посилення співпраці, координації, інтеграції й гармонізації послуг лікування дитячого та підліткового ТБ з іншими програмами й послугами, пов'язаними зі здоров'ям дітей. Це може охоплювати інтеграцію моделей надання допомоги для скринінгу, профілактики, діагностики й лікування ТБ з іншими наявними платформами надання послуг з охорони здоров'я матері та дитини (наприклад, антенатальний догляд, комплексне ведення випадків захворювання в громадах, комплексне ведення дитячих захворювань) та іншими супутніми послугами (наприклад, ВІЛ, харчування, імунізація). Інші приклади охоплюють обстеження дітей і підлітків з поширеними супутніми захворюваннями (наприклад, менінгіт, недостатнє харчування, пневмонія, хронічні захворювання легень, діабет, ВІЛ) на ТБ та стратегії громадського здоров'я, які інтегрують обізнаність про ТБ дітей і підлітків, їхнє навчання щодо нього, скринінг на ТБ, його профілактику й виявлення випадків захворювання на нього в навчальні заходи та заходи з надання послуг.

п’ять мали елементи інтеграції, а три мали елементи сімейно орієнтованого догляду. Чотири дослідження мали елементи більш ніж однієї моделі догляду, що становила інтерес, але були додані лише на основі їхньої основної моделі – наприклад, або децентралізація, або сімейно орієнтований, інтегрований догляд. Більшість досліджень зосереджувалися на віковій групі 0–14 років.

Дослідження, у яких первинним втручанням була децентралізація, здебільшого оцінювали результати діагностики або повідомлення про випадок (*n* = 16) *(138–153)*, з меншою кількістю результатів оцінки ПЛТ (*n* = 3) *(58, 144, 154)*. Загалом, втручання, які охоплювали як зміцнення діагностичного потенціалу в установах первинної медичної допомоги, так і зміцнення зв’язків між громадами й закладами, послідовно демонстрували збільшення кількості повідомлень про випадки захворювання та ініціювання ПЛТ, тоді як втручання, які охоплювали лише діяльність на рівні громад, цього не робили.

Два дослідження інтеграції послуг було визначено *(155, 156*) як такі, що демонструють обмежений вплив на реєстрацію випадків скринінгу в клініках КВДХ або спільного розміщення протитуберкульозних та АРТ-сервісів. Два дослідження сімейно орієнтованого догляду *(157, 158)* показали, що надання пакетів соціально-економічної підтримки сім’ям, які постраждали від ТБ, було пов’язане зі збільшенням ініціювання й завершення ПЛТ.

Оглядачі зазначили, що, хоча існує значно ширший обсяг літератури з питань інтеграції та сімейно орієнтованого догляду, докази конкретного впливу на результати лікування дитячого й підліткового ТБ обмежені. Відзначали певне дублювання між інтеграцією протитуберкульозних послуг у неспеціалізовані установи, як-от загальні амбулаторні служби або служби первинної медичної допомоги та децентралізацією. Це було трохи штучне відокремлення для огляду доказів, оскільки на практиці децентралізація й інтеграція в ПМД можуть відбуватися разом.

Міркування ГРН:

Що стосується доказів, розглянутих щодо впливу децентралізації на виявлення випадків ТБ, ГРН (2021) зауважила, що два дослідження *(147, 149)* та одне обсерваційне дослідження домашнього скринінгу (без зміцнення на базі закладів) *(152)* мали менше діагнозів або повідомлень серед дітей віком до 15 років у групі втручання, як порівняти з контрольною групою, але жодна із цих відмінностей не була статистично значущою. ГРН вважає, що, хоча може бути зменшення кількості повідомлень про випадки захворювання на вищих рівнях догляду, виявлення ТБ може поліпшитися, якщо дітей оглядатиме компетентний клініцист у першій точці доступу (наприклад, на рівні ПМД). Загальні докази визнали непереконливими. Перевага підвищення виявлення випадків захворювання та збільшення кількості дітей із ТБ, які розпочали лікування ТБ, вважалася такою, що перевершує занепокоєння щодо надмірного лікування. Тому небажані ефекти виявлення випадків вважалися малозначущими. ГРН обговорила потенційні ризики надання та ведення ПЛТ на периферійному рівні, включно з невиявленими небажаними явищами, пов’язаними з препаратами, як-от гепатотоксичність і недостатній потенціал для ведення цих явищ. Крім того, може існувати ризик лікування ТБ курсом ПЛТ, а не повною схемою лікування. Усі ці небажані явища потенційно можуть трапитися, але їх вважали рідкісними й не вартими серйозної уваги. Тому небажані ефекти для надання ПЛТ теж вважали малозначущими. Загалом, ГРН погодилася з тим, що балансу бажаних і небажаних ефектів, імовірно, сприяє децентралізоване протитуберкульозне лікування, яке виявляє випадки захворювання й надає ПЛТ дітям та підліткам. Група зазначила, що важливими міркуваннями є відмінності в умовах і наявність адекватних ресурсів.

ГРН також обговорила той факт, що сімейно орієнтований, інтегрований догляд охоплює втручання на рівні домогосподарств для виявлення членів домогосподарства, які потребують обстеження на наявність захворювання на ТБ, ПЛТ, підтримки в лікуванні тощо. Було відзначено певне дублювання між інтеграцією протитуберкульозного лікування в неспеціалізовані установи, як-от загальні амбулаторні служби або первинні медичні служби, і децентралізацією. Однак це вважали дещо штучним розділенням, оскільки на практиці децентралізація й інтеграція в ПМД можуть відбуватися одночасно. Загалом, попри відсутність доказів про небажані ефекти й низьку якість даних, група погодилася з тим, що існують докази позитивного ефекту сімейно орієнтованого інтегрованого догляду. Було висловлено припущення, що сімейно орієнтований інтегрований догляд може бути доповненням як до стандартного догляду, так і до спеціалізованих послуг, які не мають інтеграційного складника.

Сімейно орієнтований догляд (у сенсі залучення сім'ї) виділили як основний принцип охорони здоров'я дітей.

ГРН зазначила, що встановлення специфічних факторів, пов'язаних з тягарем ТБ або організацією медичних послуг, може вплинути на доцільність, прийнятність і рівність. Члени ГРН також зазначили, що початкові витрати системи охорони здоров'я на створення децентралізованих і сімейно орієнтованих інтегрованих послуг можуть бути відносно високими (наприклад, на інфраструктуру, людські ресурси, навчання, обладнання, залучення громад), але ці витрати, імовірно, згодом зменшаться (за умови ефективного ведення пацієнтів із ТБ й надання ПЛТ на периферійному рівні, що призводить до зменшення захворюваності на ТБ). Децентралізовані й сімейно орієнтовані інтегровані послуги можуть принести постраждалим сім'ям важливу економію. Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я вважалася важливою наскрізною проблемою, яка також впливає на вартість. ГРН підкреслила, що впровадження ПЛТ може бути дуже складним з високим рівнем утрат для подальшого спостереження в програмах, що їх реалізують на вищих рівнях системи охорони здоров'я, ураховуючи, що діти, які мають право на ПЛТ, не хворіють. Група погодилася з тим, що децентралізація й інтеграція послуг потенційно може підвищити рівність та успіх програми, і вирішила, що економічна ефективність, імовірно, сприяє децентралізованим та сімейно орієнтованим інтегрованим підходам як до виявлення випадків, так і до надання ПЛТ.

Хоча ГРН наголосила на важливості врахування потенційного впливу упередження під час децентралізації протитуберкульозного лікування дітей і підлітків до нижчих рівнів, група визначила, що децентралізовані підходи, імовірно, є прийнятними для ключових зацікавлених сторін. Загалом, децентралізовані й сімейно орієнтовані інтегровані підходи вважали доцільними для впровадження, хоча доцільність може варіюватися залежно від факторів, як-от інфраструктура, наявність фінансування та структура національної програми боротьби з ТБ. Однак адекватні інвестиції мають вирішальне значення для прийнятності, рівності й доцільності децентралізованих підходів.

Міркування щодо підгруп

Підлітки мають захворювання, подібні до дорослих, і тому можуть потребувати інших втручань, ніж малолітні діти. Додаткові міркування підгрупи щодо підлітків внесені в операційний довідник ВООЗ, ураховуючи їхню специфічну поведінку, пов'язану з піклуванням про здоров'я, і потребу в прийнятних для підлітків послугах.

Контактні особи з ТБ: Надання ПЛТ протягом багатьох років зосереджувалося переважно на дітях віком до п'яти років. У 2018 році цільові групи для надання ПЛТ розширили, додавши до них контактних осіб з усіх вікових груп *(159)*. Наявні дані з глобальної бази даних щодо ТБ *(160)* показують, що охоплення ПЛТ в побутових контактах є поганим, – особливо серед контактних осіб старше п'яти років.

У дітей з поширеними захворюваннями та накладенням ознак і симптомів ТБ підходи, які інтегрують у догляд за ними протитуберкульозне лікування, можуть поліпшити виявлення випадків захворювання й надання ПЛТ.

До цих підгруп належать:

- діти з важкою гострою нестачею харчування (ВГНХ);
- діти з важкою пневмонією;
- діти, які живуть з ВІЛ-інфекцією; та
- діти з іншими хронічними захворюваннями.

Рекомендації щодо впровадження

***Вимоги до системи охорони здоров'я*:** Навчання медпрацівників на периферійних рівнях системи охорони здоров'я є критично важливою вимогою для забезпечення належного впровадження децентралізованих підходів. Аналогічним чином, на периферійному рівні потрібні ресурси – особливо спочатку для створення служб. Очікується, що, оскільки служби створюються й ефективно впроваджуються, довгостроковий вплив призведе до зменшення захворюваності на ТБ з пов'язаним зменшенням потреб у ресурсах.

Залежно від місцевого тягаря ТБ, наявності внутрішнього або донорського фінансування й обсягу технічної та програмної підтримки, можна застосовувати поетапний підхід, якщо це буде найдоцільніше в країні або регіоні.

До факторів, які слід ураховувати під час децентралізації лікування дитячого й підліткового ТБ, належать: наявна інфраструктура (наприклад, базова інфраструктура охорони здоров'я, потреби в розширенні або оновленні); чинна нормативна база; фінансування; вибір між оперативним дослідницьким середовищем або програмним упровадженням; питання людських ресурсів (включно з кадровими вимогами та розвитком людських ресурсів, наприклад, навички нарощування потенціалу / навчання й консультування); моніторинг та оцінка; якісне дослідження потреб громади; сприйняття (включно з поглядами на упередження); і пропозиції. Децентралізація послуг до рівня ПМСД вимагає інтеграції лікування дитячого й підліткового ТБ в загальні послуги ПМСД, що призводить до можливого значного перекриття децентралізації та сімейно орієнтованих інтегрованих підходів.

Відстеження контактних осіб: Активне відстеження контактних осіб на рівні громади й домогосподарства є критично важливим втручанням для поліпшення як виявлення випадків захворювання, так і надання ПЛТ дітям і підліткам.

***Перенесення завдань*:** Децентралізація не тільки стосується рівнів системи охорони здоров'я, але в ідеалі також повинна відбуватися в межах однієї структури, шляхом навчання всіх медпрацівників усіх служб догляду за дітьми й підлітками, як розпізнавати та лікувати ТБ. ГРН згадала це так зване перенесення завдань як важливий фактор упровадження.

Сімейно орієнтований, інтегрований догляд: Хоча в системі охорони здоров'я дітей догляд стосується сім'ї, концепцію сімейно орієнтованого догляду не було чітко визначено. Сімейно орієнтований догляд пов'язаний з поширенішою концепцією пацієнт-орієнтованого догляду. Стратегія подолання туберкульозу *(120)* стверджує: «Пацієнт-орієнтований догляд передбачає систематичну оцінку й вирішення потреб та очікувань пацієнтів. Мета полягає в тому, щоб забезпечити якісну діагностику й лікування ТБ для всіх пацієнтів – чоловіків, жінок і дітей – без необхідності нести катастрофічні витрати. Залежно від потреб пацієнтів необхідно надавати освітню, емоційну й економічну підтримку, щоб вони могли завершити діагностичний процес і повний курс призначеного лікування. Існує кілька описів, які охоплюють компоненти підтримки й навчання на основі індивідуальних потреб, побудови партнерства між пацієнтом і надавачем послуг та участі в прийнятті рішень. Сімейно орієнтований догляд також охоплює втручання на рівні домогосподарств для виявлення членів домогосподарства, які потребують обстеження на ТБ, ПЛТ, підтримки лікування тощо. Оскільки концепція інтегрованого сімейно орієнтованого догляду може бути специфічною для певних умов, один з перших кроків упровадження охоплює уточнення того, яке визначення застосовується до умов, у яких має бути реалізовано догляд. Аналогічно, стратегія впровадження відрізняється залежно від умов і має бути специфічною для країни або регіону й інформованою про соціальні, культурні та суспільні цінності.

Національна програма боротьби з ТБ повинна визначити й розробити комплекс потрібних протитуберкульозних послуг у тісній координації з іншими відповідними програмами, наприклад через наявну технічну робочу групу з протидії ТБ серед дітей і підлітків. Цей комплекс має бути спрямовано на виявлення й задоволення потреб у потенціалі для національних програм, зацікавлених у впровадженні запропонованих втручань, і в ідеалі повинен базуватися на сімейних та громадських уявленнях про ідеальну сімейно орієнтовану модель догляду. Комплекс може охоплювати громадські моделі активного відстеження контактних осіб, виявлення дітей з ознаками й симптомами ТБ або контакту з ТБ в межах рутинних послуг з моніторингу росту або комплексну модель інтеграції КВДХ, починаючи з хворої дитини та виявлення ознак і симптомів, що вказують на високу ймовірність ТБ.

Інтеграція може розпочатися всередині сім'ї шляхом надання членам сім'ї знань щодо розпізнавання ознак і симптомів, щоб зрозуміти важливість історії контактів, знати, коли звернутися за допомогою до медичного закладу та як мінімізувати упередження, пов'язане з ТБ. Пункти приймання пацієнтів забезпечують гарне місце для початку роботи в системі охорони здоров'я. Наприклад, протитуберкульозні служби для дітей і підлітків можуть бути інтегровані з клініками для пацієнтів, що страждають на харчові розлади, жіночими консультаціями, Розширеною програмою з імунізації, стаціонарами, дорослими протитуберкульозними й легенево-хірургічними клініками, ВІЛ- та дитячими клініками загального профілю. Протитуберкульозний догляд в ідеалі повинен бути інтегрований у загальні медичні послуги, а не обмежуватися посиленням координації між

двома програмами. Однак визначення оптимального потоку пацієнтів між службами й створення міцних зв'язків між дитячими закладами охорони здоров'я та протитуберкульозними клініками залишається важливим, особливо в закладах, де послуги фізично розділено. Це має вирішальне значення для підвищення якості послуг, включно зі спостереженням за пацієнтами з ТБ під час діагностичного обстеження, а також для забезпечення точності реєстрації та звітності. На ранньому етапі можна було б розглянути пілотні програми, які за потреби слід оцінювати й коригувати, а відтак масштабувати.

До факторів, які слід ураховувати під час розроблення інтегрованого підходу до лікування дитячого й підліткового ТБ, належать: наявна інфраструктура (наприклад, базова інфраструктура охорони здоров'я, потреби в розширенні або оновленні); чинна нормативна база; фінансування; вибір між оперативним дослідницьким середовищем або програмним упровадженням; питання людських ресурсів (включно з кадровими вимогами та розвитком людських ресурсів, наприклад, навички нарощування потенціалу / навчання й консультування); моніторинг та оцінка; якісне дослідження потреб громади; сприйняття (включно з поглядами на упередження); і пропозиції.

Диференційовані моделі надання послуг (ДМНП): ДМНП – це людиноорієнтований підхід, розроблений у програмі боротьби з ВІЛ, який спрощує й адаптує послуги з боротьби з ВІЛ у всьому спектрі медичної допомоги так, щоб водночас обслуговувати потреби людей, які живуть із ВІЛ та вразливі до ВІЛ, й оптимізувати наявні ресурси в системах охорони здоров'я. Принципи ДМНП можна застосовувати до профілактики, тестування, зв'язку з доглядом, початку АРТ та подальшого спостереження, а також до інтеграції догляду за ВІЛ-пацієнтами, коінфекцій і супутніх захворювань *(161)*. Цей підхід ґрунтується на принципі, що коли сім'ї отримують можливість взаємодіяти із системою охорони здоров'я, це забезпечує можливий механізм інтеграції протитуберкульозного лікування дітей і підлітків у межах ПМД або інших програм. Приклади впровадження ДМНП для дітей і підлітків, які хворі на ТБ або ризикують на нього захворіти, наведено в Операційному керівництві ВООЗ.

Моніторинг та оцінювання

Перехід до децентралізованих, сімейно орієнтованих, інтегрованих послуг вимагає ретельного планування й регулярного моніторингу виконання плану. Для впровадження запропонованих заходів необхідно визначити й вирішити потреби в потенціалі національних протитуберкульозних програм.

Розширений збір даних щодо дитячого й підліткового ТБ потенційно потребує значної кількості додаткового часу, а збір докладних даних може бути доцільним лише в конкретних умовах операційних досліджень. Програми, зазвичай, мають реєстри для відстеження контактних осіб, реєстрації лікування й результатів, а також реєстри ПЛТ. Використання цих (бажано електронних) інструментів важливе для забезпечення комплексного управління й лікування, оскільки програми переходять до децентралізованішого та сімейно орієнтованого інтегрованого підходу. Використання інструментів слід оцінювати й удосконалювати, зокрема шляхом операційних досліджень.

Важливим буде моніторинг кількості дітей, діагностованих на різних рівнях системи охорони здоров'я, – включно із часткою дітей, у яких є бактеріологічне підтвердження, часткою дітей, у яких було встановлено клінічний діагноз, і кількістю дітей, які почали й завершили ПЛТ. Для оцінки впливу на гендерну рівність важливою буде дезагрегація даних за статтю. Оцінка якості послуг (що охоплює якість усіх етапів шляху пацієнта, від скринінгу до діагностики й лікування), а також задоволеність клієнтів також є важливими компонентами.

C4. Втручання паліативної допомоги для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ

Рекомендація C4.1

№	Рекомендація
C4.1	Пацієнтам із легеневим МЛС/Риф-ТБ ВООЗ рекомендує, крім ефективного лікування, інтегрувати оцінювання потреб у паліативній допомозі та відповідні заходи, які здійснюють підготовлені фахівці, як описано в настановчих документах ВООЗ з паліативної допомоги (НОВА). *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*

Примітки

- Доказова база цієї рекомендації ґрунтується на РКВ, проведеному в Уганді, у якому медичні сестри, що пройшли поглиблену підготовку з паліативної допомоги, надавали відповідну допомогу на додаток до ефективного лікування МЛС/Риф-ТБ. Водночас результати свідчать, що таку допомогу можуть надавати й інші належним чином підготовлені фахівці.
- Ці заходи можуть бути застосовними до окремих пацієнтів із ЛЧ-ТБ, які потребують паліативної допомоги за результатами оцінювання потреб відповідно до настановчих документів ВООЗ з паліативної допомоги (*162*, *163*).

Обґрунтування

Паліативна допомога є важливою складовою комплексної медичної допомоги пацієнтам із ТБ, орієнтованої на потреби людини. Її слід розглядати як можливий вид допомоги для людей із ТБ, які мають тяжкий перебіг захворювання, значний тягар симптомів або складні фізичні, психологічні, соціальні чи духовні потреби. Паліативна допомога спрямована на запобігання стражданням і полегшення їх шляхом раннього виявлення болю та інших симптомів, що спричиняють значний дискомфорт, а також ретельного оцінювання цих симптомів і належного контролю над ними, водночас підтримуючи якість життя людей із ТБ та їхніх сімей. Паліативну допомогу слід надавати на додаток до ефективного лікування ТБ, а не замість нього, з урахуванням індивідуальних потреб і вподобань пацієнта.

Докази, на яких ґрунтується ця рекомендація, отримано переважно в РКВ, проведеному в Уганді. Його результати засвідчили, що заходи паліативної допомоги, які надавали пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ підготовлені медичні сестри, поліпшували результати паліативної допомоги та якість життя, пов'язану зі здоров'ям, а також сприяли прихильності до лікування ТБ. Хоча рівень достовірності доказів є середнім, ГРН у 2025 році дійшла висновку, що загальне співвідношення ефектів свідчить на користь заходів паліативної допомоги.

Резюме доказових даних

У цьому розділі представлені поставлені запитання PICO, дані та дослідження, розглянуті для відповіді на ці питання, методи, використані для аналізу та синтезу даних; зведення даних про сприятливі та несприятливі ефекти та визначеність доказових даних, а також зведення інших доказових даних, розглянутих у ході розроблення рекомендації. Додаткову інформацію про доказову базу наведено в додатку 5, який містить зведені таблиці доказів GRADE та таблиці GRADE прийняття рішень на основі доказів (EtD).

Запитання PICO

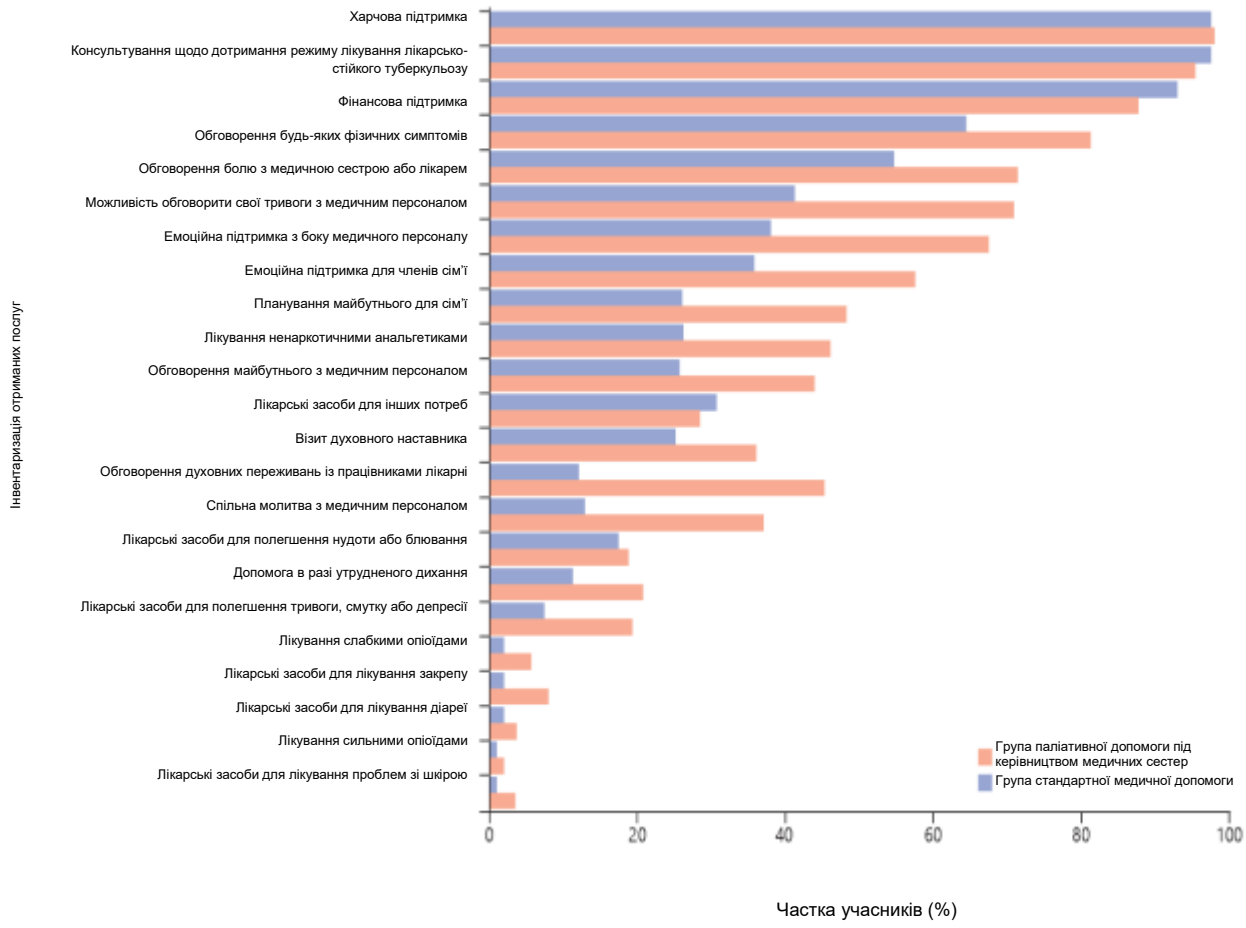
PICO 7–2025*: Чи слід застосовувати заходи паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер на додаток до ефективного лікування в пацієнтів із легеневим МЛС/Риф-ТБ порівняно з ефективним лікуванням без таких заходів?*

Дані та дослідження

РКВ проведено в Уганді з метою оцінити, чи поліпшують заходи паліативної допомоги, які надають медичні сестри, результати, про які повідомляють самі пацієнти з МЛС/Риф-ТБ, порівняно зі звичайною медичною допомогою. Загалом до дослідження залучили 154 учасників, яких випадковим чином розподілили до групи втручання (76 осіб) або контрольної групи (78 осіб). Учасникам групи втручання медичні сестри надавали комплексну допомогу, орієнтовану на потреби людини. Вона передбачала всебічне оцінювання потреб відповідно до настанов ВООЗ з паліативної допомоги, планування допомоги та надання паліативної підтримки у стаціонарних відділеннях або вдома. Заходи паліативної допомоги обирали й надавали з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта, виявлених під час оцінювання. Комплекс заходів паліативної допомоги, застосований у дослідженні, включав соціальну підтримку (наприклад, матеріальну, освітню, психологічну та духовну), нутритивну підтримку й лікарські засоби для полегшення симптомів (рис. 3.1) (*164*).

Дослідницька група надала ВООЗ дані дослідження та представила їх ГРН для розгляду на засіданні в листопаді 2025 року.

Рис. 3.1. Заходи паліативної допомоги, застосовані в дослідженні, та частка учасників, які отримували окремі види допомоги, за групами дослідження (*164*)



Методи, використані для аналізу та синтезу даних

Основним результатом дослідження були багатовимірні симптоми та проблеми, пов'язані з потребою в паліативній допомозі. Їх оцінювали за допомогою інтегрованої шкали результатів паліативної допомоги Асоціації паліативної допомоги Африки (*165*). Оцінювання проводили щомісяця, починаючи з вихідного рівня, до досягнення основної кінцевої точки через 4 місяці. До основних вторинних результатів належали якість життя, яку оцінювали за показниками опитувальника ВООЗ WHOQOL-BREF (*166*); психологічне нездужання, яке оцінювали за допомогою Опитувальника загального стану здоров'я (GHQ-12) (*167*); дотримання режиму лікування (чи пропускав учасник будь-які дози препаратів для лікування ТБ протягом попереднього місяця) (*168*); а також споживання алкоголю (чи вживав учасник алкоголь протягом попереднього місяця).

Оскільки результати дослідження оцінювали як безперервні змінні, для їх оцінювання та ухвалення рішень установили пороги прийняття рішень на основі стандартизованої середньої величини (ССВ) (*169*).

ППР для безперервних результатів, що стосувалися полегшення симптомів і страждань, якості життя та психологічного благополуччя, були такими:

- незначний ефект або відсутність важливого ефекту: менше ніж 0,2 стандартизованої середньої величини (ССВ);
- малий ефект: 0,2–0,49 ССВ;
- помірний ефект: 0,5–0,79 ССВ; та
- великий ефект: > 0,8 ССВ.

ППР, використані для оцінювання безперервного результату щодо дотримання режиму приймання протитуберкульозних препаратів, були такими:

- незначний ефект або відсутність важливого ефекту: до 58 випадків менше або більше на 1000 осіб.
- малий ефект: > на 58–143 менше чи більше випадків на 1000 осіб;
- помірний ефект: > на 144-269 менше чи більше випадків на 1000 осіб; та
- великий ефект: > на 270 менше або більше випадків на 1000 осіб.

Підсумок бажаних і небажаних ефектів та рівня достовірності доказів

Учасники з МЛС/Риф-ТБ, які отримували заходи паліативної допомоги на додаток до ефективного лікування ТБ (*n* = 76), порівняно з учасниками з такими самими профілями резистентності, які отримували ефективне лікування ТБ без заходів паліативної допомоги (*n* = 78), мали такі результати:

- Вищий рівень полегшення симптомів і проблем, оцінений за допомогою інтегрованої шкали результатів паліативної допомоги, через 4 місяці спостереження: середній показник полегшення симптомів і проблем у групі втручання був на 0,61 стандартного відхилення (СВ) вищим (95% ДІ: від 0,35 до 0,86). Відповідно до встановлених ППР ефект визначено як помірний.
- Вищий рівень загальної якості життя, оціненої за допомогою WHOQOL-BREF, через 4 місяці спостереження: середній показник загальної якості життя у групі втручання був на 0,79 СВ вищим (95% ДІ: від 0,44 до 1,14). Відповідно до встановлених ППР ефект визначено як помірний.
- Нижчий рівень психологічного дистресу, оцінений за допомогою GHQ-12, через 4 місяці спостереження: середній показник психологічного благополуччя у групі втручання був на 0,49 СВ нижчим (95% ДІ: від 0,68 до 0,30 нижче). Нижчі бали свідчать про менший психологічний дистрес. Відповідно до встановлених ППР ефект визначено як невеликий.
- Вищий рівень дотримання режиму приймання протитуберкульозних препаратів, оцінений за кількістю пацієнтів, які не пропустили жодної дози протягом попередніх 30 днів, через 4 місяці спостереження: 932 проти 559 на 1000 осіб, тобто на 373 особи більше на 1000 (95% ДІ: від 276 до 419 осіб більше); відносний ефект – співвідношення шансів (СШ) – становив 10,77 (95% ДІ: від 3,99 до 35,10). Відповідно до встановлених ППР ефект визначено як великий.

На підставі ППР для пріоритетних результатів – якості життя та дотримання режиму лікування ТБ – ГРН у 2025 році визначила бажані ефекти як помірні. За наявними доказами небажаних впливів на здоров'я не виявлено.

Загальний рівень достовірності доказів щодо помірної користі був низьким. Відповідно, рівень достовірності оцінки загального ефекту також був низьким через надзвичайно серйозну неточність результатів (перетнуто кілька ППР). Якщо цільовим ефектом для оцінювання достовірності доказів щодо бажаних ефектів вважати невеликий ефект, то загальний рівень достовірності доказів щодо невеликої користі є середнім. Відповідно, чиста користь є невеликою через серйозну неточність результатів: ППР для основних результатів не перетнуто, однак необхідного обсягу інформації для огляду не досягнуто.

Резюме інших доказових даних

Споживання алкоголю оцінювали як категоріальний результат на вихідному рівні та під час подальшого спостереження на 4-му місяці лікування, визначаючи частку пацієнтів, які вживали алкоголь протягом попереднього місяця. У групі втручання на 4-му місяці спостереження споживання алкоголю було нижчим (15 % проти 40 %); співвідношення шансів (СШ) становило 0,21 (95 % довірчий інтервал [ДІ]: 0,08-0,51). Ще два результати, пов'язані зі споживанням алкоголю, – вживання алкоголю без їжі та отримання запрошень від інших осіб випити алкоголь протягом попереднього місяця – також свідчили про нижчий рівень споживання алкоголю на 4-му місяці в групі втручання, учасники якої отримували заходи паліативної допомоги. Крім того,

у дослідженні оцінювали складові допомоги, отриманої пацієнтами протягом попереднього місяця, за допомогою інвентаризації отриманих послуг (*170*). Однак ГРН визначила споживання алкоголю та результати за інвентаризацією отриманих послуг як результати нижчого пріоритету для цього конкретного огляду й оцінювання питання PICO.

Доказові дані для рекомендацій: міркування

Під час розроблення цієї рекомендації ГРН розглянула очікувані переваги, потенційну шкоду, рівень достовірності доказів, здійсненність, прийнятність, наслідки для справедливості та ресурсні аспекти. ГРН дійшла висновку, що інтеграція паліативної допомоги в систему надання послуг із ТБ є здійсненною в більшості умов, зокрема за обмежених ресурсів, оскільки багато заходів паліативної допомоги можуть здійснювати підготовлені медичні працівники, які надають допомогу пацієнтам із ТБ. Такий підхід сприяє безперервності допомоги й може бути особливо актуальним в умовах високого тягаря ЛС-ТБ та захворюваності, пов'язаної з ТБ.

Необхідні ресурси та економічна ефективність

Вартість паліативної допомоги залежить від умов її надання, моделі організації допомоги та обсягу послуг. Попри цю мінливість, результати кількох досліджень свідчать, що паліативна допомога може бути економічно ефективною. В одному дослідженні вартість забезпечення загального доступу до основного пакета паліативної допомоги ВООЗ становила 219 дол. США в країні з низьким рівнем доходу (Руанда), 119 дол. США в країні з рівнем доходу нижче середнього (В'єтнам) і 796 дол. США в країні з рівнем доходу вище середнього (Мексика) (*171*).

У систематичному огляді було визначено 10 досліджень, що відповідали критеріям включення та охоплювали різні захворювання. У цих дослідженнях повідомляли як про результати паліативної допомоги, так і про економічні дані, отримані в країнах із низьким і середнім рівнями доходу. У чотирьох із цих досліджень було проведено «повноцінний аналіз економічної ефективності», тобто паліативну допомогу порівнювали з альтернативною або звичайною допомогою (без паліативної допомоги) та оцінювали витрати з огляду на досягнуті результати. За результатами цих аналізів, паліативна допомога була пов'язана зі скороченням витрат, сприятливими результатами паліативної допомоги (комфортом, задоволеністю, полегшенням симптомів і якістю життя), а також позитивними відгуками пацієнтів та їхніх сімей (*172*).

У РКВ не оцінювали й не наводили прямих доказів економічної ефективності. Водночас у деяких дослідженнях було отримано непрямі докази економічної ефективності паліативної допомоги. Дані п'яти досліджень, проведених у США, Сполученому Королівстві Великої Британії та Північної Ірландії, Австралії та Італії, свідчать, що паліативна допомога може бути економічно ефективнішою моделлю порівняно зі звичайною допомогою (*173*). Однак методологічні обмеження, зокрема невеликі розміри вибірок, не дають змоги широко узагальнювати ці висновки. Потрібні надійніші дані, бажано отримані у великих, належним чином спланованих дослідженнях, які охоплюють повний спектр витрат і результатів, орієнтованих на потреби пацієнтів.

Рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та здійсненність

Рекомендація на користь заходів паліативної допомоги, імовірно, сприятиме розширенню доступу до паліативної допомоги для пацієнтів із ТБ, зокрема з МЛС/Риф-ТБ або ЛЧ-ТБ.

З огляду на відсутність дослідницьких доказів щодо прийнятності ГРН дійшла висновку, що паліативна допомога під керівництвом медичних сестер, імовірно, буде прийнятною. Паліативна допомога сприяє кращому контролю симптомів і підвищенню задоволеності пацієнтів, а також забезпечує надання допомоги пацієнтам із ТБ з урахуванням їхніх індивідуальних потреб. Для підготовлених фахівців і медичних працівників надання паліативної допомоги розширює коло обов'язків медичних сестер та інших медичних працівників, яким, імовірно, знадобляться додаткове навчання, належне управління робочим навантаженням і відповідна компенсація.

Попри відсутність дослідницьких доказів щодо здійсненності, ГРН дійшла висновку, що паліативна допомога під керівництвом медичних сестер, імовірно, є здійсненною. У дослідженні також було отримано дані щодо можливості надання заходів паліативної допомоги в умовах Уганди. Там організація Hospice Africa Uganda надавала такі заходи за підтримки розгалуженої мережі програмних і клінічних служб, що забезпечують належне оцінювання потреб пацієнтів і скерування їх для отримання паліативної допомоги.

Висновок

Хоча було проведено лише одне дослідження в одній країні, загалом співвідношення ефектів свідчило на користь втручання. Цей висновок ґрунтувався на доказах із низьким і середнім рівнями достовірності залежно від того, який розмір ефекту обирали за цільовий для оцінювання достовірності доказів щодо користі. Невизначеність щодо цінностей і переваг була незначною, однак витрати були помірними, а можливість упровадження викликала певні занепокоєння, що зумовило надання умовної рекомендації.

Міркування щодо підгруп

Немає обмежень щодо застосування цього втручання в різних підгрупах населення, зокрема серед дорослих, дітей і підлітків. Хоча рекомендація стосується пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, ГРН запропонувала також розглядати осіб із ЛЧ-ТБ як тих, хто може отримувати заходи паліативної допомоги, якщо за результатами оцінювання потреб відповідно до визначення паліативної допомоги ВООЗ встановлено, що вони її потребують. Міркування щодо прав, гідності та доступу мають особливе значення для людей із тяжким перебігом ТБ і комплексними потребами. Люди з ТБ можуть зазнавати значних фізичних і психосоціальних страждань, стигматизації та соціальної вразливості, особливо на пізніх стадіях захворювання. Інтеграція паліативної допомоги в систему надання послуг із ТБ може сприяти забезпеченню шанобливого й співчутливого ставлення до пацієнтів та наданню допомоги з урахуванням їхніх індивідуальних потреб і вподобань. Під час упровадження програм слід забезпечувати справедливий доступ до заходів паліативної допомоги, зокрема доступність основних лікарських засобів для контролю симптомів, належну підготовку медичних працівників і взаємодію з наявними службами паліативної допомоги та соціальної підтримки. Особливу увагу слід приділяти вразливим групам населення, зокрема дітям, людям з інвалідністю та особам, які стикаються із соціальними або економічними перешкодами в доступі до допомоги.

Рекомендації щодо впровадження

Розбудова потенціалу є необхідною умовою забезпечення високої якості паліативної допомоги. Вона передбачає базову підготовку з питань паліативної допомоги для відповідних медичних працівників відповідно до моделі паліативної допомоги ВООЗ.

Для впровадження цієї рекомендації необхідно належним чином оцінювати потреби кожного пацієнта в паліативній допомозі до початку лікування ТБ або під час його проведення. Комплекс заходів паліативної допомоги, описаний у дослідженні, охоплює широкий спектр заходів соціальної підтримки (наприклад, матеріальну, освітню, психологічну або емоційну та духовну підтримку), нутритивну підтримку, а також полегшення таких симптомів, як біль, задишка, діарея та депресія, за допомогою лікарських засобів (наприклад, ненаркотичних анальгетиків, опіоїдів і кисню) *(164)*. Заходи паліативної допомоги обирають і надають з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта, виявлених під час оцінювання.

Під час упровадження цієї рекомендації необхідно приділяти особливу увагу дотриманню конфіденційності та захисту приватності пацієнтів. Пацієнтам слід надавати підтримку у виборі бажаного місця отримання допомоги – у закладі охорони здоров'я або вдома – з урахуванням їхніх потреб та обставин. ГРН зазначила, що надання паліативної допомоги вдома може створювати ризик стигматизації. Крім того, у підходах до надання й отримання паліативної допомоги можуть існувати культурні відмінності.

Під час ухвалення клінічних рішень щодо вибору лікарських засобів і визначення їх дозування необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнта, зокрема функцію органів і взаємодію між лікарськими засобами. Підтримка з боку системи охорони здоров'я та належна нормативно-правова база відіграють ключову роль у впровадженні рекомендації. Необхідні чіткі нормативні положення, які визначатимуть, хто має право призначати лікарські засоби для паліативної допомоги та за яких умов. Нормативно-правове регулювання також має охоплювати питання доступу до основних лікарських засобів. Надійне постачання лікарських засобів має вирішальне значення, особливо для забезпечення їх постійної доступності з метою полегшення болю та контролю симптомів. Це стосується й контрольованих лікарських засобів, таких як морфін. Системи охорони здоров'я мають забезпечувати безперебійний доступ до цих основних лікарських засобів. До інших важливих заходів належать зміцнення взаємодії з наявними службами паліативної допомоги та інтеграція паліативної допомоги із соціальними службами підтримки там, де такі служби доступні.

Прогалини у наукових дослідженнях

ГРН у 2017, 2022 та 2025 роках обговорювали пріоритети досліджень і визначили кілька прогалин у доказовій базі.

Ефективність різних форм втручання для поліпшення прихильності до лікування

- Втручання щодо лікування й догляду за пацієнтами, які найкраще підходять для конкретних популяцій.
- Втручання щодо догляду за пацієнтами, які є найефективнішими в країнах з низьким і середнім рівнями доходу.
- Аналіз ефективності витрат на різні стимули.
- Дослідження ефективності VST у країнах з низьким і середнім рівнями доходу, ураховуючи, що наявні дані надходять із країн з високим рівнем доходу.
- Типи психологічної підтримки, які є найбільш підходящими.

Моделі догляду за всіма пацієнтами з ТБ

- Оцінка ризику передання ТБ в різних умовах – тобто чи становить лікування, зосереджене на лікарняній допомозі або амбулаторіях, вищий ризик передання?
- Додаткові дослідження ефективності витрат на децентралізовану й централізовану допомогу.
- Багато програм надають децентралізовану допомогу, але дуже мало з них опублікували дані. Слід заохочувати програми публікувати – або принаймні систематично збирати – свої дані.

Моделі догляду за дітьми й підлітками з ТБ

Децентралізація протитуберкульозних послуг для дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ, а також для дітей та підлітків, які контактують із ТБ

- Економічна ефективність децентралізації та інтеграції для виявлення випадків захворювання й надання ПЛТ.
- Вплив децентралізації послуг на рівність у сфері охорони здоров'я.
- Прийнятність і доцільність децентралізованих підходів до догляду за хворими на ТБ дітьми й підлітками для виявлення випадків захворювання та надання ПЛТ.

Сімейно орієнтовані протитуберкульозні послуги для дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ, а також для дітей та підлітків, які контактують із ТБ

- Докладний опис поточних сімейно орієнтованих та інтегрованих послуг із супутніми витратами й економічною ефективністю.
- Дослідження реалізації компонентів втручань та оцінка реалізації програм у реальному світі.
- Прийнятність і доцільність сімейно орієнтованих, інтегрованих та/або децентралізованих підходів до догляду за хворими на ТБ дітьми й підлітками для виявлення випадків захворювання та надання ПЛТ в різних умовах з погляду пацієнтів із ТБ, осіб, які здійснюють догляд і кваліфікованих надавачів послуг.
- Витрати й катастрофічні витрати.

- Оцінка економічної ефективності сімейно орієнтованих, інтегрованих та/або децентралізованих підходів з урахуванням наявних на цей момент ресурсів (примітка: деякі моделі передбачають, що ці втручання побудовано на наявних структурах, які можуть бути недоступними).
- Результати, що становлять інтерес: початок ПЛТ; кількість додатково діагностованих дітей і підлітків; затримка, утримання в лікуванні, завершення лікування, клінічні результати (як-от успішність лікування); якісні дослідження, пов'язані з упередженням, наслідками для психічного здоров'я, перервою в навчанні, рівністю.
- Оцінка результатів, що становлять інтерес, з використанням рандомізованих/нерандомізованих конструкцій і якісних конструкцій.
- Оцінка базових потреб у громаді, сприйняття громадою лікування та профілактики ТБ у дітей і підлітків.
- Дослідження щодо якості діагностики туберкульозу в дітей – вирішення як недостатньої, так і надмірної діагностики.

Паліативна допомога пацієнтам із ТБ

- Необхідно провести подальші дослідження за аналогічним дизайном, але з більшими вибірками, щоб підвищити рівень достовірності доказів і зменшити неточність наявної оцінки ефекту.
- До пріоритетних напрямів досліджень належить оцінювання впливу паліативної допомоги на результати лікування ТБ, зокрема частоту одужання, конверсію мокротиння та смертність.
- Також необхідно проводити економічні оцінювання для визначення економічної ефективності інтеграції паліативної допомоги в систему надання послуг із ТБ.
- У межах досліджень упровадження слід оцінювати прийнятність і здійсненність заходів паліативної допомоги для пацієнтів, осіб, які здійснюють за ними догляд, і медичних працівників.
- У дослідженнях слід вивчати різні моделі надання паліативної допомоги, зокрема моделі із залученням додаткових категорій надавачів медичних послуг, а також оцінювати їхню ефективність у різних географічних умовах і контекстах із різним тягарем ТБ.
- Потрібні подальші дослідження, щоб краще визначити, які складові заходів паліативної допомоги є ключовими для досягнення значущих результатів для пацієнтів і системи охорони здоров'я.
- У дослідженнях слід оцінити потенційний ризик передавання штамів *Mycobacterium tuberculosis* із лікарською стійкістю в умовах надання паліативної допомоги, приділяючи особливу увагу безпеці осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами, та медичних працівників.

Список літератури (Розділ 3)

1. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011 (https://iris.who.int/handle/10665/44597).

2. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update (WHO/HTM/ TB/2017.05). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://iris.who.int/handle/10665/255052).

3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/352522). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

4. WHO consolidated operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://iris.who.int/handle/10665/381095). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. Geneva: World Health Organization; 2010 (https://iris.who.int/handle/10665/44452).

6. Ethics guidance for the implementation of the End TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://iris.who.int/handle/10665/254820). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

7. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. Lancet. 1995;345(8964):1545–8 (https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91090-5).

8. 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 (https://doi.org/10.1016/s0035-9203(99)90379-6).

9. 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 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12971668).

10. A controlled clinical trial of oral short-course regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis. Tuberculosis Research Centre. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1(6):509–17 (https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/9487448)

11. 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 (https://doi. org/10.1016/S0140-6736(00)04129-5).

12. 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 (https://doi. org/10.1016/S0140-6736(98)04022-7).

13. 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 (https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864186).

14. 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 Sci. 2002;56(1):19–21 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12508627).

15. Akkslip 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 (https://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599008).

16. 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 (https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/10815733).

17. Mathema B, Pande SB, Jochem K, Houston RA, Smith I, Bam DS 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 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605884).

18. Ormerod LP, Horsfield N, Green RM. Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988-2000. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(8):662–5 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150476).

19. 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 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12921148).

20. Nirupa C, Sudha G, Santha T, Ponnuraja C, Fathima R, Chandrasekharam VK et al. Evaluation of directly observed treatment providers in the revised National Tuberculosis Control Programme. Indian J Tuberc. 2005;52:73–7 (https://imsear.searo.who.int/handle/123456789/146953).

21. Daniel OJ. Pre- and post-directly observed treatment era in the management of TB: a teachiing hospital experience. Trop Doct. 2006;36(3):163–5 (https://doi.org/10.1258/004947506777978280).

22. 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 (https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17609051).

23. 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 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687840).

24. Siemion-Szcześniak I. KJ. [Treatment outcomes in culture-positive pulmonary tuberculosis]. Pneumonol Alergol Pol. 2009;77(1):11–22 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19308905/).

25. 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;10:121 (https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-121).

26. 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 (https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2008.09.013).

27. 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;9:169 (https://doi. org/10.1186/1472-6963-9-169).

28. 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 (https://doi.org/10.3109/00365540903493723).

29. 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 (https://doi.org/10.1155/2014/937817).

30. 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 (https://doi. org/10.1097/00002030-199408000-00010).

31. 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 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003089).

32. 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 (https://doi.org/10.1378/ chest.120.5.1514).

33. Cavalcante SC, Soares EC, Pacheco AG, 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 (https://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439679).

34. Caylà JA, Caminero JA, Rey R, Lara N, Vallés X, Galdós-Tangüis H et al. Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(4):458–64 (https://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141739).

35. 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 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092131).

36. Ershova JV, Podewils LJ, Bronner LE, Stockwell HG, Dlamini SS, 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 (https://doi.org/10.7196/samj.7655).

37. 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 (https://doi.org/10.1164/rccm.200401-095OC).

38. 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 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499264).

39. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19146753/).

40. Ollé-Goig JE, Alvarez J. Treatment of tuberculosis in a rural area of Haiti: directly observed and non-observed regimens. The experience of H pital Albert Schweitzer. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(2):137–41 (https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258507).

41. 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 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088937).

42. 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 (https:// doi.org/10.1046/j.1365-3156.2002.00849.x).

43. 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 (https://www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352094).

44. 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 (https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000200013).

45. 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 (https://doi. org/10.1056/NEJM199404283301702).

46. 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 Suppl 1):S86–91 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12971659).

47. 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. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(6):800–2 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15182154).

48. 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. 2010;2 (https://kb.hsri.or.th/dspace/bitstream/handle/11228/133/hsri-journal-v2n2-sup5-p189-196.pdf).

49. 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 (https:// doi.org/10.5588/pha.13.0043).

50. Wilkinson D, Davies GR. Coping with Africa's increasing tuberculosis burden: are community supervisors an essential component of the DOT strategy? Directly observed therapy. Trop Med Int Health. 1997;2(7):700–4 (https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1997.d01-358.x).

51. 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 (https://doi. org/10.1046/j.1365-3156.2003.00999.x).

52. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15527158/).

53. Wright J, Walley J, Philip A, Pushpananthan 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 (https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2004.01230.x).

54. 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 (https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(06)68380-3).

55. Farmer P, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and "compliance": lessons from rural Haiti. Semin Respir Infect. 1991;6(4):254–60 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1810004).

56. 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 (https://doi.org/10.1164/rccm.200408-1081OC).

57. Soares EC, 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 (https://doi.org/10.5588/ijtld.13.0152).

58. 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 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063174).

59. Chan PC, Huang SH, Yu MC, Lee SW, Huang YW, Chien ST 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 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057719).

60. 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 (https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2012.01009.x).

61. 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 (https://doi.org/10.1378/ chest.114.5.1239).

62. Puchalski Ritchie LM, Schull MJ, Martiniuk AL, 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 (https://doi.org/10.1186/s13012-015-0228-y).

63. Datiko DG, Lindtjorn B. Health extension workers improve tuberculosis case detection and treatment success in southern Ethiopia: a community randomized trial. PLoS One. 2009;4(5):e5443 (https://doi.org/10.1371/ journal.pone.0005443).

64. 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 (https://doi.org/10.2146/ ajhp050543).

65. Janmeja AK, Das SK, Bhargava R, Chavan BS. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment. Respiration. 2005;72(4):375–80 (https://doi.org/10.1159/000086251).

66. Liefooghe 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 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599010).

67. Baral SC, Aryal Y, Bhattrai 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 (https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-46).

68. 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 (https://doi.org/10.1136/bmj.b4248).

69. 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 (https://doi. org/10.1186/1745-6215-14-154).

70. 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 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 21221502).

71. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011(11):CD006086 (https://doi.org/10.1002/14651858. CD006086.pub3).

72. Álvarez Gordillo G, Alvarez Gordillo J, Dorantes Jimenez J. [Educational strategy to increase compliance with the anti-tuberculosis regimen in Chiapas, Mexico]. Pan Am J Public Heal. 2003;14(6):402–8 (https:// iris.paho.org/handle/10665.2/8297).

73. Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B. Community tuberculosis care through “TB clubs” in rural North Ethiopia. Soc Sci Med. 2003;56(10):2009–18 (https://doi.org/10.1016/s0277-9536(02)00182-x).

74. Dick J, Lombard C. Shared vision – a health education project designed to enhance adherence to anti-tuberculosis treatment. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1(2):181–6 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9441085/).

75. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10777082/).

76. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11605885/).

77. 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 (https:// doi.org/10.5588/ijtld.14.0927).

78. 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 Suppl 1):S48–55 (https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12971654/).

79. Maciel EL, Guidoni LM, Brioshi AP, do Prado TN, 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 (https://doi. org/10.1590/s0034-89102010000200015).

80. 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 Suppl 1):S92–8 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12971660/).

81. 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 Suppl 1):S80–5 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12971658/).

82. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15748068/).

83. Wares DF, 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11495264/).

84. Arora V, Neeta Singla N, Gupta R. Community mediated domiciliary DOTS execution – a study from New Delhi. Ind J Tub. 2003;50:143.

85. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12102299/).

86. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19919771/).

87. Manders AJ, Banerjee A, van den Borne HW, Harries AD, Kok GJ, Salaniponi FM. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11573895/).

88. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm. nih.gov/21276303/).

89. 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 (https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0738).

90. Wade VA, Karnon J, Eliott JA, Hiller JE. Home videophones improve direct observation in tuberculosis treatment: a mixed methods evaluation. PLoS One. 2012;7(11):e50155 (https://doi.org/10.1371/journal. pone.0050155).

91. Khortwong P, Kaewkungwal J. Thai health education program for improving TB migrant's compliance. J Med Assoc Thai. 2013;96(3):365–73 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23539943/).

92. 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):253–67 (https:// doi.org/10.1177/109019819001700303).

93. Drabo M, Zerbo R, Berthe A, Ouedrago L, Konfe S, Mugishe E et al. Implication communautaire aux soins tuberculeux dans 3 districts sanitaires du Burkina Faso [Community involvement in tuberculosis care in three rural health districts of Burkina Faso]. Sante Publique. 2009;21(5):485–97 (https://pubmed.ncbi.nlm. nih.gov/20229641/).

94. 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 (https://doi.org/10.1001/jama.297.4.380).

95. Hsieh CJ, Lin LC, Kuo BI, Chiang CH, Su WJ, Shih JF. 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 (https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01924.x).

96. 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 (https://pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/21276302/).

97. 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 (https://doi.org/10.7309/jmtm.46).

98. 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 (https://doi.org/10.1016/0041-3879(81)90017-9).

99. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22299414/).

100. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/15748067/).

101. Paramasivan R, Parthasarathy RT, Rajasekaran S. Short course chemotherapy: a controlled study of indirect defaulter retrieval method. Indian J Tuberc. 1993;40:185–90 (https://www.researchgate.net/publication/259347086_Short_course_chemotherapy_A_controlled_study_of_indirect_defaulter_retrieval_method).

102. Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. Med Care. 1994;32(4):380–9 (https://doi.org/10.1097/00005650-199404000-00006).

103. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11936740/).

104. 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 (https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001876).

105. 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 (https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-621).

106. 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 (https://doi. org/10.4269/ajtmh.14-0413).

107. 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 (https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.02.011).

108. 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 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10777084/).

109. 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 (https://doi.org/10.1089/ tmj.2011.0143).

110. 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 (https://doi.org/10.5365/WPSAR.2012.3.4.013).

111. 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 (https:// doi.org/10.5588/ijtld.12.0799).

112. 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? Western Pac Surveill Response J. 2013;4(1):19–24 (https://doi.org/10.5365/WPSAR.2013.4.1.003).

113. 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 (https://doi. org/10.1186/2049-9957-1-9).

114. 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 (https://doi.org/10.1590/ s1806-37132009001000008).

115. 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 (https:// doi.org/10.5588/ijtld.13.0253).

116. 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 (https://doi.org/10.1016/ j.jinf.2010.06.016).

117. Bock NN, Sales RM, Rogers T, DeVoe B. A spoonful of sugar...: improving adherence to tuberculosis treatment using financial incentives. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5(1):96–8 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/11263524/).

118. 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 (https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-187).

119. 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 (https://doi.org/10.1111/add.12148).

120. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://iris.who.int/handle/10665/331326).

121. 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 (https:// doi.org/10.1183/09031936.00169411).

122. 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 (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08830-X).

123. 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 (https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030352).

124. 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 (https://doi.org/10.2165/11595340-000000000-00000).

125. 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 (https:// doi.org/10.5588/ijtld.13.0742).

126. 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 (https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0502).

127. 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 (https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0369).

128. 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 (https://doi.org/10.1111/tmi.12648).

129. 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 (https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0421).

130. 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 (https://doi.org/10.1378/chest.120.2.343).

131. 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 (https://doi.org/10.2471/ BLT.17.193375).

132. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://iris.who.int/handle/10665/332397). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

133. WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009 (https://iris.who.int/handle/10665/44148).

134. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://iris.who.int/handle/10665/89506).

135. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://iris.who.int/handle/10665/275422). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

136. Public–private mix for TB prevention and care: a roadmap. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://iris.who.int/handle/10665/333885). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

137. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment - tuberculosis care and support. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/353399). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

138. Talukder K, Salim MA, Jerin I, Sharmin F, Talukder MQ, Marais BJ et al. Intervention to increase detection of childhood tuberculosis in Bangladesh. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(1):70–5 (https://doi.org/10.5588/ ijtld.11.0060).

139. Khan AJ, Khowaja S, Khan FS, Qazi F, Lotia I, Habib A et al. Engaging the private sector to increase tuberculosis case detection: an impact evaluation study. Lancet Infect Dis. 2012;12(8):608–16 (https://doi. org/10.1016/s1473-3099(12)70116-0).

140. Malik AA, Amanullah F, Codlin AJ, Siddiqui S, Jaswal M, Ahmed JF et al. Improving childhood tuberculosis detection and treatment through facility-based screening in rural Pakistan. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(8):851–7 (https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0736).

141. Zawedde-Muyanja S, Nakanwagi A, Dongo JP, Sekadde MP, Nyinoburyo R, Ssentongo G et al. Decentralisation of child tuberculosis services increases case finding and uptake of preventive therapy in Uganda. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;22(11):1314–21 (https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0025).

142. Maha A, Majumdar SS, Main S, Phillip W, Witari K, Schulz J et al. The effects of decentralisation of tuberculosis services in the East New Britain Province, Papua New Guinea. Public Health Action. 2019;9(Suppl 1):S43–s9 (https://doi.org/10.5588/pha.18.0070).

143. Islam Z, Sanin KI, Ahmed T. Improving case detection of tuberculosis among children in Bangladesh: lessons learned through an implementation research. BMC Public Health. 2017;17(1):131 (https://doi.org/10.1186/ s12889-017-4062-9).

144. Catalyzing Pediatric TB Innovation (CaP-TB) project. Unpublished data. 2021.

145. Oshi DC, Chukwu JN, Nwafor CC, Meka AO, Madichie NO, Ogbudebe CL et al. Does intensified case finding increase tuberculosis case notification among children in resource-poor settings? A report from Nigeria. Int J Mycobacteriol. 2016;5(1):44–50 (https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.10.007).

146. Joshi B, Chinnakali P, Shrestha A, Das M, Kumar AM, Pant R et al. Impact of intensified case-finding strategies on childhood TB case registration in Nepal. Public Health Action. 2015;5(2):93–8 (https://doi.org/10.5588/ pha.15.0004).

147. Hanrahan CF, Nonyane BAS, Mmolawa L, West NS, Siwelana T, Lebina L et al. Contact tracing versus facility-based screening for active TB case finding in rural South Africa: A pragmatic cluster-randomized trial (Kharitode TB). PLoS Med. 2019;16(4):e1002796 (https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002796).

148. Moyo S, Verver S, Hawkridge A, Geiter L, Hatherill M, Workman L et al. Tuberculosis case finding for vaccine trials in young children in high-incidence settings: a randomised trial. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(2):185–91 (https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0348).

149. Davis JL, Turimumahoro P, Meyer AJ, Ayakaka I, Ochom E, Ggita J et al. Home-based tuberculosis contact investigation in Uganda: a household randomised trial. ERJ Open Res. 2019;5(3) (https://doi. org/10.1183/23120541.00112-2019).

150. Fatima R, Qadeer E, Yaqoob A, Haq Mu, Majumdar SS, Shewade HD et al. Extending 'contact tracing' into the community within a 50-metre radius of an index tuberculosis patient using Xpert MTB/RIF in urban, Pakistan: did it increase case detection. PLoS One. 2016;11(11):e0165813 (https://doi.org/10.1371/journal. pone.0165813).

151. Reddy KK, Ananthakrishnan R, Jacob AG, Das M, Isaakidis P, Kumar AMV. Intensified tuberculosis case finding amongst vulnerable communities in southern India. Public Health Action. 2015;5(4):246–8 (https:// doi.org/10.5588/pha.15.0048).

152. Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E, Llaro K, Sapag R, Becerra MC. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(12 Suppl 3):S501–9 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14677844/).

153. Sachdeva KS, Raizada N, Sreenivas A, van't Hoog AH, van den Hof S, Dewan PK et al. Use of Xpert MTB/ RIF in decentralized public health settings and its effect on pulmonary TB and DR-TB case finding in India. PLoS One. 2015;10(5):e0126065 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126065).

154. Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Gomani P, Graham SM, Bakali E et al. Passive versus active tuberculosis case finding and isoniazid preventive therapy among household contacts in a rural district of Malawi. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7(11):1033–9 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14598961/).

155. Ketema L, Dememew ZG, Assefa D, Gudina T, Kassa A, Letta T et al. Evaluating the integration of tuberculosis screening and contact investigation in tuberculosis clinics in Ethiopia: a mixed method study. PLoS One. 2020;15(11):e0241977 (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241977).

156. Miyano S, Dube C, Kayama N, Ishikawa N, Nozaki I, Syakantu G. Association between tuberculosis treatment outcomes and the mobile antiretroviral therapy programme in Zambia. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(4):540–5 (https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0432).

157. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Montoya R, Ramos E et al. A randomized controlled study of socioeconomic support to enhance tuberculosis prevention and treatment, Peru. Bull World Health Organ. 2017;95(4):270–80 (https://doi.org/10.2471/BLT.16.170167).

158. Rocha C, Montoya R, Zevallos K, Curatola A, Ynga W, Franco J et al. The Innovative Socio-economic Interventions Against Tuberculosis (ISIAT) project: an operational assessment. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15 Suppl 2(Suppl 2):50–7 (https://doi.org/10.5588/ijtld.10.0447).

159. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://iris.who.int/handle/10665/260233). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

160. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://iris.who.int/ handle/10665/336069). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

161. Updated recommendations on service delivery for the treatment and care of people living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://iris.who.int/handle/10665/341052). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

162. Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: a WHO guide for planners, implementers and managers. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://iris.who.int/ handle/10665/274559). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

163. Integrating palliative care and symptom relief into paediatrics: a WHO guide for health-care planners, implementers and managers. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://iris.who.int/ handle/10665/274561). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

164. Buyinza N, Nkhoma K, Namisango E, Maddocks M, Downing J, Prevost AT et al. Nurse-led palliative care for multidrug-resistant tuberculosis: a parallel, single-blind, pragmatic, randomised controlled trial in Uganda. Lancet Glob Health. 2025;13(8):e1448–e57 (https://doi.org/10.1016/s2214-109x(25)00173-1).

165. Harding R, Selman L, Agupio G, Dinat N, Downing J, Gwyther L et al. Validation of a core outcome measure for palliative care in Africa: the APCA African Palliative Outcome Scale. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:10 (https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-10).

166. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA, Group W. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. Qual Life Res. 2004;13(2):299–310 (https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00).

167. Gureje O, Obikoya B. The GHQ-12 as a screening tool in a primary care setting. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1990;25(5):276–80 (https://doi.org/10.1007/bf00788650).

168. Lowther K, Selman L, Simms V, Gikaara N, Ahmed A, Ali Z et al. Nurse-led palliative care for HIV-positive patients taking antiretroviral therapy in Kenya: a randomised controlled trial. Lancet HIV. 2015;2(8):e328–34 (https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00111-3).

169. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. J Grad Med Educ. 2012;4(3):279–82 (https://doi.org/10.4300/jgme-d-12-00156.1).

170. McCrone P. Capturing the costs of end-of-life care: comparisons of multiple sclerosis, Parkinson's disease, and dementia. J Pain Symptom Manage. 2009;38(1):62–7 (https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.04.006).

171. Gwyther L, Bates MJ, Tran B, Grant L, Harding R, Krakauer EL et al. Economic benefits of investment in palliative care: An appraisal of current evidence and call to action. J Pain Symptom Manage. 2026;71(1):e69–e81 (https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2025.09.020).

172. Reid EA, Kovalerchik O, Jubanyik K, Brown S, Hersey D, Grant L. Is palliative care cost-effective in low-income and middle-income countries? A mixed-methods systematic review. BMJ Support Palliat Care. 2019;9(2):120–9 (https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2018-001499).

173. Mathew C, Hsu AT, Prentice M, Lawlor P, Kyeremanteng K, Tanuseputro P et al. Economic evaluations of palliative care models: a systematic review. Palliat Med. 2020;34(1):69–82 (https://doi.org/10.1177/0269216319875906).

Додаток 1.
Підсумок рекомендацій

У цьому додатку наведено три таблиці, у яких узагальнено рекомендації, викладені в цих консолідованих настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо лікування та ведення пацієнтів із туберкульозом (ТБ):

- у таблиці A1.1 узагальнено зміни в рекомендаціях ВООЗ щодо лікування лікарсько-чутливого ТБ (ЛЧ-ТБ) у період із 2010 року до оновлення та консолідації настанов у 2026 році;
- у таблиці A1.2 узагальнено зміни в рекомендаціях ВООЗ щодо лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентного ТБ (МЛС/Риф-ТБ) у період із 2019 року до оновлення та консолідації настанов у 2026 році; та
- у таблиці A1.3 узагальнено зміни в рекомендаціях ВООЗ щодо ведення пацієнтів із ТБ та надання їм підтримки у період із 2011 року до оновлення та консолідації настанов у 2025 році.

Цей документ – *«Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4. Лікування та догляд. Друге видання»* – містить нові рекомендації, розроблені у 2024–2026 роках, а також усі чинні й актуальні рекомендації, опубліковані раніше. Рекомендації згруповано за такими розділами:

- рекомендації щодо лікування ЛЧ-ТБ наведено в розділі 1;
- рекомендації щодо лікування ЛС-ТБ наведено в розділі 2; та
- рекомендації щодо ведення пацієнтів із ТБ та надання їм підтримки наведено в розділі 3.

Таблиця А1.1. Підсумок змін у рекомендаціях ВООЗ щодо лікування ЛЧ-ТБ у період із 2010 року до оновлення та консолідації настанов у 2026 році.

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою				
Лікування туберкульозу: настанови. Четверте видання, 2010 рік	**Настанова з лікування та догляду пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом. Оновлення 2017 року**	**Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: Лікування лікарсько-чутливого туберкульозу. 2022**	**Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд 2025**	**Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд. Друге видання, 2026 рік**
Рекомендація 1.1 Новим пацієнтам з легеневим туберкульозом слід призначати схему, яка містить рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 1 (2017) / 1.1 (2025) Новим пацієнтам з легеневим туберкульозом слід призначати схему, яка містить рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*			Рекомендація А1.1 Новим пацієнтам з легеневим туберкульозом слід призначати схему, яка містить рифампіцин протягом 6 місяців: 2HRZE/4HR. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)* *(Без змін)*
Рекомендація 1.2 Схема лікування 2HRZE/6HE має бути поступово скасована. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Залишилася чинною	Втратила актуальність. Схема 2HRZE/6HE не рекомендується з 2010 року, тому її застосування було припинено.		

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою			
Рекомендація 2.1 За можливості, оптимальною частотою дозування для нових пацієнтів з ТБ легень є щоденне введення препарату протягом усього курсу лікування *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 2 (2017) / 2.1 (2025) За можливості, оптимальною частотою дозування для нових пацієнтів з ТБ легень є щоденне введення препарату протягом усього курсу лікування *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*		Рекомендація A1.2 За можливості, оптимальною частотою дозування для нових пацієнтів з ТБ легень є щоденне введення препарату протягом усього курсу лікування. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Рекомендація 2.1A Пацієнтам із уперше виявленим легеневим ТБ можна призначати щоденне лікування в інтенсивній фазі з подальшим лікуванням тричі на тиждень у фазі продовження [2HRZE/4(HR)$_3$], за умови безпосереднього спостереження за прийманням кожної дози препарату. *(Умовна рекомендація, висока або помірна якість доказів)* Рекомендація 2.1B Дозування тричі на тиждень протягом всієї терапії [2(HRZE)$_3$/4(HR)$_3$] може використовуватися як інша альтернатива щоденній схемі за умови, що кожна доза приймається під безпосереднім наглядом, і пацієнт НЕ живе з ВІЛ й НЕ живе в регіоні з високим рівнем поширення ВІЛ *(Умовна рекомендація, висока або помірна якість доказів)*	Рекомендація 1.3 У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 3 (2022) / 1.3 (2025) У всіх пацієнтів з чутливим ТБ легень не рекомендується використання дозування тричі на тиждень як під час інтенсивної фази, так і під час фази продовження, а рекомендованою частотою дозування залишається щоденна доза. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A1.3 У всіх пацієнтів із лікарсько-чутливим туберкульозом легень не рекомендується застосування дозування тричі на тиждень ані в інтенсивній, ані у фазі продовження лікування, і щоденне дозування залишається рекомендованою частотою прийому. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою			
Не включено	(Рекомендація 1.2) Для лікування пацієнтів із чутливим ТБ рекомендується використовувати КФД у формі таблеток замість окремих лікарських форм. *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 4 (2022) / 1.4 (2025) Застосування таблеток з фіксованою комбінацією доз рекомендовано замість окремих лікарських форм при лікуванні пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом. *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A1.4 Застосування таблеток з фіксованою комбінацією доз рекомендовано замість окремих лікарських форм при лікуванні пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом. *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Рекомендація 2.2 Нові пацієнти з ТБ не повинні отримувати дозування двічі на тиждень протягом повного курсу лікування, за винятком випадків, коли це робиться в контексті офіційного дослідження *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Залишилася чинною	Втратила актуальність Усе лікування ЛЧ-ТБ має прийматися щодня, як зазначено в рекомендаціях 2 та 3.	
Рекомендація 3 У популяціях з відомим або підозрюваним високим рівнем стійкості до ізоніазиду нові хворі на ТБ можуть отримувати схему HRE як терапію на фазі продовження, що є прийнятною альтернативою HR *(Умовна рекомендація, недостатньо доказів, ґрунтується на думці експертів)*	Залишилася чинною	Втратила актуальність Нова політика лікування ізоніазид-резистентного ТБ у зведеній настанові щодо лікування ХР ТБ за 2020 рік. *(3)*	

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою		
Рекомендація 5,1 У пацієнтів із мазок-позитивним легеневим ТБ, які отримують лікування препаратами першого ряду, можна проводити мікроскопію мазка мокротиння після завершення інтенсивної фази лікування *(Умовна рекомендація, висока або помірна якість доказів)*	Залишилася чинною	Втратила актуальність Рекомендація ґрунтувалася на доказах, одержаних у дослідженнях з використанням 6-місячних схем. Бактеріологічний моніторинг лікування ЛЧ-ТБ включений до операційного керівництва ВООЗ.
Рекомендація 5,2 У пацієнтів, які розпочинають лікування, якщо зразок мокротиння, отриманий наприкінці інтенсивної фази лікування (на 2-му місяці), є мазок-позитивним, мікроскопію мазка мокротиння оптимально провести наприкінці 3-го місяця. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Залишилася чинною	Втратила актуальність Рекомендація ґрунтувалася на доказах, одержаних у дослідженнях з використанням 6-місячних схем. Бактеріологічний моніторинг лікування ЛЧ-ТБ включений до операційного керівництва ВООЗ.
Рекомендація 5,3 У пацієнтів, які розпочинають лікування, якщо зразок мокротиння, отриманий наприкінці 3-го місяця, є мазок-позитивним, слід провести посів мокротиння та тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Залишилася чинною	Втратила актуальність Молекулярні експрес-тести рекомендуються для використання як початкові аналізи на ТБ та резистентність до рифампіцину в людей із симптомами ТБ, без ТБ або з ТБ в попередньому анамнезі. Бактеріологічний моніторинг лікування ЛЧ-ТБ включений до операційного керівництва ВООЗ.

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою		
Рекомендація 5,4 У пацієнтів, які раніше отримували лікування, якщо зразок, отриманий наприкінці інтенсивної фази (3-й місяць), дає позитивний результат мікроскопії мазка, потрібно провести посів мокротиння та тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ). *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Залишилася чинною	Втратила актуальність Молекулярні експрес-тести рекомендуються для використання як початкові аналізи на ТБ та резистентність до рифампіцину в людей із симптомами ТБ, без ТБ або з ТБ в попередньому анамнезі. Бактеріологічний моніторинг лікування ЛЧ-ТБ включений до операційного керівництва ВООЗ.
Рекомендація 6 У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Рекомендація залишається чинною для 6-місячних схем через докази, використані для огляду. Продовження 4-місячних схем не є складовою відповідних рекомендацій. Рекомендація 5 (2017) / 1.5 (2025) У нових хворих на легеневі ТБ, які отримували лікування за схемою, що містить рифампіцин протягом усього лікування, якщо після завершення інтенсивної фази виявляється позитивний мазок мокротиння, продовження інтенсивної фази не рекомендується *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A1.5 У пацієнтів із новими випадками туберкульозу легень, які отримують схему лікування з рифампіцином протягом усього курсу, не рекомендується подовжувати інтенсивну фазу лікування, якщо після її завершення результат мікроскопії мазка мокротиння є позитивним. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою		
Рекомендація 7,1 На початку лікування або до нього від усіх раніше лікованих хворих на ТБ повинні бути отримані зразки для посіву та тестування медикаментозної чутливості. Потрібно провести тестування медикаментозної чутливості принаймні до ізоніазиду та рифампіцину *(ґрунтується на думці експертів)*	Залишилася чинною	Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.
Рекомендація 7,2 В регіонах, де є можливість провести молекулярне експрес-тестування медикаментозної чутливості, результати повинні визначати обрання схеми лікування *(ґрунтується на думці експертів)*	Залишилася чинною	Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.
Рекомендація 7.3.1 В регіонах, де у звичайному режимі немає можливості провести молекулярне експрес-тестування медикаментозної чутливості для ведення хворих на ТБ, лікування яких виявилося неефективним, або інших груп пацієнтів з високою ймовірністю МЛС-ТБ, треба починати з емпіричної схеми лікування МЛС *(ґрунтується на думці експертів)*	Залишилася чинною	Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою		
Рекомендація 7.3.2 В регіонах, де у звичайному режимі немає можливості провести молекулярне експрес-тестування медикаментозної чутливості ведення хворих на ТБ, які повернулися після неефективності або рецидиву після першого курсу лікування, можна застосовувати схему повторного лікування, що містить препарати першого ряду 2HRZES/1HRZE/5HRE. якщо статистика конкретної країни показує низький або середній рівень МР ТБ в цих пацієнтів або якщо такі дані відсутні *(ґрунтується на думці експертів)*	Рекомендація 1,7 Пацієнтам, яким потрібне повторне протитуберкульозне лікування, не треба більше призначати схеми категорії II, й треба проводити тестування медикаментозної чутливості, результати якого варто використовувати для обрання схеми лікування. *(Правило належної практики)*	Правило належної практики від 2017 року включене до операційного керівництва
Рекомендація 7.4 В регіонах, де у звичайному режимі ще немає можливості провести молекулярне експрес-тестування медикаментозної чутливості ведення хворих на ТБ, емпіричні схеми потрібно продовжувати протягом усього курсу лікування *(ґрунтується на думці експертів)*	Залишилася чинною	Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.
Рекомендація 7,5 Національні програми з боротьби з ТБ повинні отримувати та використовувати національні дані щодо медикаментозної резистентності, неефективності лікування, рецидивів та втрату контактів для подальшого спостереження за групами пацієнтів для визначення рівнів МЛС-ТБ *(ґрунтується на думці експертів)*	Залишилася чинною	Висновок експертів з часом змінювався під впливом нових даних, досвіду та змін у нормативних документах. Тому, якщо вони не втратили актуальність і все ще актуальні, ці заяви представлені в операційному керівництві ВООЗ.

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою				
	Оперативні рекомендації: лікування туберкульозу в дітей. 2010	**Настанова для національних програм з боротьби з туберкульозом щодо ведення туберкульозу в дітей.** **Друге видання,** 2014 рік	**Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: ведення туберкульозу в дітей і підлітків. 2022**	
	Рекомендація 3 Дітей із підозрою на легеневий туберкульоз або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом, які проживають в умовах низької поширеності ВІЛ або низького рівня резистентності до ізоніазиду, а також дітей із негативним ВІЛ-статусом можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців із застосуванням таких доз: ізоніазид (H) – 10 мг/кг (діапазон 10–15 мг/кг); максимальна доза – 300 мг/добу; рифампіцин (R) – 15 мг/кг (діапазон 10–20 мг/кг); максимальна доза – 600 мг/добу; піразинамід (Z) – 35 мг/кг (діапазон 30–40 мг/кг) *(Сильна рекомендація, помірний рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 9 Дітей із підозрою на легеневий ТБ або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом, які проживають в умовах низької поширеності ВІЛ та/або низької поширеності резистентності до ізоніазиду[1], а також дітей із негативним ВІЛ-статусом можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців із застосуванням доз, зазначених у Рекомендації 8. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Дітей із легеневим ТБ або туберкульозним периферичним лімфаденітом, які проживають в умовах низької поширеності ВІЛ та/або низької поширеності резистентності до ізоніазиду, а також дітей із негативним ВІЛ-статусом можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців у стандартних дозах. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A1.6a Дітей із легеневим ТБ або туберкульозним периферичним лімфаденітом, які проживають в умовах низької поширеності ВІЛ та/або низької поширеності резистентності до ізоніазиду, а також ВІЛ-негативних дітей можна лікувати за трикомпонентною схемою (HRZ) протягом 2 місяців із подальшим лікуванням за двокомпонентною схемою (HR) протягом 4 місяців у стандартних дозах. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою				
	Рекомендація 2 Дітей із підозрою на легеневий туберкульоз або периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом, які проживають в умовах високої поширеності ВІЛ та/або високого рівня резистентності до ізоніазиду, а також дітей із поширеним ураженням легень, які проживають в умовах низької поширеності ВІЛ або низького рівня резистентності до ізоніазиду, слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців із застосуванням таких доз: ізоніазид (H) – 10 мг/кг (діапазон 10–15 мг/кг); максимальна доза – 300 мг/добу; рифампіцин (R) – 15 мг/кг (діапазон 10–20 мг/кг); максимальна доза – 600 мг/добу; піразинамід (Z) – 35 мг/кг (діапазон 30–40 мг/кг) етамбутол (E) – 20 мг/кг (15-25 мг/кг) *(Сильна рекомендація, помірний рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 10 Дітей із підозрою на легеневий ТБ або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом та/або дітей із поширеним ураженням легень, які проживають в умовах високої поширеності ВІЛ та/або високої поширеності резистентності до ізоніазиду[2], слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців із застосуванням доз, зазначених у Рекомендації 8. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Дітей і підлітків із тяжким ураженням легень слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців, застосовуючи стандартні дози препаратів. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A1.6b Дітей і підлітків із тяжким ураженням легень слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 4 місяців, застосовуючи стандартні дози препаратів. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування ЛЧ-ТБ за 6-місячною схемою				
	Рекомендація 6 Немовлятам (віком 0-3 місяців) з підозрою на легеневий туберкульоз або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом слід невідкладно призначати стандартні схеми лікування, описані вище. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)* Примітки Під час лікування може виникнути потреба в коригуванні доз з урахуванням віку та потенційної токсичності лікарських засобів у дітей раннього грудного віку. Рішення про коригування доз має приймати клініцист, який має досвід ведення дітей із туберкульозом.	Рекомендація 11 Немовлятам віком 0–3 місяці з підозрою на легеневий ТБ або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом слід невідкладно призначати стандартні схеми лікування, описані в Рекомендації 9 або 10. Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення про коригування доз має ухвалювати лікар, який має досвід ведення дітей із туберкульозом *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*	Немовлята віком 0-3 місяців з підозрою на легеневий ТБ або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом слід невідкладно розпочати лікування за шестимісячною схемою (2HRZ(E)/4HR). Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення про коригування доз має ухвалювати лікар, який має досвід ведення дітей із туберкульозом. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A1.6c Немовлятам віком від 0 до 3 місяців із підозрою на легеневий ТБ або туберкульозний периферичний лімфаденіт чи з підтвердженим діагнозом слід невідкладно розпочати лікування за шестимісячною схемою (2HRZ(E)/4HR). Щоб збалансувати вплив віку та можливі токсичні ефекти в немовлят раннього віку, для їх лікування може бути потрібна корекція дози. Рішення про коригування доз має ухвалювати лікар, який має досвід ведення дітей із туберкульозом. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
	Рекомендація 7 (2010)/13 (2014) Стрептоміцин не потрібно використовувати в схемах лікування першого ряду в дітей із туберкульозом легень або туберкульозним периферичним лімфаденітом. *(Сильна рекомендація, помірний рівень достовірності доказів)*			Втратила актуальність Для лікування лікарсько-чутливого ТБ (ЛЧ-ТБ) ін'єкційні препарати не застосовують.

Лікування ЛЧ-ТБ із використанням 4-місячних схем			
Не включено	Рекомендація 1.1. Пацієнтам із лікарсько-чутливим легеневим ТБ не слід призначати чотиримісячні схеми лікування, що містять фторхінолони; рекомендованою залишається шестимісячна схема на основі рифампіцину 2HRZE/4HR. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 6 (2022 рік) / 2.1 (2025 рік). Особам віком від 12 років із лікарсько-чутливим легеневим ТБ можна призначати чотиримісячну схему лікування ізоніазидом, рифапентином, моксифлоксацином і піразинамідом. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A2.1 Особам віком від 12 років із лікарсько-чутливим легеневим ТБ можна призначати чотиримісячну схему лікування ізоніазидом, рифапентином, моксифлоксацином і піразинамідом. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Не включено	Не включено	Рекомендація 7 (2022) / 2.2 (2025) У дітей та підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф-ТБ) треба використовувати 4-місячну схему лікування (2HRZ(E)/2HR) *(Сильна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*	Рекомендація A2.2 У дітей і підлітків віком від 3 місяців до 16 років з нетяжким ТБ (без підозри або ознак МЛС/Риф-ТБ) треба використовувати 4 схему лікування (2HRZ(E)/2HR). *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування ЛЧ-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ.		
Рекомендація 4.1 Хворі на ТБ з відомим позитивним ВІЛ-статусом і всі хворі на ТБ, які проживають в регіонах високої поширеності ВІЛ, повинні отримувати протитуберкульозне лікування за щоденної схемою принаймні під час інтенсивної фази *(Сильна рекомендація, висока вірогідність доказів)* (Рекомендація 4.2) Для фази продовження для цих пацієнтів оптимальна частота дозування – щодня. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)* (Рекомендація 4.3) Якщо фаза продовження за щоденної схемою не можлива для цих пацієнтів, прийнятною альтернативою протягом фази продовження є прийом тричі на тиждень. *(Умовна рекомендація, висока або помірна якість доказів)*	Втратила актуальність	Втратила актуальність Для всіх схем лікування ТБ частота дозування є однаковою.
Політика ВООЗ щодо спільної діяльності щодо боротьби з ТБ/ВІЛ: настанова для національних програм та інших зацікавлених сторін. **2012 *(4)***		

Лікування ЛЧ-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ.		
Рекомендація B1.3 Хворі на ТБ з відомим позитивним ВІЛ-статусом і хворі на ТБ, які проживають в регіонах високої поширеності ВІЛ, повинні отримувати принаймні 6 місяців схеми лікування, що містить рифампіцин. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)* Оптимальна частота дозування під час інтенсивної фази та фази продовження – щодня. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Залишилася чинною	Втратила актуальність 4-місячні схеми лікування ЛЧ-ТБ не поступаються 6-місячним схемам лікування хворих на ТБ, які живуть з ВІЛ. Для всіх схем лікування ТБ частота дозування є однаковою.
Рекомендація 4,4 Рекомендується, щоб пацієнти з ТБ, які живуть з ВІЛ, отримували лікування принаймні такої ж тривалості, як і ВІЛ-негативні пацієнти з ТБ *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 8 (2017) / 3.1 (2025) Пацієнтам із туберкульозом, які живуть з ВІЛ, слід призначати таку ж тривалість щоденного лікування ТБ, як і ВІЛ-негативним пацієнтам з ТБ. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A3.1 Пацієнтам із туберкульозом, які живуть з ВІЛ, слід призначати таку ж тривалість щоденного лікування ТБ, як і ВІЛ-негативним пацієнтам з ТБ. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування ЛЧ-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ.		
Не включено	Рекомендація 1.5. Пацієнтам із лікарсько-чутливим легеневим ТБ, які живуть із ВІЛ та отримують антиретровірусну терапію під час лікування ТБ, рекомендовано стандартну шестимісячну схему лікування, а не подовжену схему тривалістю 8 місяців або більше. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Втратила актуальність Тривалість рекомендованих схем лікування Ч ТБ не перевищує 6 місяців. 4-місячні схеми лікування ЛЧ-ТБ не поступаються 6-місячним схемам лікування хворих на ТБ, які живуть з ВІЛ.
Зведена настанова щодо застосування антиретровірусних препаратів, 2016 р. *(5)*		

Лікування ЛЧ-ТБ та антиретровірусна терапія (АРТ) в людей, які живуть із ВІЛ.			
Антиретровірусні препарати проти ВІЛ потрібно призначати всім хворим на ТБ, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 1.4.1 АРТ слід починати у всіх хворих на туберкульоз, які живуть з ВІЛ незалежно від кількості CD4 клітин *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 9 (2022) / 3.2 (2025) У людей, які живуть із ВІЛ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4. Дорослі та підлітки *(Сильна рекомендація, вірогідність доказів від низької до помірної);* Діти та немовлята (*Сильна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*)	Рекомендація А3.2 У людей, які живуть із ВІЛ, АРТ треба починати якомога раніше, протягом двох тижнів після початку лікування ТБ, незалежно від кількості клітин CD4. Дорослі та підлітки (Сильна рекомендація, вірогідність доказів від низької до помірної); Діти та немовлята *(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Спочатку треба розпочати лікування ТБ, а потім якнайшвидше протягом перших 8 тижнів лікування розпочати АРТ. *(Сильна рекомендація, високий рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 1.4.2 Спочатку треба розпочати лікування ТБ, а потім якнайшвидше протягом перших 8 тижнів лікування розпочати АРТ *(Сильна рекомендація, висока вірогідність доказів)*		
ВІЛ-позитивним пацієнтами з виразною імуносупресією (наприклад, кількість клітин CD4 менш ніж 50 клітин/мм^3) треба призначити АРТ протягом перших 2 тижнів після початку лікування ТБ (На основі думки експертів)	ВІЛ-позитивним пацієнтам із вираженою імуносупресією (наприклад, за кількості клітин CD4 менше ніж 50 клітин/мм^3) слід розпочинати антиретровірусну терапію (АРТ) протягом перших 2 тижнів від початку лікування ТБ.		

Застосування ад'ювантних стероїдів для лікування ТБ менінгіту та перикардиту		
Не включено	Рекомендація 1.6.1 (2017) / 10 (2022) / 4.1 (2025) Пацієнтам із туберкульозним менінгітом слід призначати початкову допоміжну кортикостероїдну терапію дексаметазоном або преднізолоном із поступовим зменшенням дози протягом 6–8 тижнів. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Рекомендація А4.1 У пацієнтів з туберкульозним менінгітом слід застосовувати початкову допоміжну терапію кортикостероїдами – дексаметазоном або преднізолоном – зі зниженням дози протягом 6–8 тижнів. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Не включено	Рекомендація 1.6.2 (2017) / 11 (2022) / 4.2 (2025) У пацієнтів із **туберкульозним перикардитом** може бути використана початкова ад'ювантна терапія кортикостероїдами *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація А4.2 У пацієнтів із туберкульозним перикардитом може бути застосована початкова допоміжна терапія кортикостероїдами. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Схеми лікування позалегеневого туберкульозу у дітей та підлітків		
	Оперативні рекомендації: лікування туберкульозу в дітей. 2010	**Настанова для національних програм з боротьби з туберкульозом щодо ведення туберкульозу в дітей.** **Друге видання, 2014 рік**

Схеми лікування позалегеневого туберкульозу у дітей та підлітків				
	Рекомендація 8 Дітей із підозрою на туберкульозний менінгіт або з підтвердженим діагнозом слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 10 місяців; загальна тривалість лікування становить 12 місяців. Рекомендовані дози препаратів для лікування туберкульозного менінгіту такі самі, як і для лікування легеневого туберкульозу. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 14 Дітей з підозрою або підтвердженим ТБ менінгітом і дітей з підозрою або підтвердженим кістково-суглобовим ТБ потрібно лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців, а потім за двокомпонентною схемою (HR) протягом 10 місяців; загальна тривалість лікування – 12 місяців. Дози, рекомендовані на лікування туберкульозного менінгіту, такі самі, що й для лікування ТБ легень. *(Сильна (рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*	Дітей із підозрою на туберкульозний менінгіт чи з підтвердженим діагнозом слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 10 місяців. Загальна тривалість лікування має становити 12 місяців. *(Сильна (рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A5.1 Дітей із підозрою на туберкульозний менінгіт або остеоартикулярний туберкульоз чи з підтвердженим діагнозом одного з цих захворювань слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 10 місяців. Загальна тривалість лікування має становити 12 місяців. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
	Рекомендація 9 Дітей із підозрою на остеоартикулярний туберкульоз або з підтвердженим діагнозом слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 10 місяців; загальна тривалість лікування становить 12 місяців. Рекомендовані дози препаратів для лікування остеоартикулярного туберкульозу такі самі, як і для лікування легеневого туберкульозу. *(Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*		Дітей із підозрою на остеоартикулярний туберкульоз або з підтвердженим діагнозом слід лікувати за чотирикомпонентною схемою (HRZE) протягом 2 місяців із подальшим переходом на двокомпонентну схему (HR) протягом 10 місяців, загальна тривалість лікування становить 12 місяців. *(Сильна (рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*	

Схеми лікування позалегеневого туберкульозу у дітей та підлітків		
	Рекомендація 5,2 У дітей і підлітків із бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим туберкульозним менінгітом (за відсутності підозри на МЛС/Риф-ТБ або доказів його наявності) можна застосовувати шестимісячну інтенсивну схему лікування (6HRZEto) як альтернативу дванадцятимісячній схемі (2HRZE/10HR). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація A5.2 У дітей і підлітків із бактеріологічно підтвердженим або клінічно діагностованим туберкульозним менінгітом (за відсутності підозри на туберкульоз із МЛС/Риф-ТБ чи доказів його наявності) можна застосовувати шестимісячну інтенсивну схему лікування (6HRZEto) як альтернативу дванадцятимісячній схемі (2HRZE/10HR). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

АРТ – антиретровірусна терапія; ЛС-ТБ – лікарсько-стійкий туберкульоз; ЛЧ-ТБ – лікарсько-чутливий туберкульоз; ТМЧ – тест медикаментозної чутливості; E – етамбутол; КПФД – комбінований препарат із фіксованим дозуванням; H – ізоніазид; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; M – моксифлоксацин; МЛС-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; МЛС/Риф-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентний туберкульоз; P – рифапентин; R – рифампіцин; Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз; ТБ – туберкульоз; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я; Z – піразинамід.

Таблиця А1.2. Підсумок змін у рекомендаціях ВООЗ щодо лікування МЛС/Риф-ТБ у період із 2019 року до оновлення та консолідації настанов у 2026 році

Консолідовані настанови ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу 2019 р.	**Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування – лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. 2020**	**Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування – лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. 2022**	**Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд 2025**	**Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд. Друге видання, 2026 рік**
Шестимісячна схема BPaL/M/C				
Не включено	Рекомендація 4.1 Схема лікування тривалістю 6-9 місяців, що містить бедаквілін, претоманід та лінезолід (BPaL), може застосовуватися в умовах оперативного дослідження у пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом (МЛС-ТБ), хворих на ТБ, резистентний до фторхінолонів, що не зазнали попереднього впливу бедаквіліну та лінезоліду або зазнали впливу не більше 2 тижнів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 1.1 ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що , складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину (BPaLM), а не 9-місячну чи тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B1.1 ВООЗ пропонує використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду і моксифлоксацину (BPaLM), замість 9-місячної або подовженої (18-місячної) схеми у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(ОНОВЛЕНА)***	

Шестимісячна схема BPaL/M/C	
	Рекомендація B1.1a ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що включає бедаквілін, претоманід і лінезолід (BPaL), замість схеми BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ * легень нетяжкого перебігу. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(НОВА)***
	Рекомендація B1.1b ВООЗ пропонує застосовувати у пацієнтів із тяжким* легеневим пре-ШЛС-ТБ шестимісячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), замість схеми BPaL. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(НОВА)***

6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfx/C)				
Не включено	Не включено	Не включено	Рекомендація 1.2. ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду (600 мг), левофлоксацину та клофазиміну (BDLLfxC), у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ незалежно від наявності резистентності до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B1.2. ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду, левофлоксацину та клофазиміну (BDLLfx/C), у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ незалежно від наявності резистентності до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(ОНОВЛЕНА)***
				Рекомендація B1.2a ВООЗ пропонує застосовувати шестимісячну схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу замість рекомендованих наразі триваліших схем лікування (18 місяців або довше). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(НОВА)***

6-місячна схема лікування бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом, левофлоксацином та клофазиміном (BDLLfx/C)	
	Рекомендація B1.2b ВООЗ не рекомендує застосовувати шестимісячну схему BDLC у пацієнтів із тяжким легеневим пре-ШЛС-ТБ замість наразі рекомендованих триваліших схем лікування (тривалістю 18 місяців або більше). *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(НОВА)***

9-місячна цілковито пероральна схема лікування МЛС/Риф-ТБ			
У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, яких раніше не лікували більше 1 місяця лікарськими засобами другого ряду, що застосовувались у коротшій схемі лікування МР ТБ, або у яких була виключена резистентність до фторхінолонів та ін'єкційних препаратів другого ряду, коротша схема лікування МР ТБ протягом 9-12 місяців може застосовуватися замість довших схем. *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 2.1 У відповідних пацієнтів з підтвердженим ТБ з множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-стійким ТБ (МЛС/Риф-ТБ), які не отримували лікування протитуберкульозними препаратами другого ряду, що включені до цієї схеми, довше ніж 1 місяць, і в котрих була виключена стійкість до фторхінолонів, рекомендується коротша цілковито пероральна схема, що містить бедаквілін, тривалістю 9-12 місяців. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена резистентність до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B2.1 ВООЗ пропонує використовувати 9-місячну цілковито пероральну схему, а не тривалішу (18-місячну) схему, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, у яких виключена резистентність до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми лікування МЛС/Риф-ТБ				
Не включено	Не включено	Не включено	Рекомендація 2.2. ВООЗ пропонує застосовувати дев'ятимісячні повністю пероральні схеми лікування (BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ) замість наразі рекомендованих триваліших схем (понад 18 місяців) у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, у яких виключено резистентність до фторхінолонів. Серед цих схем перевага надається схемі BLMZ над схемою BLLfxCZ, а схема BLLfxCZ рекомендована більше, ніж BDLLfxZ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація В2.2 ВООЗ пропонує застосовувати дев'ятимісячні повністю пероральні схеми лікування (BLMZ, BLLfxCZ і BDLLfxZ) замість наразі рекомендованих триваліших схем (понад 18 місяців) у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, у яких виключено резистентність до фторхінолонів. Серед цих схем перевага надається схемі BLMZ над схемою BLLfxCZ, а схема BLLfxCZ рекомендована більше, ніж BDLLfxZ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Модифіковані 9-місячні цілковито пероральні схеми лікування МЛС/Риф-ТБ		
	Рекомендація 2,3 ВООЗ не рекомендує застосовувати дев'ятимісячні схеми лікування DCLLfxZ або DCMZ замість наразі рекомендованих триваліших схем (понад 18 місяців) у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, чутливим до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B2.3 ВООЗ не рекомендує застосовувати дев'ятимісячні схеми лікування DCLLfxZ або DCMZ замість наразі рекомендованих триваліших схем (понад 18 місяців) у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, чутливим до фторхінолонів. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
	Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 5: ведення туберкульозу в дітей і підлітків. 2022	
	Рекомендація 5.3.1 У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін (Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)	Рекомендація B2.4 У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем		
Для пацієнтів із МР/Риф ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, й що принаймні три препарати залишилося, якщо застосування бедаквіліну припинено.[78] Якщо використовуються тільки один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема лікування не може бути складена із лише препаратів груп А і В, додаються препарати групи С. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	У пацієнтів з мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, потрібно включити всі три препарати групи А та принаймні один препарат групи В, щоб гарантувати, що лікування починається з принаймні чотирьох протитуберкульозних препаратів, які можуть бути ефективними, й що принаймні три препарати залишилося, якщо застосування бедаквіліну припинено. Якщо використовується лише один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема лікування не може бути складена із лише препаратів груп А і В, додаються препарати групи С. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* (Заміна слова «після» на «якщо» з посиланням на припинення бедаквіліну)	Рекомендація В3.1 У пацієнтів із туберкульозом із множинною лікарською стійкістю або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), які отримують триваліші схеми лікування, слід включати всі три препарати групи А та щонайменше один препарат групи В, щоб на початку лікування схема містила щонайменше чотири протитуберкульозні препарати, імовірно ефективні для конкретного пацієнта, а після припинення застосування бедаквіліну в схемі протягом решти курсу лікування залишалося щонайменше три препарати. Якщо використовується лише один або два препарати групи А, мають бути включені обидва препарати групи В. Якщо схема лікування не може бути складена із лише препаратів груп А і В, додаються препарати групи С. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

[78] Група А=левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквілін та лінезолід; Група В=клофазимін та циклосерин/теризидон; Група С=етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем-циластатин або меропенем, амікацин (стрептоміцин), етіонамід/протіонамід, *пара*-аміносаліцилова кислота (див. також таблицю 3.1).

Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем		
Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B3.2 Канаміцин і капреоміцин не потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Левофлоксацин або моксифлоксацин потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Левофлоксацин або моксифлоксацин потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B3.3 Левофлоксацин або моксифлоксацин потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем			
Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 18 років і старше. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 3,4 Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація В3.4 Бедаквілін потрібно включати до триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) для пацієнтів віком 18 років і старше. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)*** Бедаквілін також може бути включений до триваліших схем лікування МЛС-ТБ для пацієнтів віком 6-17 років. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)****(Без змін)*** У дітей з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років можна використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем		
Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B3.5 Лінезолід потрібно включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B3.6 Клофазимін і циклосерин або теризидон можуть бути включені в лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ за тривалішими схемами. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)****(Без змін)***
Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B3.7 Етамбутол можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)****(Без змін)***

Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем			
Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Рекомендація 3,8 Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)*	Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* У дітей із МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років деламанід можна застосовувати в складі триваліших схем лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація В3.8 Деламанід може бути включений у лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 3 років і старших, який приймають триваліші схеми. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)*** У дітей із МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років деламанід можна застосовувати в складі триваліших схем лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)****(Без змін)***
Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*		Рекомендація В3.9 Піразинамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)****(Без змін)***

Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем		
Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* [79]	Рекомендація B3.10 Іміпенем-циластатин або меропенем можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ. (Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)[1] ***(Без змін)***
Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B3.11 Амікацин можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком 18 років і старших, якщо продемонстрована чутливість і можуть бути забезпечені належні заходи для моніторингу побічних реакцій. Якщо амікацин недоступний, його можна замінити стрептоміцином за тих самих умов. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем		
Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B3.12 Етіонамід або протіонамід можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Парааміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Пара-аміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B3.13 Пара-аміносаліцилову кислоту можна включати в триваліші схеми лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ тільки в тому разі, якщо бедаквілін, лінезолід, клофазимін або деламанід не використовуються, чи якщо неможливо скласти кращу схему лікування. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем		
Клавуланову кислоту не слід включати до схем тривалого лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ. (Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)[79]	*Клавуланову кислоту не слід включати до схем тривалого лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ. (Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*[79]	*Рекомендація B3.14* *Клавуланову кислоту не слід включати до схем тривалого лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ. (Сильна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*[1] ***(Без змін)***
У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість лікування 18-20 місяців; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. (Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)	*У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість лікування 18-20 місяців; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. (Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* *(без змін у формулюванні, але з об'єднанням розділу під назвою: Розділ 3: Рекомендації щодо використання триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-стійкого ТБ)*	*Рекомендація B3.15* *У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що отримують триваліші схеми лікування, більшості пацієнтів пропонується загальна тривалість лікування 18-20 місяців; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. (Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

[79] Іміпенем-циластатин та меропенем вводять із клавулановою кислотою, яка доступна лише у рецептурах, поєднаних з амоксициліном (амоксицилін-клавуланова кислота). Клавуланова кислота не вважається додатковим ефективним протитуберкульозним засобом, і його не потрібно застосовувати без іміпенему-циластатину або меропенему.

Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу з використанням довгострокових схем		
Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може бути змінена. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які одержують триваліші схеми лікування, для більшості пацієнтів пропонується тривалість лікування 15-17 місяців після конверсії посіву; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* *(без змін у формулюванні, але з об'єднанням розділу під назвою: Розділ 3: Рекомендації щодо використання триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-стійкого ТБ)*	Рекомендація В3.16 У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ , які отримують довші схеми лікування, рекомендована тривалість лікування – 15–17 місяців після конверсії культури; тривалість може змінюватися залежно від клінічної відповіді на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Серед пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, які отримують триваліші схеми лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза тривалістю 6-7 місяців; тривалість може бути змінена залежно від відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у довгострокових схемах лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза протягом 6-7 місяців; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* *(без значних змін у формулюванні, але з об'єднанням розділу під назвою: Розділ 2,2: Рекомендації щодо використання триваліших схем лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю/рифампіцин-стійкого ТБ)*	Рекомендація В3.17 У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у довгострокових схемах лікування, що містять амікацин або стрептоміцин, більшості пацієнтів пропонується інтенсивна фаза протягом 6-7 місяців; тривалість може бути змінена відповідно до відповіді пацієнта на терапію. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Лікування рифампіцин-чутливого, ізоніазид-стійкого туберкульозу		
У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом (Нрез-ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	У пацієнтів із підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом (Нрез-ТБ), рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом та левофлоксацином тривалістю 6 місяців. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B4.1 У пацієнтів з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом (Нрез-ТБ) рекомендується лікування рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом і левофлоксацином протягом 6 місяців. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
У хворих з підтвердженим рифампіцин-чутливим, ізоніазид-стійким туберкульозом не рекомендується додавати до схеми лікування стрептоміцин або інші ін'єкційні препарати. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Пацієнтам із підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом до схеми лікування не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні засоби. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B4.2 Пацієнтам із підтвердженим чутливим до рифампіцину, резистентним до ізоніазиду туберкульозом до схеми лікування не рекомендується додавати стрептоміцин або інші ін'єкційні засоби. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Стратегії моніторингу та організації лікування МЛС/Риф-ТБ		
У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, які отримують тривалу схему лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на живильне середовище на додачу до мікроскопії мазка мокротиння, з метою моніторингу ефективності лікування. Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць. *(Сильна рекомендація, середній рівень упевненості в оцінках точності тесту)*	У пацієнтів із мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), які отримують тривалу схему лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на живильне середовище на додачу до мікроскопії мазка мокротиння, з метою моніторингу ефективності лікування. *(Сильна рекомендація, середній рівень упевненості в оцінках точності тесту)* Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць.	Рекомендація B5.1 У пацієнтів із мультирезистентним або рифампіцин-резистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ), які отримують тривалу схему лікування, рекомендується проводити посів мокротиння на живильне середовище на додачу до мікроскопії мазка мокротиння, з метою моніторингу ефективності лікування. *(Сильна рекомендація, середній рівень упевненості в оцінках точності тесту)* Бажано повторювати посів мокротиння з інтервалом у місяць. ***(Без змін)***

Початок антиретровірусної терапії в пацієнтів, що отримують схеми лікування МЛС/Риф-ТБ		
Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та ЛС-ТБ, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. *(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від рівня CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. *(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B6.1 Антиретровірусна терапія рекомендується всім пацієнтам із ВІЛ та лікарсько-стійким туберкульозом, які потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від рівня CD4, якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозної терапії. *(Сильна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Хірургічне втручання у пацієнтів, які проходять лікування МЛС/Риф-ТБ		
У пацієнтів із Риф-ТБ або МЛС-ТБ може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація B7.1 У пацієнтів із рифампіцин-стійким ТБ (Риф-ТБ) або ТБ з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) може застосовуватися виборча часткова резекція легень (лобектомія або клиновидна резекція) окрім рекомендованої схеми лікування МЛС-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

(одночасне лікування ВГС) та МЛС/Риф-ТБ				
Не включено	*Не включено*	*Не включено*	Рекомендація 8,1 У пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС ВООЗ рекомендує одночасно призначати лікування ВГС та ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація В8.1 У пацієнтів з коінфекцією МЛС/Риф-ТБ та ВГС ВООЗ рекомендує одночасно призначати лікування ВГС та ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення лікування МЛС/Риф-ТБ. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

B – бедаквілін; C – клофазимін; D – деламанід; ЛС-ТБ – лікарсько-стійкий туберкульоз; ВГС – вірус гепатиту С; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; Нг-ТБ – туберкульоз, стійкий до ізоніазиду, але чутливий до рифампіцину; L – лінезолід; Lfx – левофлоксацин; M – моксифлоксацин; МЛС-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; Pa – претоманід; пре-ШЛС-ТБ – туберкульоз із пре-широкою лікарською стійкістю; Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз; ТБ – туберкульоз; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я; Z – піразинамід.

Таблиця A1.3. Підсумок змін у рекомендаціях ВООЗ щодо лікування туберкульозу, догляду та підтримки пацієнтів у період із 2011 року до їх оновлення й консолідації у 2025 році

Настанови з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу. 2011	Настанова з лікування та догляду пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом. Оновлення 2017 року	Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4. Лікування: догляд і підтримка пацієнтів із туберкульозом. 2022	Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд. 2025	Консолідовані настанови ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування та догляд. Друге видання, 2026 рік
Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ				
Не включено	Пацієнтам, які проходять лікування ТБ, слід надавати медичне навчання й консультування щодо захворювання та прихильності до лікування *(Сильна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*			Рекомендація C1.1. Пацієнтам, які проходять лікування туберкульозу, слід надавати інформацію про захворювання та консультувати їх щодо дотримання режиму лікування. *(Сильна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
	Комплекс втручань щодо сприяння прихильності до лікування може бути запропонований пацієнтам, що отримують лікування ТБ у поєднанні з вибором відповідного варіанту лікування *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)*			Рекомендація C1.2 Комплекс втручань щодо сприяння прихильності до лікування може бути запропонований пацієнтам, що отримують лікування ТБ у поєднанні з вибором відповідного варіанту лікування. *(Умовна рекомендація, низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ		
	Пацієнтам, які проходять лікування ТБ, або медпрацівникам можна запропонувати один або кілька з указаних нижче заходів задля сприяння формуванню прихильності до лікування (додаткові й не взаємовиключені): a. відстежувачі та/або цифровий контролер приймання препаратів *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)* b. матеріальна підтримка пацієнта *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*; c. психологічна підтримка пацієнта *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*; d. навчання персоналу *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)*	Рекомендація C1.3 Одне або декілька з вказаних нижче втручань щодо сприяння прихильності до лікування (додаткові та не взаємовиключені) можуть бути запропоновані пацієнтам, які отримують лікування ТБ, або працівникам охорони здоров'я: відстежувачі та/або цифровий контролер приймання препаратів *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів);* матеріальна підтримка пацієнта *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*; психологічна підтримка пацієнта *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*; навчання персоналу *(Умовна рекомендація, низька вірогідність доказів)* ***(Без змін)***

Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ

Рекомендація 1.4

Наступні варіанти надання лікування можуть бути запропоновані пацієнтам, які проходять лікування ТБ:

a. Рекомендована підтримка лікування в громаді або вдома, а не підтримка лікування в медичному закладі або неконтрольоване лікування *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

b. Терапевтична підтримка, яку проводять навчені непрофесіонали або медпрацівники, – кращий варіант, ніж підтримка лікування, яку проводять члени сім'ї, або лікування без підтримки *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідних доказів)*

c. Особисту підтримку лікування може замінити лікування під безпосереднім наглядом за допомогою відеозв'язку (VST), коли технологія відеозв'язку доступна і її можуть належним чином організувати й експлуатувати медпрацівники та пацієнти *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*

Рекомендація C1.4

Наступні варіанти надання лікування можуть бути запропоновані пацієнтам, які проходять лікування ТБ:

a. Рекомендована підтримка лікування в громаді або вдома, а не підтримка лікування в медичному закладі або неконтрольоване лікування *(Умовна рекомендація, помірна вірогідність доказів)*

b. Терапевтична підтримка, яку проводять навчені непрофесіонали або медпрацівники, – кращий варіант, ніж підтримка лікування, яку проводять члени сім'ї, або лікування без підтримки *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідних доказів)*

c. Відеоспостереження за прийомом ліків (VST) може замінити особисту підтримку лікування, якщо є доступ до відповідної відеотехнології, яку можуть належно організувати та використовувати працівники охорони здоров'я і пацієнти *(Умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)*.
(Без змін)

Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ		
Пацієнтів з МЛС-ТБ потрібно лікувати переважно амбулаторно, а не за моделями лікування, що базуються здебільшого на госпіталізації. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*		Рекомендація С2.1 Пацієнтів з МЛС-ТБ потрібно лікувати переважно амбулаторно, а не за моделями лікування, що базуються здебільшого на госпіталізації. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
Не включено	Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МЛС-ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація С2.2 Для пацієнтів, які отримують лікування з приводу МЛС-ТБ, рекомендується децентралізована модель надання медичної допомоги, а не централізована модель. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Моделі догляду за дітьми й підлітками, які контактують із ТБ або хворіють на ТБ		
	Рекомендація 3.2 1 У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного догляду *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація С3.1 У країнах з високим тягарем ТБ дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна надавати децентралізовані моделі протитуберкульозного догляду. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***
	Рекомендація 3.2 Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного догляду *(Умовна рекомендація; дуже низький рівень достовірності доказів)*	Рекомендація С3.2 Додатково до стандартних моделей догляду дітям і підліткам з ознаками й симптомами ТБ та/або тим, які контактували з ТБ, можна використовувати сімейно орієнтовані, інтегровані моделі надання протитуберкульозного догляду. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* ***(Без змін)***

Втручання паліативної допомоги для пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ	
	Рекомендація С4.1 Пацієнтам із легеневим МЛС/Риф-ТБ ВООЗ рекомендує, крім ефективного лікування, інтегрувати оцінювання потреб у паліативній допомозі та відповідні заходи, які здійснюють підготовлені фахівці, як описано в настановчих документах ВООЗ з паліативної допомоги. *(Умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів)* ***(НОВА)***

МЛС-ТБ – туберкульоз із множинною лікарською стійкістю; Риф-ТБ – рифампіцин-резистентний туберкульоз; ТБ – туберкульоз; VST – лікування з підтримкою за допомогою відеозв'язку; ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

Додаток 2. Групи експертів

Лікування лікарсько-чутливого ТБ

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікарсько-чутливого туберкульозу у 2009 році

Solange Cavalcante

координатор програми боротьби з ТБ, муніципалітет Ріо-де-Жанейро, Ріо-де-Жанейро, штат Ріо-де-Жанейро, Бразилія

Jeremiah Muhwa Chakaya (Голова)

технічний експерт, Національна програма з боротьби з проказою та туберкульозом, Кенійський медичний науково-дослідний інститут, Найробі, Кенія

Saidi M. Egwaga

керівник програми, Національна програма з боротьби з туберкульозом та проказою, Міністерство охорони здоров'я та соціального забезпечення, Дар-ес-Салам, Об'єднана Республіка Танзанія

Robert Gie

професор медицини, кафедра педіатрії та дитячого здоров'я, Стелленбоський університет, медичний факультет, Тігерберг, ПАР

Peter Gondrie

виконавчий директор Фонду боротьби з туберкульозом KNCV, Гаага, Нідерланди (Королівство Нідерландів)

Anthony D. Harries

старший консультант, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень, Вінчестер, Winchester, Hants, Сполучене Королівство

Phillip Hopewell

професор медицини, відділення пульмонології та інтенсивної терапії, лікарня загального профілю у Сан-Франциско, Каліфорнійський університет у Сан-Франциско (UCSF), Сан-Франциско, США

Blessina Kumar

Глобальна коаліція прихильників боротьби з туберкульозом, Нью-Делі, Індія

Kitty Lambregts-van Weezenbeck

старший консультант Фонду боротьби з туберкульозом KNCV, Гаага, Нідерланди (Королівство Нідерландів)

Sundari Mase

Відділення ліквідації туберкульозу, Національний центр з ВІЛ, ЗПСШ та ТБ, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта, США

Richard Menzies

директор, респіраторне відділення, MUHC та Університет Макгілла, Монреаль, Канада

Anna Nakanwagi Mukwaya

керівник відділу, програма TBCAP, Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень, Вандегея, Уганда

Mahshid Nasehi

керівник національної програми боротьби з ТБ, Центр з контролю та профілактики захворювань, Міністерство охорони здоров'я та медичної освіти, Тегеран, Ісламська Республіка Іран

Andrew Nunn

професор епідеміології, заступник директора Відділу клінічних випробувань Ради медичних досліджень (MRC), Лондон, Велика Британія

Madhukar Pai

доцент кафедри епідеміології, біостатистики та гігієни праці Університету Макгілла, Монреаль, Канада

Holger Schünemann

методист, голова, Медичний центр Університету Макмастера, клінічна епідеміологія та біостатистика, Health Sciences Centre Hamilton, Канада

Zarir F. Udwadia

приватний лікар і лікар-консультант, Лікарня та дослідницький центр «Хіндуджа», Мумбаї, Індія

Andrew Vernon

Відділення ліквідації туберкульозу, Національний центр з ВІЛ, ЗПСШ та ТБ, Центри з контролю та профілактики захворювань, Атланта, США

Rozalind G. Vianzon

керівник національної програми з боротьби з ТБ, Національний центр з контролю та профілактики захворювань, Департамент охорони здоров'я, Маніла, Філіппіни

Virginia Williams

керівник проєкту з туберкульозу, Міжнародна рада медсестер, Саффолк, Велика Британія

Група зовнішнього рецензування

Olayide Akanni, Нігерія
Margareth Pretti Dalcolmo, Бразилія
Francis Drobniewski, Велика Британія
Paula Fujiwara, США
Salmaan Keshavjee, США

G.R. Khatri, Індія

Michail Perelman, Російська Федерація
Charles Sandy, Зімбабве
Pedro Guillermo Suarez, Перу

Marieke van der Werf, Нідерланди Wang Lixia, Китай
Nadia Wiweko, Індонезія

Mohamed Abdel Aziz, Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією

Daniel Kibuga, Африканське регіональне бюро ВООЗ;
Giampaolo Mezzabotta, ВООЗ у В'єтнамі
Jamhoih Tonsing, Family Health International, Камбоджа; Richard
Zaleskis, Європейське регіональне бюро ВООЗ

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування туберкульозу в дітей

Професор Robert GIE – голова Групи з розроблення настанов

Завідувач кафедри педіатрії та охорони здоров'я дітей медичного факультету Університету Стелленбоша. Поштова скринька 19063, Тайгерберг, 7505, Південна Африка.

Професор Cleotilde HIDALGO HOW

Професор кафедри фармакології та токсикології Медичного коледжу Філіппінського університету (UP), вул. Педро Гіл, 547, Ерміта, Маніла, 1000, Філіппіни.

Доктор Kalle HOPPU

Директор Центру інформації про отруєння Центральної університетської лікарні Гельсінкі. Поштова скринька 790 (вул. Тукхолманкату, 17), 00029 HUS (Гельсінкі), Фінляндія.

Доктор Gregory KEARNS

Директор підрозділу педіатричних фармакологічних досліджень, дитячі лікарні та клініки Mercy, вул. Гілгем-роуд, 2401, Канзас-Сіті, штат Міссурі, 64108, США.

Доктор Nicola MAGRINI

NHS CeVEAS – Центр оцінювання ефективності медичної допомоги. Співпрацюючий центр ВООЗ із синтезу доказових досліджень та розроблення настанов у галузі репродуктивного здоров'я.
Місцеве управління охорони здоров'я Модени, Модена, Італія.

Доктор Charles MWANSAMBO

Завідувач кафедри педіатрії Центральної лікарні Лілонгве. Поштова скринька 149, Лілонгве, Малаві.

Доктор Iveta OZERE

Державне агентство з питань туберкульозу та захворювань легень.
Поштова скринька Чекуле, Упеслеяс, LV 2118, Ризький район, Латвія.

Доктор Mary REICHLER

Відділ ліквідації туберкульозу Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC), 1600 Clifton Road, NE, MS E-10, Corporate Square Building, корпус 10, Атланта, штат Джорджія, 30333, США.

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування лікарсько-чутливого туберкульозу (ЛЧ-ТБ) та догляду за пацієнтами у 2016 році

Si Thu Aung

заступник директора (ТБ) і керівник національної програми боротьби з ТБ,
Міністерство охорони здоров'я, Nay Pyi Taw, М'янма (не зміг бути присутнім на засіданні)

Frank Bonsu

керівник національної програми боротьби з ТБ, Міністерство охорони здоров'я, Аккра, Гана

Jeremiah Muhwa Chakaya

Лікар-клініцист

Керівник Національної програми боротьби з туберкульозом, KEMRI, Найробі, Кенія

Lucy Chesire

Найробі, Кенія

Daniela Cirillo

Керівник підрозділу нових бактеріальних патогенів

Центр співпраці ВООЗ і наднаціональна референтна лабораторія з ТБ, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія

Poonam Dhavan

Координатор програми з питань охорони здоров'я мігрантів

Міжнародна організація з міграції, Женева, Швейцарія (не змогла взяти участь у засіданні).

Kelly Dooley

Доцент кафедри медицини, підрозділів фармакології та молекулярних наук, клінічної фармакології та інфекційних захворювань; керівник факультету Центру досліджень туберкульозу; керівник групи Janeway програми резидентури Осслера, Медична школа Університету Джонса Гопкінса, Балтимор, штат Меріленд, США.

Kathy Fiekert

Старший консультант з питань туберкульозу

Фонд боротьби з туберкульозом KNCV, Гаага, Нідерланди (Королівство Нідерландів)

Paula Fujiwara

наукова директорка Міжнародний союз проти туберкульозу й хвороб легень (Союз); Париж, Франція

Mike Frick

Проєкт із питань ТБ/ВІЛ, Treatment Action Group, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Andrei Mariandyshev

начальник фтизіопульмонального відділу Архангельськ Російська Федерація

Nguyen Viet Nhung

директор Національної легеневої лікарні керівник національної програми боротьби з ТБ, Ханой, В'єтнам

Ejaz Qadeer
Міністерство охорони
здоров'я, Ісламабад,
Пакистан

Abdul Hamid Salim

Радник Національної програми боротьби з туберкульозом Бангладеш із питань Глобального фонду та МЛС-ТБ, TB Gate, лікарняний комплекс лепрозорію, Мохакхалі, Дакка, Бангладеш

Simon Schaaf

Педіатр

Педіатрія й охорона здоров'я дітей факультет медицини та наук про здоров'я, Університет Стелленбоша, Південна Африка

Holger Schünemann (Голова)

Методист

Університет Макмастера, Канада

Pedro Guillermo Suarez

Management Sciences for Health, Арлінгтон, США (не зміг
взяти участь у засіданні)

Carrie Tudor

директорка протитуберкульозного проєкту, Міжнародна рада медичних
сестер Дурбан, ПАР

Justin Wong Yun Yaw

Керівник відділу боротьби із захворюваннями Міністерства
охорони здоров'я, Джалан-Ментері-Бесар, Бруней-Даруссалам

Група зовнішнього рецензування

Mohammed Aziz

Регіональний відділ ВООЗ для країн Східного Середземномор'я

Masoud Dara

Регіональний офіс ВООЗ для Європи

Riitta Dlodlo

Міжнародний союз проти туберкульозу й хвороб легень Франція

Celine Garfin

Міністерство охорони здоров'я Філіппін; Національна програма
боротьби з туберкульозом Філіппін

Mirtha del Granado

Регіональне бюро ВООЗ для країн Америки

Khurshid Alam Hyder

Регіональний відділ ВООЗ для країн Південно-Східної Азії

Vaira Leimane

Університетська лікарня «Рига Схід» –

Центр туберкульозу та захворювань легень, Латвія

Nobuyuki Nishikiori

Регіональний відділ ВООЗ для країн західної частини Тихого океану

Lee Reichman

Медична школа Нью-Джерсі Ратгерського університету, США

Rohit Sarin

Національний інститут ТБ та респіраторних захворювань Міністерство охорони здоров'я, Індія

Dalene von Delft

Організація TB Proof, Південна Африка

Fraser Wares

Королівський нідерландський фонд боротьби з туберкульозом (KNCV), Нідерланди (Королівство Нідерландів)

Рецензенти доказових даних

Narges Alipanah

Лікар

Медичний центр долини Санта-Клара, Сан-Хосе, США

Lelia Chaisson

Епідеміолог

Відділ епідеміології інфекційних захворювань, кафедра епідеміології Школи громадського здоров'я імені Джонса Гопкінса Блумберга, Балтимор, США

James Johnston

Керівник оцінювання служб із надання допомоги з питань туберкульозу, Центр контролю захворювань Британської Колумбії, Ванкувер, Британська Колумбія, Канада

Jennifer Ho

Вулкокський інститут медичних досліджень
Сіднейський університет, Австралія

Dick Menzies

відділ респіраторної епідеміології та клінічних досліджень (ВРЕКД) / Монреальський інститут грудної клітки, Квебек, Канада

Payam Nahid

Професор

Каліфорнійського університету в Сан-Франциско, Сан-Франциско, США.

Оглядачі та зовнішні партнери

Amy Bloom

Старший технічний радник, Бюро глобальної охорони здоров'я
Агентства США з міжнародного розвитку (USAID), США

Janet Ginnard

UNITAID, Женева, Швейцарія

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування лікарсько-чутливого туберкульозу (ЛЧ-ТБ) у 2021 році

Charles Daley (співголова)
National Jewish Health (лікар-клініцист), Денвер, США

Tamara Kredo (співголова)
Рада медичних досліджень Південної Африки (методолог, представник академічної спільноти), Південна Африка

Susan Abdel Rahman
Children's Mercy Kansas City (лікар-клініцист), США

Kunle Victor Babawale
Уряд Нігерії (представник Національної програми боротьби з туберкульозом, кінцевий користувач), Нігерія

Grania Brigden
Міжнародний союз боротьби з туберкульозом і захворюваннями легень (лікар-клініцист, представник технічної неурядової організації), Франція

Xu Caihong
Уряд Китаю (представник Національної програми боротьби з туберкульозом, кінцевий користувач), Китайська Народна Республіка

Daniela Cirillo
Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу в Мілані (фахівець із діагностики туберкульозу), Італія

Gerry Davies
Ліверпульський університет (лікар-клініцист, представник академічної спільноти), Велика Британія

Fernanda Dockhorn
Уряд Бразилії (представник Національної програми боротьби з туберкульозом, кінцевий користувач), Бразилія

Allan Fabella
Уряд Філіппін (представник Національної програми боротьби з туберкульозом, кінцевий користувач), Філіппіни

Anneke Hesseling
Університет Стелленбоша (лікар-клініцист, представник академічної спільноти), Південна Африка

Cathy Hewison
«Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières) (лікар-клініцист, представник технічної неурядової організації), Франція

Muhammad Amir Khan
Асоціація соціального розвитку (представник громадянського суспільства), Пакистан

Khum Kim Eam
Уряд Камбоджі (представник Національної програми боротьби з туберкульозом, кінцевий користувач), Камбоджа

Ravinder Kumar
Уряд Індії (представник Національної програми боротьби з туберкульозом, кінцевий користувач), Індія

Endang Lukitosari
Уряд Індонезії (представник Національної програми боротьби з туберкульозом, кінцевий користувач), Індонезія

Aung Kya Jai Maug
Фонд Дам'єна (The Damien Foundation) (лікар-клініцист, представник технічної неурядової організації), Бангладеш

Graeme Meintjes
Кейптаунський університет (лікар-клініцист, представник академічної спільноти), Південна Африка

Jeremiah Muhwa Chakaya
Респіраторне товариство Кенії (лікар, професійна асоціація), Кенія

Andrew Owuor
Уряд Кенії (Національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Кенія

Laia Ruiz Mingote
незалежний консультант (представник громадянського суспільства), Іспанія

Anastasia Samoilova
Уряд Російської Федерації (Національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач), Російська Федерація

Hadi Syed Hussain
Уряд Пакистану (представник Національної програми боротьби з туберкульозом, кінцевий користувач), Пакистан

Carrie Tudor
Міжнародна рада медсестер (медична сестра, представник технічної неурядової організації), Південна Африка

Fraser Wares
Фонд боротьби з туберкульозом KNCV (фахівець із громадського здоров'я, представник технічної неурядової організації), Нідерланди (Королівство Нідерландів)

Група зовнішнього рецензування

Rafael Laniado Laborin
Національна програма боротьби з туберкульозом / Регіональний комітет «Зелене світло», Мексика

Andrei Maryandyshev
Північний державний медичний університет, Архангельськ, Російська Федерація

Greg Fox
Сіднейський університет, Австралія

Harald Hoffmann
Наднаціональна референс-лабораторія (Інститут мікробіології та лабораторної медицини), Німеччина

Moorine Sekadde
Національна програма боротьби з ТБ і проказою, Уганда

Lisa Chen
Міжнародний центр боротьби з туберкульозом імені Каррі, США

Ken Castro
Університет Еморі, США

Sangeeta Sharma
Національний інститут туберкульозу та респіраторних захворювань, Індія

Mahshid Nasehi
Національні програми боротьби з туберкульозом і лепрою, Іран (Ісламська Республіка)

Giovanni Battista Migliori
Інститут Мауджері, Італія

Автори та рецензенти доказових даних

Wendy Carr
Центри контролю та профілактики захворювань, США

Susan Dorman
Медичний університет Південної Кароліни, США

Nora Engel
Маастрихтський університет, Нідерланди (Королівство Нідерландів)

Katya Kurbatova
Центри контролю та профілактики захворювань, США

Muthoni Mwaura
Маастрихтський університет, Кенія

Payam Nahid
Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США

Patrick Phillips
Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США

Andrew Vernon
Центри контролю та профілактики захворювань, США

Оглядачі та зовнішні партнери

Draurio Barreira
UNITAID, Швейцарія

Padmapriyadarsini Chandrasekaran
Індійська рада медичних досліджень, Індія

Mike Frick
Treatment Action Group, США

Brian Kaiser
Партнерство «Покласти край ТБ», Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ», Швейцарія

Ya Diul Mukadi
Агентство США з міжнародного розвитку, США

Samuel Schumacher
FIND, Швейцарія

Jamie Tonsing
Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією, Швейцарія

Brenda Waning
Партнерство «Покласти край ТБ», Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ», Швейцарія

Керівний комітет ВООЗ з розробки настанови

Вказаний нижче персонал входив до складу керівного комітету ВООЗ з розробки поточної настанови: Fuad Mirzayev (керівник), Dennis Falzon, Medea Gegia, Kerri Viney, Matteo Zignol, Linh Nguyen, Annemieke Brands, Farai Mavhunga, Nazir Ismail (Глобальна програма боротьби з туберкульозом, штаб-квартира ВООЗ), Lorenzo Moja (основні лікарські засоби, штаб-квартира ВООЗ), Vineet Bhatia (Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії), Askar Yedilbayev (Європейське регіональне бюро ВООЗ).

Фінансування

Ми висловлюємо подяку USAID за фінансову підтримку процесу розробки настанови

Лікування лікарсько-стійкого ТБ

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування туберкульозу, стійкого до ізоніазиду, у 2018 році

Див. Додаток 1: Зведені таблиці доказових даних GRADE, надані у Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування – лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Вебдодатки. (https:// iris.who.int/handle/10665/332678, переглянуто 10 жовтня 2022 р.).

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування рифампіцин-резистентного туберкульозу та туберкульозу з множинною лікарською стійкістю у 2018 році

Див. Додаток 1: Зведені таблиці доказових даних GRADE, надані у Зведеній настанові ВООЗ із туберкульозу. Модуль 4: лікування – лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Вебдодатки. (https:// iris.who.int/handle/10665/332678, переглянуто 10 жовтня 2022 р.).

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу у 2019 році

Див. Додаток 1: A2 Експертні рекомендації в зведених настановах ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: лікування – лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Вебдодатки. (https://iris.who.int/ handle/10665/332678, переглянуто 13 вересня 2022 р.).

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу у 2022 році

Група з розробки настанови

Головами ГРН були Holger J. Schünemann (голова, методист з Систему класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій [GRADE]: Cochrane Canada та Університет Макмастера, Канада) та Jeremiah Muhwa Chakaya (технічний експерт, національна програма боротьби з ТБ, Кенія).

До складу ГРН входили такі експерти: Denise Arakaki (національна програма боротьби з ТБ, кінцевий користувач, лікар: Референс-центр з МЛС-ТБ Міністерства охорони здоров'я, Бразилія); Padmapriyadarsini Chandrasekaran (дослідник, кінцевий користувач: Національний інститут досліджень туберкульозу, Індія); Daniela Maria Cirillo (лаборант: Науковий інститут Сан-Раффаеле, Наднаціональна референс-лабораторія з ТБ, Італія); Charles Daley (пульмонолог, експерт з МЛС-ТБ: Лікарня National Jewish Health, США); Gerry Davies

(фахівець із клінічних досліджень, фармаколог: Ліверпульський університет, Велика Британія); Amita Gupta (науковець, медицина материнського здоров'я: Університет Джонса Хопкінса, США); Elmira Gurbanova (член rGLC, клініцист, кінцевий користувач: Клініка легень, Тартуський університет, Естонія); Anneke Hesseling (педіатр, кінцевий користувач: Стелленбоський університет, ПАР); Christoph Lange (науковець: Дослідницький центр Borstel (Німеччина); Christian Lienhardt (дослідник, кінцевий користувач: Французький інститут досліджень сталого розвитку, Франція); Leslie Christine Magsayo-Salon (НПБТ, клініцист (ТБ/ВІЛ), кінцевий користувач: НПБТ, Медичний центр Північного Мінданао, Філіппіни); Guy Marks (лікар, дослідник: Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень); Graeme Meintjes (дослідник, кінцевий користувач: Університет Кейптауна, ПАР); Asif Mujtaba (лікар, кінцевий користувач: Лікарня Асгар Алі, Бангладеш); Mahshid Nasehi (НПБТ, кінцевий користувач: НПБТ Ірану, Ісламська Республіка Іран); Nguyen Viet Nhung (НПБТ, кінцевий користувач: Національна програма з боротьби з ТБ, Міністерство охорони здоров'я, В'єтнам); Andrew Nunn (дослідник, кінцевий користувач: Університетський коледж Лондона (Велика Британія); Ingrid Schoeman (колишня хвора на МЛС-ТБ: TB PROOF, ПАР); Sabira Tahseen (лабораторії, НПБТ, кінцевий користувач: Національна програма з боротьби з ТБ (Пакистан); Ye Tun (лікар, кінцевий користувач: Лікарня загального профілю Тінганкюн, Медичний університет, М'янма); Debrah Vambe (НПБТ, кінцевий користувач: НПБТ, Есватіні); Andrew Vernon (експерт з випробувань, технічний напрямок, кінцевий користувач: Центри США з контролю та профілактики захворювань, США); Paran Winarni (представник громадянського суспільства: Цільова група громадянського суспільства з боротьби з туберкульозом, Молодіжний рух Індонезії проти туберкульозу, Індонезія); Yanlin Zhao (НПБТ, кінцевий користувач: Національний центр контролю та профілактики туберкульозу, Китайський центр з контролю захворювань Китай).

Група зовнішнього рецензування

Giovanni Battista Migliori (Співпрацюючий центр ВООЗ з туберкульозу та легеневих захворювань, Fondazione S. Maugeri, Традате, Італія); Anuj K. Bhatnagar (лікар; дослідник: Інститут пульмонології та туберкульозу Раджана Бабу, Індія); Lisa Chen (лікар, науковець: Міжнародний туберкульозний центр (UCSF Curry, США); Edwin H. Herrera-Flores (лікар, кінцевий користувач: Референс-центр з МЛС-ТБ національної лікарні, Арзобіспо-Лоайса, Перу); Ivan Solovic (НПБТ, клініцист, кінцевий користувач: Національний інститут з ТБ, хвороб легень та торакальної хірургії, Словаччина); Rafael Laniado (лікар, кінцевий користувач: НПБТ, Мексика); Anna Cristina C. Carvalho (лікар, дослідник: Інститут Фіокруза, Бразилія); Philipp du Cros (лікар, дослідник: Інститут Бернета, Австралія.

Рецензенти доказових даних

Greg Fox, Tasnim Hasan, Timothy Schlubb, Hannah Morgan та Ellie Medcalf із Сіднейського університету, а також Claudia Denkinger та Ioana Olaru з Гейдельберзького університету

Оглядачі та зовнішні партнери

Draurio BcBPeira Cravo Neto (технічний керівник, туберкульоз: Unitaid, Швейцарія); Michael Campbell (старший директор, туберкульоз: Clinton Health Access Initiative, Inc.); Abdul Ghafoor (радник з МЛС-ТБ: Міністерство регулювання та координації національних служб охорони здоров'я, Пакистан); Mustapha Gidado (виконавчий директор: KNCV TB Foundation, Нідерланди; Brian Kaiser (технічний директор: Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ», Швейцарія); YaDiul Mukadi (технічний радник: Агентство США з міжнародного розвитку [USAID], США); Payam Nahid (директор: Центр UCSF з туберкульозу, Каліфорнійський університет у Сан-Франциско); Fraser Wares (старший консультант: KNCV TB Foundation); Wojtek Wiercioch (методолог GRADE: Університет Макмастера, Канада); і Mohammed Yassin (старший радник з хвороб, туберкульоз: Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія).

Керівний комітет ВООЗ з розробки настанови

Fuad Mirzayev (керівник), Dennis Falzon, Medea Gegia, Annabel Baddeley, Nazir Ismail, Linh Nguyen, Samuel Schumacher, Sabine Verkuijl, Kerri Viney, Matteo Zignol – Глобальна програма боротьби з туберкульозом, штаб-квартира ВООЗ; Askar Yedilbayev – Європейське регіональне бюро ВООЗ; Corinne Simone

Collette Merle – Спеціальна програма досліджень і підготовки фахівців у галузі тропічних хвороб, штаб-квартира ВООЗ; Lorenzo Moja – напрям «Відбір лікарських засобів, інтелектуальна власність і доступність / Основні лікарські засоби», штаб-квартира ВООЗ; Andreas Alois Reis – напрям «Етика та управління у сфері охорони здоров'я», штаб-квартира ВООЗ; Olufunmilayo Lesi та Marco Vittoria – Глобальні програми з ВІЛ, вірусних гепатитів і інфекцій, що передаються статевим шляхом / напрям «Лікування, догляд і надання послуг», штаб-квартира ВООЗ.

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування лікарсько-стійкого туберкульозу у 2024 році

Група з розробки настанови

Головою Групи з розроблення настанов (GDG) був Jeremiah Muhwa Chakaya (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Велика Британія). Професор Holger J. Schünemann і Wojtek Wiercioch (методологи GRADE: Університет Макмастера, Канада) виступали як методологи для розробки цього оновлення настанови.

До складу ГРН входили такі експерти: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ із залучення громадянського суспільства до боротьби з туберкульозом; організація Survivors Against TB (SATB), Індія), Erlina Burhan (лікарня Persahabatan, Джакарта; медичний факультет Університету Індонезії), Raymond Byaruhanga (Національна програма боротьби з туберкульозом і проказою Міністерства охорони здоров'я Уганди), Daniela Cirillo (Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу лікарні San Raffaele, Італія), Charles Daley (лікарня National Jewish Health, США), Geraint Gerry Rhys Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (Національна програма боротьби з туберкульозом Міністерства охорони здоров'я Бразилії), Razia Fatima (Національна програма боротьби з туберкульозом, Пакистан), Elmira Gurbanova (пульмонологічна клініка Тартуського університету, Естонія), Anneke Hesseling (Університет Стелленбоша, Південна Африка), Christoph Lange (Дослідницький центр Борстель, Німеччина), Graeme Meintjes (Кейптаунський університет, Південна Африка), Gopalan Narendran (Індійська рада медичних досліджень – Національний інститут досліджень туберкульозу, Четпет, Ченнаї, Індія), Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з туберкульозом Ісламської Республіки Іран), Kim Cuong Nguyen (Національна пульмонологічна лікарня, В'єтнам), Andrew Vernon (Центри з контролю та профілактики захворювань, США), Wenhong Zhang (Національний медичний центр інфекційних захворювань, Китай).

Група зовнішнього рецензування

Andrew Nunn (почесний професор епідеміології, Відділ клінічних досліджень Ради з медичних досліджень при Університетському коледжі Лондона, Велика Британія); Giovanni Battista Migliori (Співпрацюючий центр ВООЗ із питань туберкульозу та захворювань легень, Фонд С. Мауджері, Традате, Італія); Anuj K. Bhatnagar (лікар-клініцист, дослідник, Інститут пульмонології та туберкульозу Раджана Бабу, Індія); Lisa Chen (лікар, науковець: Міжнародний центр боротьби з туберкульозом імені Каррі при Каліфорнійському університеті в Сан-Франциско, США); Rafael Laniado (лікар-клініцист, кінцевий користувач, Національна програма боротьби з туберкульозом, Мексика); Philipp du Cros (лікар-клініцист, дослідник, Інститут Бернета, Австралія); Ingrid Shoeman (представниця громадянського суспільства, колишня пацієнтка з туберкульозом, Південна Африка); Patrick Lungu (Спільнота охорони здоров'я Східної, Центральної та Південної Африки (ECSA), Замбія); Tasnim Hassan (Сіднейський університет, Австралія); Mamel Quelapio (Національна програма боротьби з туберкульозом, Філіппіни); Sobia Faisal (команда Національної програми боротьби з туберкульозом, Пакистан).

Оглядачі та зовнішні партнери

Cherise Scott (старша керівниця програм Unitaid, Швейцарія); Mukadi YaDiul (технічний радник Агентства США з міжнародного розвитку [USAID], США); Brian Kaiser (технічний фахівець Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинимо туберкульоз», Швейцарія); Michael Campbell (старший директор із питань туберкульозу, Ініціатива Клінтона з доступу до охорони здоров'я, Inc.); Lele Rangaka Університетський коледж Лондона, Велика Британія); Agnes Gebhard (старша консультантка Фонду боротьби з туберкульозом KNCV); Maria Regina Christian (національна фахівчиня, Індонезія); Parmar Malik (медичний фахівець представництва ВООЗ у країні, Індія); Brenda Waning (керівниця Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами, Швейцарія); Kobto Ghislain Koura (керівник департаменту з питань туберкульозу Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (The UNION), Франція); Anna Scradigli (радниця з питань туберкульозу Глобального фонду, Швейцарія); Christina Ho (Центри з контролю та профілактики захворювань, США).

Керівний комітет ВООЗ з розробки настанови

Fuad Mirzayev (керівник), Dennis Falzon, Medea Gegia, Annabel Baddeley, Linh Nguyen, Samuel Schumacher, Kerri Viney, Sabine Verkuijl, Matteo Zignol – Глобальна програма боротьби з туберкульозом, штаб-квартира ВООЗ; Askar Yedilbayev – Європейське регіональне бюро ВООЗ; Elena Vovc – Глобальні програми з ВІЛ, вірусних гепатитів та інфекцій, що передаються статевим шляхом / напрям «Лікування, догляд і надання послуг», штаб-квартира ВООЗ.

Лікування туберкульозу та догляд за пацієнтами

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу у 2011 році

Група з розробки настанови

Jaime Bayona, Socios En Salud Sucursal, Перу (програмне управління, громадське здоров'я)

José A. Caminero, Загальна лікарня університету Гран-Канарія, Іспанія та СОЮЗ, Париж, Франція (клінічна практика)

Charles L. Daley, лікарня «Національне єврейське здоров'я», США (клінічна практика)

Agnes Gebhard, Королівський голландський туберкульозний фонд (KNCV), Нідерланди (програмне управління)

Myriam Henkens, «Лікарі без кордонів», Франція (програмне управління)

Timothy H. Holtz, Програма досліджень ВІЛ/ЗПСШ, Центри контролю та профілактики захворювань США (ЦКЗ), Азійське регіональне бюро, Таїланд (епідеміологія, епіднагляд, оцінка програм)

Joël Keravec, менеджментологія в галузі охорони здоров'я, Бразилія (управління препаратами)

Salmaan Keshavjee, Гарвардська медична школа, США (програмне управління, громадське здоров'я)

Aamir J. Khan, Програма лікування ТБ лікарні Інду, Пакистан (епідеміологія, програмне управління)

Vaira Leimane, Державний інфекційний центр, Клініка туберкульозу й легеневих хвороб, Латвія (програмне управління, клінічна практика)

Andrey Mariandyshev, Північний державний медичний університет, Архангельськ, Російська Федерація (клінічна практика)

Carole D. Mitnick, Гарвардська медична школа, США (епідеміологія, програмна підтримка)

Gloria Nwagboniwe, Альянс за надію, Нігерія (громадянське суспільство)

Domingo Palmero, відділ пульмонології, лікарня Муньїс, Аргентина (клінічна практика) **Ma. Imelda Quelapio**, Фонд тропічних хвороб, Філіппіни (програмне управління)
Michael L. Rich, «Партнери в охороні здоров'я», США (клінічна практика)
Sarah Royce, PATH, США (епіднагляд, громадське здоров'я)

Sabine Rüsch-Gerdes, Національний довідковий центр мікобактерій, Німеччина (спеціалістка лабораторії)

Archil Salakaia, менеджментологія в галузі охорони здоров'я, США (програмне управління)

Rohit Sarin, Інститут туберкульозу й супутніх захворювань LRS, Індія (клінічна практика)

Holger Schünemann, Університет Макмастера, Канада (голова Групи розробників настанов; епідеміологія, методологія настанов)

Elena Skachkova, Федеральний центр моніторингу туберкульозу, Російська Федерація (епіднагляд)

Francis Varaine, «Лікарі без кордонів», Франція (клінічне й програмне управління)

Штаб-квартира ВООЗ, Женева, Швейцарія

Глобальна програма боротьби з ТБ: Léopold Blanc, Dennis Falzona, Christopher Fitzpatrick, Katherine Floyd, Haileyesus Getahun, Malgorzata Grzemska, Christian Gunneberg, Ernesto Jaramillo, Christian Lienhardt, Fuad Mirzayev, Paul Nunn, Mario C. Raviglione, Delphine Sculiera, Fraser Wares, Karin Weyer, Matteo Zignol.

ВІЛ-відділ: Chris Duncombe, Marco Antonio de Avila Vitoria.

Група зовнішнього рецензування

Samiha Baghdadi, Регіональний відділ ВООЗ для країн Східного Середземномор'я, Єгипет

Mercedes Becerra, Гарвардська медична школа, США (представниця академічної спільноти)
Vineet Bhatia, Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії, Індія
Masoud Dara, Європейське регіональне бюро ВООЗ, Данія
Mirtha del Granado, Регіональне бюро ВООЗ для країн Америки, США
Reuben Granich, Департамент ВООЗ з питань ВІЛ, Швейцарія
Lindiwe Mvusi, Відділ охорони здоров'я, ПАР (програмне управління)

Nani Nair, Регіональний відділ ВООЗ для країн Південно-Східної Азії, Індія

Norbert Ndjeka, Відділ охорони здоров'я, ПАР (програмне управління, клінічна практика)

Wilfred A.C Nkhoma, Регіональний відділ ВООЗ для країн Африки, Зімбабве

Katsunori Osuga, Регіональний відділ ВООЗ для країн західної частини Тихого океану, Філіппіни

Hendrik Simon Schaaf, Відділ педіатрії й охорони здоров'я дітей, Стелленбоський університет та Дитяча лікарня Тігерберг, ПАР (клінічна практика, МЛС-ТБ в дітей, епіднагляд)

Catharina van Weezenbeek, Регіональний відділ ВООЗ для країн західної частини Тихого океану, Філіппіни

Irina Vasilyeva, Центральний науково-дослідний інститут туберкульозу РАМН, Російська Федерація (дослідження, клінічна практика)

Wang Xie Xiu, Центри контролю та профілактики захворювань Тяньцзіня, Китай (епіднагляд)

Richard Zaleskis, Європейський регіональний відділ ВООЗ, Данія

Команди з перевірки доказів

Chunling Lu, Carole D. Mitnick, Гарвардська медична школа, Бостон, штат Массачусетс, і Richard A. White, Гарвардська школа громадського здоров'я, Бостон, штат Массачусетс, США.

Gail Kennedy, George Rutherford, Karen Steingart, Каліфорнійський університет (Сан-Франциско), Каліфорнія, США.

Matthew Arentz, David Horne, Patricia Pavlinac, Judd L. Walson, Вашингтонський університет, Сіетл, штат Вашингтон, США.

Melissa Bauer, Richard (Dick) Menzies, Olivia Oxlade, Університет Макгілла, Монреаль, Квебек, Канада. Консультант: Patricia Whyte, Університет Гріффіта, Квінсленд, Австралія (розробка настанов).

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування лікарсько-чутливого туберкульозу (ЛЧ-ТБ) та догляду за пацієнтами у 2016 році

Члени групи з розробки настанови (ГРН)

Si Thu Aung, заступник директора (ТБ) і керівник національної програми боротьби з туберкульозом, Міністерство охорони здоров'я, Nay Pyi Taw, М'янма (не зміг бути присутнім на засіданні)

Frank Bonsu, керівник Національної програми боротьби з туберкульозом, Міністерство охорони здоров'я, Аккра, Гана
Jeremiah Muhwa Chakaya, лікар-клініцист, керівник Національної програми боротьби з туберкульозом, Найробі, Кенія
Lucy Chesire, Найробі, Кенія
Daniela Cirillo, керівниця відділу нових бактеріальних патогенів, Центр співпраці ВООЗ і наднаціональна референтна лабораторія з діагностики ТБ, Науковий інститут Сан-Рафаель, Мілан, Італія

Poonam Dhavan, координатор міграційної програми охорони здоров'я, Міжнародна організація з міграції, Женева, Швейцарія (не зміг бути присутнім на засіданні)

Kelly Dooley, доцент медицини, фармакології й молекулярних наук підрозділи клінічної фармакології та інфекційних хвороб, Центр досліджень туберкульозу, керівник , факультету, фірма Janeway програми ординатури Ослер, медична школа Університету Джона Гопкінса, Балтимор, штат Мериленд, США

Kathy Fiekert, старша консультантка з ТБ, Королівський голландський туберкульозний фонд (KNCV), Гаага, Нідерланди

Paula Fujiwara, наукова директорка, Міжнародний союз проти туберкульозу й хвороб легенів, Париж, Франція

Mike Frick, Проєкт із питань ТБ/ВІЛ, Treatment Action Group, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США

Andrei Mariandyshev, начальник фтизіопульмонального відділу, Архангельськ, Російська Федерація

Nguyen Viet Nhung, директор Національної легеневої лікарні, керівник національної програми боротьби з туберкульозом, Ханой, В'єтнам

Ejaz Qadeer, Міністерство охорони здоров'я, Ісламабад, Пакистан

Abdul Hamid Salim, радник національної програми боротьби з туберкульозом Бангладеш із питань Глобального фонду й МР-ТБ, Мохахалі, Дакка, Бангладеш

Simon Schaaf, педіатр, педіатрія й охорона здоров'я дітей, факультет медицини та наук про здоров'я, Університет Стелленбоша, Південна Африка

Holger Schünemann (голова), методист, Університет Макмастера, Гамільтон, Канада

Pedro Guillermo Suarez, менеджментологія в галузі охорони здоров'я, Арлінгтон, штат Вірджинія, США (не зміг бути присутнім на засіданні)

Carrie Tudor, директорка протитуберкульозного проєкту, Міжнародна рада медичних сестер, Дурбан, Південна Африка

Justin Wong Yun Yaw, керівник відділу контролю захворювань, Міністерство охорони здоров'я, Jalan Menteri Besar, Бруней Даруссалам

Рецензенти доказових даних

Narges Alipanah, медичний центр долини Санта-Клара, Сан-Хосе, Каліфорнія, США

Lelia Chaisson, кафедра епідеміології, Школа громадського здоров'я Джона Гопкінса Блумберга, Балтимор, штат Мериленд, США

Jennifer Ho, Вулкокський інститут медичних досліджень, Сіднейський університет, Австралія

James Johnston, протитуберкульозна служба, Центр контролю захворювань Британської Колумбії, Ванкувер, Канада
Dick Menzies, відділ респіраторної епідеміології та клінічних досліджень (ВРЕКД) / Монреальський інститут грудної клітки, Монреаль, Канада
Payam Nahid, професор, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, Каліфорнія, США.

Спостерігачі

Amy Bloom, Агентство США з міжнародного розвитку (USAID), Вашингтон, округ Колумбія, США
Janet Ginnard, Unitaid, Женева, Швейцарія.
Штаб-квартира/Секретаріат ВООЗ:

Глобальна програма боротьби з ТБ: Annabel Baddeley, Dennis Falzon, Giuliano Gargioni, Nebiat Gebresselassie, Haileyesus Getahun, Licé Gonzalez-Angulo, Malgorzata Grzemska, Elizabeth Harausz, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Soleil Labelle, Christian Lienhardt, Knut Lönnroth, Fuad Mirzayev, Linh Nguyen, Marco Vitoria, Diana Weil, Karin Weyer, Matteo Zignol.

Члени Групи зовнішнього рецензування

Mohammed Aziz, Регіональний відділ ВООЗ для країн Східного Середземномор'я

Masoud Dara, Європейський регіональний відділ ВООЗ

Riitta Dlodlo, Міжнародний союз проти туберкульозу й хвороб легень, Франція (технічний напрямок / реалізація програм)

Celine Garfin, Міністерство охорони здоров'я, Філіппіни (національна програма / кінцевий користувач)

Mirtha del Granado, Регіональний відділ ВООЗ для країн Північної й Південної Америки

Daniel Kibuga, Африканське регіональне бюро ВООЗ

Md Khurshid Alam Hyder, Регіональний відділ ВООЗ для країн Південно-Східної Азії

Vaira Leimane, лікарня Ризького східного університету, Центр туберкульозу й захворювань легень, Латвія (лікар / кінцевий користувач)

Nobuyuki Nishikiori, Регіональний відділ ВООЗ для країн західної частини Тихого океану

Lee Reichman Rutgers, медична школа Нью-Джерсі, Ньюарк, Нью-Джерсі, США (лікар / кінцевий користувач)

Rohit Sarin, Національний інститут ТБ та респіраторних захворювань, Міністерство охорони здоров'я, Індія (національна програма / кінцевий користувач)

Dalene von Delft, TB Proof, ПАР (представник пацієнта)

Fraser Wares, Королівський нідерландський фонд боротьби з туберкульозом (KNCV), Гаага, Нідерланди (технічний напрямок / реалізація програм).

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо ведення туберкульозу в дітей і підлітків у 2021 році

Члени групи з розробки настанови (ГРН)

Susan Abdel-Rahman (Дитячий науково-дослідний інститут милосердя, США)

Deepak Agrawal (лікарня педіатрії Аарогям, Індія)

Shakil Ahmed (Даккський медичний коледж, Бангладеш)

Elie Akl (Американський університет Бейрута й Центр систематичних оглядів політики в галузі охорони здоров'я та системних досліджень, Ліван)

Valentina Aksenova (Науково-дослідний інститут фтизіопульмонології Першого Московського державного медичного університету імені М. І. Сеченова, Російська Федерація)

Farhana Amanullah (лікарня Інду, Пакистан)

Grace Bolie (Національна програма боротьби з ТБ, Демократична Республіка Конго)

Chishala Chabala (Університетська викладацька лікарня, Замбія)

Gunta Dravniece (PATH, Україна)

Connie Erkens (Фонд КГСКТ з боротьби з туберкульозом, Нідерланди)

Betina Mendez Alcântara Gabardo (Клінічна лікарня Федерального університету штату Парана, Бразилія)

Stephen Graham (Університет Мельбурна, Австралія)

Patrik Hummel (Університет Фрідріха-Александра, Німеччина)

Amir M. Khan (Асоціація соціального розвитку, Пакистан)

Margaret Nasil Kal (Національна програма боротьби з ТБ, Папуа-Нова Гвінея)

Tamara Kredo (Південноафриканський Кокранівський центр, Південноафриканська рада медичних досліджень, Південно-Африканська Республіка)

Susan Maloney Центри контролю та профілактики захворювань, США

Anna Mandalakas (Медичний коледж Бейлор, Техаська дитяча лікарня, США)

Sushant Mane (Грант урядового медичного коледжу й Група лікарень сера Дж. Дж., Індія)

Lindsay McKenna, Група з питань лікування (Treatment Action Group), США
Imran Pambudi, Національна програма боротьби з туберкульозом, Індонезія
Phan Huu Phuc, Національна дитяча лікарня, В'єтнам
Moorine Sekadde (Національна програма боротьби з ТБ і проказою, Уганда)

Kathryn Snow (Університет Мельбурна, Австралія)

Sabira Tahseen (Національна референтна лабораторія з діагностики ТБ, Пакистан)

Співголовами на засіданні ГРН були **Elie Akl, Farhana Amanullah, Stephen Graham і Tamara Kredo**.

Технічні консультанти й спостерігачі

Під час засідання ГРН функції технічних консультантів виконували Pete Dodd (Університет Шеффілда, Сполучене Королівство), Anneke Hesseling (Стелленбоський університет, ПАР), Oliver Marcy (Університет Бордо, Франція), Nicole Salazar-Austin (Університет Джона Гопкінса, США) і James Seddon (Імперський коледж Лондона, Велика Британія).

Участь у засіданнях ГРН у якості спостерігачів брали: Draurio Barreira Cravo Neto (Unitaid, Швейцарія); Charlotte Colvin (USAID, США); Anne Detjen (UNICEF, США); Thomas Gradel (Unitaid, Швейцарія); Brian Kaiser (Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ», Швейцарія); Michael McCaul (Стелленбоський університет, ПАР); Lawrence Mbuagbaw (Мед. центр Св. Джозефа Гамільтона, Канада); Celeste Naude (Стелленбоський університет, ПАР); Oxana Rucsineanu (Громадська консультативна рада з питань туберкульозу); Anna Scardigli (Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією, Швейцарія); Cherise Scott (Unitaid, Швейцарія).

Група зовнішнього рецензування

Martina Casenghi (Фонд боротьби з дитячим СНІДом Елізабет Глейзер, Швейцарія)

Anthony Enimil (Навчальна лікарня Комфо-Анок'є, Гана)
Malgorzata Grzemska (колишня співробітниця ВООЗ, Польща)
Catherine Hewison («Лікарі без кордонів», Франція)
Devan Jaganath (Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США)
Kobto Ghislain Koura (Міжнародний союз боротьби з туберкульозом і захворюваннями легень, Франція)
Celia Martínez de Cuellar (Клінічна лікарня Національного університету Асунсьйона, Парагвай)
Ya Diul Mukadi (Агентство США з міжнародного розвитку [USAID], США)
Rahab Mwaniki (Кенійський консорціум громадських організацій з питань допомоги [ККГОПД], Кенія)

Marc Nicol (Університет Західної Австралії, Австралія)
Elizabeth Maleche Obimbo (Університет Найробі, Кенія)
Peter Owiti (Проєкт розвитку молоді Воте, Кенія)
Nyan Win Phyo (Робоча група громадянського суспільства; World Vision, Таїланд)

Ramatoulaye Sall (незалежний консультант, Сенегал)

Rina Triasih (Університет Гадья-Мада, Індонезія)

Eric Wobudeya (Національна лікарня для направлення Мулаго, Уганда; університет Макерере – університет Джона Гопкінса [УМ-УДГ], Дослідницька колаборація, Уганда).

Рецензенти доказових даних

Yael Hirsch-Moverman (Колумбійський університет, США), Hamidah Hussain (міжнародна організація Interactive Research and Development [IRD] Global, Сінгапур), Daria Szkwarko (Браунівський університет, США) і Courtney Yuen

(Гарвардська медична школа, США) провели огляд доказових даних для питання 6 за форматом PICO: Моделі догляду для виявлення випадків ТБ та його профілактики в умовах високого ступеню тягаря ТБ.

Керівна група ВООЗ

Керівна група ВООЗ складалася з: Annabel Baddeley, Lice Gonzalez Angulo, Ernesto Jaramillo, Avinash Kanchar, Charalambos Sismanidis (Глобальна програма боротьби з туберкульозом, штаб-квартира ВООЗ); Martina Penazzato (Глобальна програма з питань ВІЛ, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом, штаб-квартира ВООЗ); Bernadette Cappello, Lorenzo Moja (Департамент політики та стандартів у сфері медичних товарів, штаб-квартира ВООЗ); Marie Valentin (Департамент регулювання та прекваліфікації); Corinne Simone Collette Merle (Спеціальна програма досліджень і підготовки фахівців у галузі тропічних хвороб, штаб-квартира ВООЗ); Valentina Baltag, Wilson Milton Were (Департамент охорони здоров'я матерів, новонароджених, дітей і підлітків та здорового старіння, штаб-квартира ВООЗ); Lina Mahy (Департамент харчування та безпеки харчових продуктів, штаб-квартира ВООЗ); Chiara Servili (Департамент психічного здоров'я та вживання психоактивних речовин, штаб-квартира ВООЗ); Sarah Rylance (Департамент ведення неінфекційних захворювань, штаб-квартира ВООЗ); Ogtay Gozalov (Європейське регіональне бюро ВООЗ); Mukta Sharma (Регіональне бюро ВООЗ для країн Південно-Східної Азії); Kyung Hyun Oh (Регіональне бюро ВООЗ для країн Західної частини Тихого океану); Pedro Avedillo (Регіональне бюро ВООЗ для країн Америки); Kenza Bennani, Martin van den Boom (Регіональне бюро ВООЗ для країн Східного Середземномор'я); André Ndongosieme (Африканське регіональне бюро ВООЗ).

Експерти, які брали участь у засіданні Групи з розроблення настанов щодо лікування туберкульозу та догляду за пацієнтами у 2025 році

Група з розробки настанови

Головою Групи з розроблення настанов (GDG) був Jeremiah Muhwa Chakaya (Лондонська школа гігієни та тропічної медицини, Велика Британія). Професор Holger J. Schünemann і Mercy Mulaku (Університет Humanitas, Мілан, Італія) виконували функції методологів під час розроблення цього оновлення настанов.

До складу ГРН входили такі експерти: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ із залучення громадянського суспільства до боротьби з туберкульозом; організація Survivors Against TB, Індія), Erlina Burhan (лікарня Persahabatan, Джакарта; медичний факультет Університету Індонезії), Jeremiah Muhwa Chakaya (Національна програма боротьби з туберкульозом Кенії), Gerry Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (референс-центр Міністерства охорони здоров'я Бразилії з питань МЛС-ТБ), Kelly Dooley (Медичний центр Університету Вандербільта, США), Sobia Faisal (Greenstar Social Marketing, Пакистан), Elmira Gurbanova (пульмонологічна клініка Тартуського університету, Естонія), Eric Krakauer (Гарвардська медична школа, США), Christoph Lange (Дослідницький центр Борстель, Німеччина), Yuhong Liu (Пекінська грудна лікарня, Китай), Andrey Maryandyshev (підрозділ фтизіопульмонології Північного державного медичного університету, Архангельськ, Російська Федерація), Graeme Meintjes (Кейптаунський університет, Південна Африка), Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з туберкульозом Ісламської Республіки Іран), Mamel Quelapio (незалежний консультант, Філіппіни), Moorine Sekkade (Національна програма боротьби з туберкульозом Уганди), Wei Sha (Шанхайська пульмонологічна лікарня, Китай), Urvashi Singh (Національна програма боротьби з туберкульозом Міністерства охорони здоров'я Індії), Shaheed Vally Omar (Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу Південної Африки), Luan Vo (Friends for International Tuberculosis Relief (FIT), В'єтнам).

Група зовнішнього рецензування

Anuj K. Bhatnagar (Інститут пульмонології та туберкульозу імені Раджана Бабу, Індія), Lisa Chen (Міжнародний центр боротьби з туберкульозом імені Каррі при Каліфорнійському університеті в Сан-Франциско, США), Philipp du Cros (Інститут Бернета, Австралія), Anthony Garcia Prats (Медична школа та школа громадського здоров'я Університету Вісконсину, США), Jennifer Hughes (Центр імені Десмонда Туту, Університет Стелленбоша, Південна Африка), Ernesto Jaramillo (незалежний консультант, Колумбія), Patrick Lungu (Спільнота охорони здоров'я Східної, Центральної та Південної Африки (ECSA),

Замбія), Ignacio Monedero (Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень, Іспанія), Mary Rosary Santiago (незалежна консультантка, Філіппіни), Sabera Tahseen (Національна референс-лабораторія з туберкульозу, Пакистан).

Рецензенти доказових даних

Justin Denholm, Greg Fox, Tasnim Hasan і Timothy Schlub – Сіднейський університет, Австралія; Richard Harding, Emeka Chukwusa, Matthew Maddocks, Buyinza Nasur, Kennedy Nkhoma і Toby Prevost – Королівський коледж Лондона, Велика Британія.

Надавачі даних

Carole Mitnick (організація Partners In Health, США), Maelenn Gouillou (Epicentre, Франція), Lorenzo Guglielmetti і Francis Varaine (організація «Лікарі без кордонів» (MSF), Франція), Nathalie Lachenal (організація «Лікарі без кордонів» (MSF), Швейцарія), Bern-Thomas Nyang'wa (організація «Лікарі без кордонів» (MSF), Велика Британія), Francesca Conradie (Франція), Patrick Phillips (Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США).

Оглядачі та зовнішні партнери

Cherise Scott (старша керівниця програм Unitaid, Швейцарія); Brian Kaiser (технічний фахівець Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинимо туберкульоз», Швейцарія); Michael Campbell (старший директор із питань туберкульозу, Ініціатива Клінтона з доступу до охорони здоров'я, Inc., США); Agnes Gebhard (старша консультантка Фонду боротьби з туберкульозом KNCV, Нідерланди (Королівство Нідерландів)); Ruth Goodall (Інститут глобального здоров'я, Університетський коледж Лондона (UCL), Велика Британія); Kobto Ghislain Koura (директор департаменту з питань туберкульозу Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (The Union), Франція); Ilaria Motta (провідна наукова співробітниця з клінічних досліджень, Інститут клінічних випробувань і методології, Відділ клінічних досліджень Ради з медичних досліджень при Університетському коледжі Лондона, Велика Британія); Lele Rangaka (Університетський коледж Лондона, Велика Британія); Anna Scradigli (радниця з питань туберкульозу Глобального фонду, Швейцарія).

Керівний комітет ВООЗ з розробки настанови

Fuad Mirzayev (керівник), Annabel Baddeley, Dennis Falzon, Medea Gegia, Patricia Hall-Eidson, Linh Nguyen, Samuel Schumacher, Sabine Verkuijl, Kerri Viney, Elena Vovc, Matteo Zignol – Департамент ВООЗ з питань ВІЛ, туберкульозу, вірусних гепатитів та інфекцій, що передаються статевим шляхом; Megan Doherty – Департамент інтегрованих медичних послуг, штаб-квартира ВООЗ; Askar Yedilbayev – Європейське регіональне бюро ВООЗ.

Додаток 3. Декларації інтересів

3.1 Лікування чутливого туберкульозу

Група з розробки настанови 2009 року

Усі члени групи заповнили Декларацію про конфлікт інтересів; не було заявлено про конфлікти.

Група з розробки настанови 2016 року

Наведені нижче члени заявили про відсутність інтересів: Si Thu Aung; Frank Bonsu; Jeremiah Chakaya; Lucy Chesire; Daniela Cirillo; Poonam Dhavan; Kathy Fiekert; Andrei Mariandyshev; Nguyen Viet Nhung; Ejaz Qadeer; Abdul Hamid Salim; Holger Schünemann; Pedro Suarez; Justin Wong Yun Yaw.

Наведені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать політиці ВООЗ або цілям засідання:

Kelly Dooley заявила, що не отримувала жодної підтримки заробітної плати від фармацевтичних компаній за свою роботу у наступних ролях та видах діяльності: Співголова дослідження Групи з клінічних випробувань СНІДу (ACTG) щодо оцінки бедаквіліну та деламаніду для лікування МЛС-ТБ; відповідальний дослідник претоманіду у випробуваннях туберкульозу з оцінки претоманіду (PA-824, досліджуваний препарат) для лікування чутливого ТБ; дослідник у випробуваннях з оцінки рифапентину у вагітних жінок з латентною туберкульозною інфекцією, застосування рифапентину для скорочення лікування у пацієнтів з ТБ легень, високі дози рифампіцину та левофлоксацину для лікування туберкульозного менінгіту; з ВІЛ та без нього.

Mike Frick заявив, що його організація отримала некомерційну підтримку 1) для відстеження інвестицій, зроблених у дослідження та розробки у галузі ТБ; 2) щодо симпозіуму на засіданні Union; 3) для відстоювання збільшення фінансування досліджень та розробок у галузі ТБ, досліджень та доступу до втручань на основі доказових даних; та 4) для управління групою консультантів із наукових досліджень спільноти. Simon Schaaf заявив про отримання грантів на фармакокінетичні дослідження препаратів другого ряду у дітей та вивчення профілактичної терапії при МЛС-ТБ. Carrie Tudor заявила, що її організація отримує фінансування від фонду Eli Lilly Foundation на заходи, пов'язані з проєктами з туберкульозу та МЛС-ТБ.

Група з розробки настанови 2021 року

Для участі було запрошено двадцять п'ять осіб із різних галузей знань. Усі експерти заповнили та подали свої декларації інтересів (DOI) та форми зобов'язань щодо конфіденційності у період з березня по квітень 2021 р. Після розгляду заповнених декларацій інтересів наступні 8 експертів заявили про інтереси, які вимагають подальшого розгляду та обговорення з Управлінням ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики (CRE): Susan ABDEL RAHMAN; Grania BRIGDEN; Daniela CIRILLO; Charles DALEY; Geraint DAVIES; Anneke HESSELING; Laia RUIZ MINGOTE; Carrie TUDOR.

Після ретельної оцінки та огляду у співпраці з CRE не було виявлено жодних конфліктуючих інтересів з обсягом роботи, яку проводить ГРН. Було подано відповідну доповідну записку з детальним описом оцінки.

3.2 Лікування лікарсько-стійкого туберкульозу

Настанова ВООЗ із програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу, оновлення 2011 року.

Фінансування зустрічей та оглядів, пов'язаних із оновленням настанов, повністю здійснювалося Агентством США з міжнародного розвитку (USAID). Експерти Групи з розробки настанови (ГРН) та установи, в яких вони працюють, виділили час на різні обговорення та інші заходи, пов'язані з процесом оновлення.

Форми декларації інтересів були заповнені всіма членами ГРН та Групи зовнішнього рецензування, які не є членами ВООЗ, а також членами академічних центрів, які брали участь у рецензуванні. Чотири члени ГРН заявили про інтереси, які були оцінені як потенційний конфлікт, і були звільнені від сесій зустрічі 25–27 жовтня 2010 р., під час яких обговорювалися рекомендації щодо схем прийому препаратів. Jaime BAYONA був консультантом з розробки дизайну клінічних випробувань для вивчення протитуберкульозного препарату, виробленого компанією Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd (OPC-67683). Charles L. DALEY був головою з моніторингу безпеки лікарських засобів у двох випробуваннях, проведених компанією Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. Carole D. MITNICK була членом Науково-консультативної ради компанії Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd і відігравала консультативну роль щодо препарату OPC-67683. Ma. Imelda QUELAPIO отримала підтримку (грошову та негрошову) для дослідження від компанії Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.

Наведені нижче члени академічних центрів, які проводили рецензування доказів, на основі яких були розроблені рекомендації, що містяться в цій настанови, представили свої висновки на зустрічі: Matthew ARENTZ, Melissa BAUER, Richard MENZIES, Carole D. MITNICK, Olivia OXLADE, Patricia PAVLINAC та Judd L. WALSON. Вони не брали участі у формулюванні рекомендацій, пов'язаних із відповідним рецензуванням доказів, яке вони виконали.

Ця інформація включена до розділу «Фінансування та декларації інтересів» у Настанови з програмного ведення лікарсько-стійкого туберкульозу, оновлення 2011 р., стор. 2, доступно за посиланням: https://iris.who.int/handle/10665/44597.

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2016

Група з розробки настанови

Обсяг оновлення настанови та склад ГРН, включаючи їхні біографії, були оприлюднені для коментарів перед зустріччю відповідно до політики ВООЗ щодо конфлікту інтересів. Усі члени ГРН заповнили форми Декларації інтересів ВООЗ. Керівний комітет настанови ВООЗ у рамках підготовки до оновлення настанови та засідання ГРН розглянув заповнені форми. Наведені нижче члени ГРН заявили про відсутність конфлікту інтересів: Luis Gustavo do Valle BASTOS, José A CAMINERO, Tsira CHAKHAIA, Michel GASANA, Armen HAYRAPETYAN, Antonia KWIECIEN, Sundari MASE, Nguyen Viet NHUNG, Maria RODRIGUEZ, Holger SCHÜNEMANN, James SEDDON та Alena SKRAHINA.

Зазначені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які вважалися такими, що не суперечать цілям засідання:

Farhana AMANULLAH заявила, що отримала фінансування за консультації (500 дол. США на день) та поїздки від ВООЗ та гранти від Глобального фонду та TB-REACH на покриття зарплати (10% еквівалента повної зайнятості).

Daniela CIRILLO заявила, що отримала фінансування від фонду FIND для проведення оцінки тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до нових препаратів (16 000 дол. США) та від компанії Otsuka для оцінки ТМЧ до деламаніду (25 000 дол. США). Вона також заявила, що є головою наднаціональної референс-лабораторії з ТБ в Італії, яка бере участь у нарощуванні потенціалу країни в галузі технологій ТМЧ для препаратів другого ряду та нових діагностичних засобів для лікарсько- стійкого ТБ та є членом Італійського національного комітету з використання бедаквіліну.

Charles L. DALEY заявив, що отримав фінансування від кампанії Otsuka для роботи як голова комітету з моніторингу даних в межах клінічних випробувань деламаніду (47 000 дол. США за 7 років – по сьогодні).

Kelly DOOLEY заявила, що отримала фінансування для надання експертних консультацій з дизайну випробувань ТБ/ВІЛ (2000 дол. США на рік, що виплачуються університету/роботодавцю); вона також заявила про наступні види діяльності та ролі: співголова дослідження Групи клінічних випробувань СНІДу паклітакселу та трастузумабу (APT) з оцінки претоманіду (PA-824) та дослідник у випробуваннях з оцінки високодозного ізоніазиду для лікування МЛС-ТБ, рифапентину для вагітних жінок та дітей з латентною туберкульозною інфекцією (ЛТБІ), високодозного лікування туберкульозного менінгіту, а також бедаквіліну та деламаніду для дітей з МЛС-ТБ та ВІЛ-інфекцією.

Agnes GEBHARD заявила, що вона працює у Фонді KNCV TB, який реалізує два проєкти, що фінансуються Фондом Eli Lilly and Company: (i) залучення приватного сектора до діагностики та лікування ТБ та МЛС-ТБ з використанням якісних протитуберкульозних препаратів другого ряду та (ii) розгортання QuanTB (інструменту прогнозування лікарських засобів) у країнах, що не підтримуються Системами покращення доступу до фармацевтичних препаратів та послуг. Крім того, вона заявила, що Фонд KNCV TB реалізує спільний проєкт із Cepheid у двох країнах (Нігерія, В'єтнам), при цьому KCNV надає послуги з встановлення та початкового навчання з використання приладів GeneXpert.

Carlos TORRES-DUQUE заявив, що отримав гонорари від компанії Janssen Pharmaceuticals за презентації з профілактики ТБ та політики ВООЗ щодо бедаквіліну на латиноамериканській зустрічі з МЛС-ТБ, що відбулася 2014 року (2000 дол. США). Tom SHINNICK заявив, що є співробітником Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC). CDC підтримує його поїздки та дослідження, пов'язані з його роботою з лабораторних послуг, необхідним для боротьби з ТБ. Він заявив, що часто представляв позицію CDC щодо лабораторних послуг, необхідних для діагностики, лікування та контролю ТБ. У рамках своїх офіційних обов'язків у CDC він працював у Раді з моніторингу даних та безпеки (РМДБ), організованій компанією Otsuka для клінічного випробування деламаніду. Він не отримував жодної винагороди за роботу в РМДБ або за дорожні витрати (CDC сплатили всі дорожні витрати, пов'язані з роботою в РМДБ). РМДБ завершила свою роботу в межах дослідження.

Наведені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які, на їхню думку, суперечать деяким цілям засідання й тому були усунені від деяких обговорень: Lindsay MCKENNA задекларувала некомерційну підтримку від Treatment Action Group (TAG), свого роботодавця, від Партнерства «Покласти край ТБ»; Фонду Білла та Мелінди Гейтс; Департаменту у справах ветеранів США (від імені Центру з контролю та профілактики захворювань США); проєктів Janssen Therapeutics з лікування гепатиту С та ВІЛ-інфекції та Глобального альянсу з розробки протитуберкульозних препаратів (державно-приватна організація, що розробляє нові препарати та схеми лікування туберкульозу). Таким чином, вона була відсторонена від участі у засіданні 9 листопада 2015 року з питання 1 «Пацієнти, втручання, порівняння та результати» (PICO) щодо складу схеми лікування МЛС-ТБ для дорослих та дітей. José A CAMINERO у своєму біографічному нарисі заявив, що є штатним консультантом Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (UNION), агентства, безпосередньо залученого до реалізації та оцінки програм, що використовують коротші схеми лікування МЛС-ТБ. Тому його було усунуто від участі у засіданні 10 листопада 2015 р. з питання 3 PICO про коротші схеми лікування МЛС-ТБ.

Група зовнішнього рецензування

Наведені нижче члени групи зовнішнього рецензування (ГЗР) заявили про відсутність інтересу, пов'язаного з цілями цього засідання: Chen-Yuan CHIANG, Celine GARFIN, Michael KIMERLING, Vaira LEIMANE, Gao MENGQIU, Norbert NDJEKA, Ejaz QADEER, Lee REICHMAN, Rohit SARIN та Irina VASILYEVA.

Наведені нижче два члени ГЗР заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать цілям настанови. Guy MARKS заявив про підтримку досліджень від AERAS (450 000 дол. США), пов'язаних з оцінкою латентної туберкульозної інфекції та частоти рецидивів ТБ після первинного лікування у В'єтнамі. Він також заявив, що є віцепрезидентом (і членом правління) UNION та головним редактором Міжнародного журналу туберкульозу та захворювань легень/International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (за що він отримує гонорар). Dalene VON DELFT заявила про отримання підтримки від TAG, USAID, Unitaid, Janssen Pharmaceuticals, Critical Path to TB Drug Regimens (CPTR) та AERAS на покриття витрат на проїзд та проживання для проведення презентацій/виступів з лікарсько-стійкого ТБ. Вона заявила, що у 2011 році вона отримала бедаквілін у рамках лікування МЛС-ТБ через програму доступу до співчутливого використання.

Рецензенти доказових даних

Наведені нижче рецензенти заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать цілям засідання:

Gregory J FOX заявив, що отримав дослідницьку та негрошову підтримку від UNION (спонсоровану компанією Otsuka) на суму близько 5000 дол. США для участі у Міжнародній конференції UNION 2015 року та отримання премії Young Innovator Award (він заявляє про відсутність роботи для компанії Otsuka або будь-якого зв'язку цієї премії з якоюсь комерційною).

Katherine FIELDING заявила, що її роботодавець (LSHTM) отримав премію від організації «Лікарі без кордонів (MSF) (26 890 фунтів стерлінгів) на період з лютого по грудень 2015 року за надання статистичної підтримки для дослідження TB-PRACTECAL, в якому вона є дослідником. Дослідження є рандомізованим контрольованим випробуванням (РКВ) фази II–III для оцінки ефективності та безпеки коротших схем лікування МЛС-ТБ для дорослих.

Rebecca HARRIS заявила, що вона консультує клінічну дослідницьку організацію (Cromsource), що працює над вакцинами Glaxo SmithKline (GSK) (~90 000 фунтів стерлінгів у 2013 році); та над вакцинами GSK, не пов'язаними з ТБ (~10 000 фунтів стерлінгів з 2013 року) для Manpower Solutions.

David MOORE заявив про отримання дослідницької підтримки від Програми стипендій Wellcome Trust Research Training Fellowship Program для керівництва аспірантом з вивчення МЛС-ТБ у Перу (207 056 фунтів стерлінгів у 2014 році).

Anneke HESSELING заявила, що її роботодавець (Стелленбоський університет) отримав нагороду від кампанії Otsuka Pharmaceutical (~70 000 дол. США станом на сьогодні) за її роботу над клінічними випробуваннями деламаніду фази III у дітей.

Ця інформація включена до розділу «Декларація інтересів» у Настанова ВООЗ з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу, оновленого у 2016 р., сторінки 2–5, доступній за адресою: https://iris.who.int/handle/10665/250125.

Настанова з лікування та догляду пацієнтів з лікарсько-чутливим туберкульозом, перегляд 2017 року

Обсяги оновлення Настанови з лікування чутливого туберкульозу та догляду за пацієнтами та склад Групи з розробки настанови (ГРН) та Групи зовнішнього рецензування були встановлені відповідно до політики ВООЗ щодо конфлікту інтересів. Усі учасники заповнили форму Декларації інтересів ВООЗ. Усі декларації інтересів було оцінено трьома членами керівної групи щодо наявності будь-якого можливого фінансового чи інтелектуального конфлікту інтересів. У деяких випадках був можливий конфлікт інтересів, що виправдовує виключення з членства в ГРН,

і директор Глобальної програми ВООЗ з боротьби з ТБ, Комітет ВООЗ з рецензування настанов та Юридичний відділ ВООЗ консультувалися з цього питання, і було прийнято рішення. Різноманітність та широке представництво в ГРН були спрямовані на усунення та подолання будь-яких потенційних інтелектуальних конфліктів інтересів. До складу ГРН увійшли представники технічних партнерів та академічних кіл, методист GRADE, керівники національних програм боротьби з ТБ з різних регіонів ВООЗ, представники організацій громадянського суспільства, експерти з центрів ВООЗ, професійних організацій та представник Міжнародної організації з міграції (див. **додаток 2**). Біографії членів ГРН були опубліковані перед зустріччю, а Керівний комітет ВООЗ з рекомендацій, сформований у рамках підготовки до оновлення рекомендацій, розглянув заповнені форми на початку зустрічі з усіма присутніми.

Група з розробки настанови

Наведені нижче члени заявили про відсутність інтересів: Si Thu AUNG; Frank BONSU; Jeremiah CHAKAYA; Lucy CHESIRE; Daniela CIRILLO; Poonam DHAVAN; Kathy FIEKERT; Andrei MARYANDYSHEV; Nguyen Viet NHUNG; Ejaz QADEER; Abdul Hamid SALIM; Holger SCHÜNEMANN; Pedro SUAREZ; Justin Wong Yun YAW.

Наведені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать політиці ВООЗ або цілям засідання:

Kelly DOOLEY заявила, що не отримувала жодної підтримки заробітної плати від фармацевтичних компаній за свою роботу у наступних ролях та видах діяльності: Співголова дослідження Групи з клінічних випробувань СНІДу (ACTG) щодо оцінки бедаквіліну та деламаніду для лікування МЛС-ТБ; відповідальний дослідник претоманіду у випробуваннях туберкульозу з оцінки претоманіду (PA-824, досліджуваний препарат) для лікування чутливого ТБ; дослідник у випробуваннях з оцінки рифапентину у вагітних жінок з латентною туберкульозною інфекцією, застосування рифапентину для скорочення лікування у пацієнтів з ТБ легень, високі дози рифампіцину та левофлоксацину для лікування туберкульозного менінгіту; з ВІЛ та без нього.

Mike FRICK заявив, що його організація отримала некомерційну підтримку: *1*) для відстеження інвестицій, зроблених у дослідження та розробки у галузі ТБ; *2*) щодо симпозіуму на засіданні Union; *3*) для відстоювання збільшення фінансування досліджень та розробок у галузі ТБ, досліджень та доступу до втручань на основі доказових даних; та *4*) для управління групою консультантів із наукових досліджень спільноти.

Simon SCHAAF заявив про отримання грантів на фармакокінетичні дослідження препаратів другого ряду у дітей та вивчення профілактичної терапії при МЛС-ТБ.

Carrie TUDOR заявила, що її організація отримує фінансування від фонду Eli Lilly Foundation на заходи, пов'язані з проєктами з туберкульозу та МЛС-ТБ.

Група зовнішнього рецензування

Наведені нижче члени Групи зовнішнього рецензування заявили про відсутність інтересу, пов'язаного з цілями цього засідання: Riitta DLODLO, Celine GARFIN, Lee REICHMAN, Vaira LEIMANE, Rohit SARIN, Dalene VON DELFT та Fraser WARES. Наведені нижче співробітники ВООЗ з регіональних офісів розглянули остаточний проєкт документа настанови: Masoud DARA (Європа), Mirtha DEL GRANADO (Америка), Daniel KIBUGA (Африка),Hyder KHURSHID (Південно-Східна Азія), Mohamed AZIZ (Східне Середземномор'я) та Nobuyuki NISHIKIORI (Західно-Тихоокеанський регіон).

Рецензенти доказових даних

Дослідники, які провели систематичні огляди доказових даних для цього перегляду: Narges ALIPANAH, Cecily MILLER, Payam NAHID (керівник групи з питань PICO 1, 2 та 7–10) – Каліфорнійський університет у Сан-Франциско, США; Lelia CHAISSON – Школа громадського здоров'я імені Блумберга при Університеті

Джонса Гопкінса, Балтимор, США. Richard MENZIES, Університет Макгілла, Монреаль, Канада (керівник групи PICO 3, 4 та 6); та James JOHNSTON, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, Канада. Gregory FOX (керівник групи PICO 11) та Jennifer HO, Сіднейський університет, Сідней, Австралія. Рецензенти доказових даних не брали участь у формулюванні рекомендацій щодо політики.

Наведені нижче рецензенти заявили про відсутність інтересу, пов'язаного з цілями та їх участю у нараді: Narges ALIPANAH, Jennifer HO та James JOHNSTON. Наведений нижче рецензент заявив про інтереси, які, на думку експертів, не суперечать політиці ВООЗ чи цілям засідання: Payam NAHID заявив, що його дослідницький підрозділ отримав підтримку від Центрів США з контролю та профілактики захворювань через федеральний контракт на підтримку клінічних дослідних підрозділів у Сан-Франциско, США та Ханої, В'єтнам.

Ця інформація включена до розділу «Декларація та управління конфліктом інтересів» у Настанові з лікування чутливого туберкульозу та догляду за пацієнтами, оновлення 2017 р., сторінки 6–7, доступно за посиланням: https://iris.who.int/handle/10665/255052.

Настанова ВООЗ із лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю та рифампіцин-стійкого ТБ, 2018 рік

Група з розробки настанови:

Обсяг оновлення настанови та склад Групи з розробки настанови (ГРН), включаючи біографії членів, були опубліковані для коментарів перед засіданням відповідно до вимог ВООЗ. Усі члени ГРН заповнили форму Декларації інтересів ВООЗ (DoI) та погодилися на зобов'язання щодо конфіденційності. Керівний комітет ВООЗ із розробки настанови розглянув заповнені форми.

Зазначені нижче члени ГРН заявили про відсутність інтересів, які могли б суперечити цілям настанови: Eden ABADIANO MARIANO, Sarabjit S CHADHA, Fernanda DOCKHORN COSTA JOHANSEN, Edwin
HERRERA-FLORES, Ayuko HIRAI, Alexander KAY, Rafael LANIADO-LABORIN, Lawrence MBUAGBAW, Austin Arinze OBIEFUNA, Cristina POPA, Wipa REECHAIPICHITKUL, Maria RODRIGUEZ, Holger SCHÜNEMANN, Adman Skirry SHABANGU та Sabira TAHSEEN.

Наведені нижче члени ГРН заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать цілям настанови:

Susan ABDEL-RAHMAN заявила, що у вересні 2017 року її установа отримала дослідницький грант (196 356 дол. США) від Thrasher Foundation за її роль головного дослідника для вивчення можливості визначення точної концентрації в крові протитуберкульозних препаратів другого ряду за допомогою сухих крапель крові (фінансування продовжується). Daniela CIRILLO заявила, що грант (26 000 дол. США) був наданий її дослідницькому підрозділу Фондом інноваційної діагностики (FIND) для оцінки нових діагностичних засобів для ТБ (фінансування продовжується). У 2014 році вона отримала фінансування від компаній Janssen (10 000 дол. США) та Otsuka (25 000) дол. США) для роботи з дослідження тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до нових препаратів. 2014 року Janssen Italy профінансувала її участь в експертній робочій групі з використання бедаквіліну в Італії (1000 дол. США). Geraint (Gerry) Rhys DAVIES заявив, що до листопада 2017 року він був академічним координатором консорціуму PreDiCT-TB, державно-приватного партнерства, яке фінансується Ініціативою Європейського союзу з інноваційних лікарських засобів та Європейською федерацією фармацевтичної промисловості та асоціацій. Хоча ця роль передбачала взаємодію з промисловими партнерами (GSK, Sanofi, Janssen) у доконфліктуючих царинах досліджень у галузі розробки протитуберкульозних препаратів, ця діяльність повністю підтримувалася державним фінансуванням Європейського союзу (ЄС), і ні він, ні його дослідницький інститут не отримали жодного фінансування від EFPIA чи окремих фінансів. Його попросили і він має намір надати рекомендації дослідницькій групі STREAM щодо можливих ФК-досліджень, які можуть бути проведені в майбутньому з використанням існуючих або додатково проспективно зібраних зразків (жодної оплати чи дослідницької підтримки за цю діяльність не пропонувалося). 2017 року ВООЗ виплатила йому гонорари за експертні консультації (5000 дол. США). Він є членом

керівної групи, скликаної Critical Path to TB Regimens для консультування з розробки біомаркера ліпоарабіноманнану (LAM), розробленого компанією Otsuka у контексті адаптивних клінічних випробувань (не отримує оплати за цю діяльність). Bernard FOURIE заявив про отримання 16 000 дол. США на рік (постійно) за виконання функцій невиконавчого директора та члена Ради Національного інституту біопродуктів у ПАР, який займається виключно виробництвом та маркетингом продуктів, отриманих із крові та плазми. Payam NAHID заявив про поточний контракт між Федеральними центрами США з контролю та профілактики захворювань (CDC) та Каліфорнійським університетом у Сан-Франциско для підтримки клінічних випробувальних підрозділів у Сан-Франциско та В'єтнамі (загальна сума не вказана). Carrie TUDOR заявила, що її роботодавець отримує фінансування від фонду Eli Lilly (~1000 000 дол. США на 2013–2017 рр.; фінансування продовжується, у розмірі 243 000 дол. США в 2018 р.) для реалізації проєкту з ТБ/МЛС-ТБ Міжнародної ради медсестер. Проєкт спрямований на нарощування потенціалу медсестер та суміжних фахівців з лікування ТБ та ЛС-ТБ за допомогою навчання та нині діє в Китаї, Есватіні, Ефіопії, Лесото, Малаві, Російській Федерації, Уганді та Замбії. Вона також отримала 20 000 дол. США від Науково-дослідного інституту з ТБ та ВІЛ провінції Квазулу-Натал (ПАР) та Fogarty/NIH (США) за дисертацію та постдокторське дослідження з ТБ до 2014 року. Zarir UDWADIA заявив, що допоміг близько 40 пацієнтам отримати доступ до бедаквіліну та трьом пацієнтам отримати доступ до деламаніду через механізм «ліки зі співчуття» від компаній Janssen та Otsuka відповідно. Він заявив, що не стягував платню з пацієнтів, які брали участь у програмі, і не було жодних фінансових транзакцій із виробниками. Andrew VERNON заявив, що він очолює групу клінічних досліджень у CDC (Консорціум з випробувань туберкульозу [TBTC]), яка проводить випробування в галузі лікування ТБ. TBTC часто співпрацює з фармацевтичними компаніями, які можуть надавати скромну підтримку, наприклад постачання препаратів, фінансування ФК-досліджень. Компанія Sanofi Aventis виділила ~2,8 млн дол. США у вигляді шести необмежених грантівфонду CDC Foundation у 2007–2015 роках для сприяння або підтримки роботи TBTC щодо рифапентину (наприклад, ФК-дослідження, контракти співробітників, поїздки запрошених доповідачів, підготовка даних для підтримки подачі документів до регуляторних органів). Ці кошти не принесли жодної іншої користі дослідницької групи. TBTC проводить дослідження з рифапентином (дослідження TBTC 31) та левофлоксацином (Opti-Q, дослідження TBTC 32). Він заявляє, що його філія підтримала дослідження чутливого ТБ, які включали моксифлоксацин (дослідження TBTC 27, дослідження 28 та дослідження 31). Його філія також підтримала набір у двох із трьох центрів, що беруть участь у дослідженні Opti-Q. У цьому дослідженні оцінюються різні дози левофлоксацину при лікуванні ЛС-ТБ і немає групи порівняння. Відсутня участь у закупівлі препаратів. Відповідальний дослідник та керівництво дослідженням, включаючи обробку даних, аналіз та закупівлю препаратів, знаходяться у Бостонському університеті. Результати Opti-Q поки що не відомі, і остаточний аналіз ще не розпочався. Більшість дослідження фінансувалася Національним інститутом охорони здоров'я (Національний інститут алергії та інфекційних захворювань [NIAID]). Наведений член ГРН заявив про інтерес, який був визнаний таким, що суперечить цілям настанови (фінансування нових препаратів для використання в схемах лікування МЛС-ТБ). Тому він вийшов зі складу групи ГРН і взяв участь як технічний ресурс. Gary MAARTENS заявив, що його лабораторія отримає 2 184 608 дол. США від Національного інституту охорони здоров'я США (NIAID) для проведення аналізів лікарських препаратів для дослідження безпеки, переносимості та фармакокінетики бедаквіліну та деламаніду, окремо та в комбінації, серед пацієнтів, що проходять лікування МЛС-ТБ (дослідження A5343 Групи клінічних випробувань СНІДу). Він не отримає жодної підтримки заробітної плати.

Група зовнішнього рецензування (ГЗР)

Зазначені нижче члени ГЗР заявили про відсутність інтересів, які могли б суперечити цілям настанови: Essam ELMOGHAZI, Mildred FERNANDO-PANCHO, Anna Marie Celina GARFIN, Barend (Ben) MARAIS, Andrei MARYANDYSHEV, Alberto MATTEELLI, Giovanni Battista MIGLIORI, Nguyen Viet NHUNG, Rohit SARIN, Welile SIKHONDZE, Ivan SOLOVIC, Pedro SUAREZ та Carlos TORRES.

Наведений нижче член ГЗР заявив про інтереси, які, на думку експертів, не суперечать цілям настанови:

Thato MOSIDI заявив, що представляє людей, які уражені ТБ і живуть з ним, в національному координаційному механізмі Глобального фонду в ПАР. Вона також є активним членом TB Proof, некомерційної організації, яка виступає за доступ пацієнтів до протитуберкульозних препаратів.

Наведені нижче рецензенти доказових даних були з Університету Макгілла, Монреаль, Канада – Syed ABIDI, Jonathon CAMPBELL, Zhiyi LAN та Dick MENZIES. Вони заявили про відсутність інтересів, що суперечать цілям настанови.

Наведений нижче рецензент доказів заявив про інтереси, які, на його думку, не суперечать цілям настанови: Faiz Ahmad KHAN заявив про отримання від ВООЗ оплати за збір даних та проведення метааналізу коротших схем лікування МЛС-ТБ для настанови 2016 року (4080 канадських доларів) та про витрати на поїздку для подання цих результатів на засідання ГРН у 2015 році. Він також заявив про проведення оновлення того ж аналізу у 2016–2018 роках для настанови Американського торакального товариства (ATS), за що він не отримує жодної винагороди.

Настанова ВООЗ із лікування ізоніазид-стійкого туберкульозу, 2018

Відповідно до настанови ВООЗ з декларацій інтересів1 для експертів ВООЗ, випущених Управлінням ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики, членам Групи з розробки настанови (ГРН), Групи з рецензування доказів (ГЗР) та рецензентам доказових даних було запропоновано представити заявити про будь-які конфліктуючі інтереси (чи то академічні, фінансові чи інші), які могли б вважатися такими, що суперечать їхній ролі у розробці цієї настанови. З метою забезпечення нейтральності та незалежності експертів Керівний комітет ВООЗ з розробки настанови провів оцінку форм DoI, резюме, дослідницьких інтересів та видів діяльності. У випадках, коли були виявлені потенційні конфлікти, до Управління ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики зверталися за додатковими роз'ясненнями та рекомендаціями щодо того, як управляти конфліктуючими інтересами. Якщо будь-які заявлені інтереси вважалися суттєвими, особи не включалися до ГРН.

Членам ГЗР також було запропоновано заявити про інтереси, і вони також були оцінені щодо потенційного конфлікту. Згідно з правилами ВООЗ, цілі процесу розробки настанов та склад ГРН, включаючи біографії членів, були опубліковані за 4 тижні до засідання.

Це публічне повідомлення було зроблено для того, щоб дозволити громадськості надати коментарі, що стосуються будь-яких конфліктуючих інтересів, які могли залишитися непоміченими або не повідомленими під час попередніх оцінок.

Група з розробки настанови

Наведені нижче члени ГРН заявили про відсутність інтересів: Daniela CIRILLO, Kelly DOOLEY (співголова), Gustavo DO VALLE BASTOS, Raquel DUARTE, Christopher KUABAN, Rafael LANIADO-LABORIN, Gary MAARTENS, Andrei MARYANDYSHEV, Ignacio MONEDERO-RECUERO, Maria Imelda Josefa QUELAPIO, Wipa REECHAIPICHITKUL, Nancy SANTESSO (співголова), Welile SIKHONDZE та Armand VAN DEUN.

П'ять членів ГРН заявили про інтереси, які були визнані несуттєвими і такими, що не впливають на нейтральність процесу розробки настанови. Тому жодних обмежень на їхню участь не застосовувалося:

Farhana AMANULLAH: (1b) дитячий експерт для місії ВООЗ з моніторингу ТБ в Індонезії (винагорода 600 дол. США на день, 14–27 січня 2017 р.); (2a) дитячий експерт з ТБ для гранту Гарвардської медичної школи Global Health Delivery (20% еквівалента повної зайнятості [FTE]; червень 2016 р. – червень 2018 р.); (2b) дитячий експерт з ТБ для гранту Глобального фонду (20% FTE; червень 2016 р. – грудень 2017 р.).

Tsira CHAKHAIA: (1b) координатор досліджень для клінічного випробування NC-006 організації TB Alliance (*2016*); координатор проєкту із залучення спільноти для організації TB Alliance (нині); координатор досліджень для організації NiX-TB (з травня 2017 р.).

Philipp DU CROS: (2a) Член комітету з написання протоколу та керівного комітету клінічного випробування TB-PRACTECAL, отримав грант у розмірі 6,8 млн євро від голландської поштової лотереї для організації «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières), операційного центру в Амстердамі (нині діє).

Michael RICH: (1a) найнятий організацією Partners in Health для роботи над клінічною настановою щодо догляду та програмного ведення ЛС-ТБ; (1a) консультант ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ для національних програм боротьби з ТБ; (2a) проводить дослідження та розробляє схеми лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ) як одержувач гранту Unitaid на розширення нових ринків лікарських засобів для боротьби з ТБ [EndTB] (усі тривають під час розробки цієї настанови).

Rada SAVIC: (1b) Член групи засідання ВООЗ з профілів цільових схем (винагорода 2500 дол. США); рецензент гранту для європейських країн та країн, що розвиваються, партнерства з клінічних випробувань (винагорода 1000 дол. США); (2a) відповідальний дослідник або співвідповідальний дослідник дослідних грантів Національних інститутів охорони здоров'я США (NIH) та Фонду Гейтса щодо покращення варіантів лікування туберкульозу (всі на даний час активні).

Група зовнішнього рецензування

Наведені нижче члени ГЗР заявили про відсутність інтересів, пов'язаних із цілями цього засідання: Essam ELMOGHAZI, James JOHNSTON, Enos MASINI, Rohit SARIN, Kitty VAN WEEZENBEEK, Irina VASILYEVA та Piret VIIKLEPP.

Нижче згадані члени ГЗР заявили про інтереси, визнані несуттєвими для теми настанови. Деякі члени ГЗР брали участь у клінічних випробуваннях, не пов'язаних з лікуванням Нрез-ТБ, і тому на їхню участь як експертів-рецензентів не поширюються жодні обмеження.

Charles L. DALEY: (1b) Голова та член комітетів з моніторингу даних для досліджень деламаніду (45 000 дол. США, наданих компанією Otsuka Pharmaceutical протягом 8 років; продовжується); Голова комітету з моніторингу даних для досліджень клофазіміну (2500 дол. США, наданих компанією Novartis; завершено у 2016 році).

Ingrid OXLEY: (5b) на конференції Union 2015 року у Кейптауні в межах промокампаній організації TB Proof виступала за лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) серед медичних працівників. Вона є медичним працівником та перенесла два епізоди ТБ. Багато членів організації TB Proof, які є медичними працівниками, могли скористатися рекомендаціями ВООЗ щодо лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ), наведеними в Додатку 2, або отримати фінансування на лікування ЛТБІ. Декларації про конфлікт інтересів – 39 Це було метою поточної настанова.

Simon SCHAAF: (2a) дослідницька підтримка роботодавця для проведення фармакокінетичних (ФК) досліджень протитуберкульозних препаратів другого ряду в дітей від NIH та Otsuka Pharmaceutical (приблизно 5 мільйонів рандів на рік). Грант NIH припинився у 2015 році; грант Otsuka Pharmaceutical досі активний.

Helen STAGG: (1b) грант роботодавцю за консультаційну роботу з клінічних маршрутів лікування МЛС-ТБ у Східній Європі (Otsuka Pharmaceutical: 59 925 фунтів стерлінгів; 2013-2015); (2a) грант роботодавцю для дослідження гепатиту та латентної туберкульозної інфекції (HALT) (Департамент охорони здоров'я Великої Британії; Національний інститут досліджень у галузі охорони здоров'я, Велика Британія; 86 000 фунтів стерлінгів для дослідження HALT (*2014*); 315 265 фунтів стерлінгів на стипендію, заробітну плату, витрати на дослідження; 2015-2017); (2b) негрошова підтримка дослідження HALT (Sanofi надає безкоштовний рифапентин учасникам дослідження; 2014–2017); (6d) отримала міжнародну стипендію стажера (у розмірі 1000 дол. США) на конференції Американського торакального товариства (ATS) 2016 року, де вона представила результати огляду (*1*).

Carlos A. TORRES-DUQUE: (5a) та (5b) як член Національного консультативного комітету з туберкульозу (Міністерство охорони здоров'я Колумбії) бере участь у оновленні національної настанови з лікування туберкульозу. Його експертна думка заснована на доказових даних та місцевому/міжнародному досвіді і не приносить йому ніякого прибутку.

Рецензенти доказових даних

Незалежні експерти, які проводили систематичні огляди доказових даних для цього перегляду, заявили про відсутність інтересів, пов'язаних із темою цілей настанови.

Ця інформація включена до розділу «Декларація інтересів» у настанові ВООЗ з лікування ізоніазид-стійкого туберкульозу, сторінки IX–XI, доступні за адресою: https://iris.who.int/handle/10665/260494.

Настанова ВООЗ із лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю та рифампіцин-стійкого ТБ, 2020 рік

Відповідно до настанови ВООЗ з декларації інтересів для експертів ВООЗ, випущених Управлінням ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики, членам Групи з розробки настанови, Групи зовнішнього рецензування та рецензентам доказових даних було запропоновано подати заповнені форми Декларації інтересів ВООЗ (академічних, фінансових чи інших), які можуть вважатися такими, що суперечать їх ролі у розробці цієї настанови. З метою забезпечення нейтральності та незалежності експертів Керівний комітет ВООЗ з розробки настанови провів оцінку форм DOI, резюме, дослідницьких інтересів та видів діяльності. У випадках, коли були виявлені потенційні конфлікти, за додатковими роз'ясненнями та рекомендаціями щодо управління конфліктуючими інтересами зверталися до Управління ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики. Якщо будь-які заявлені інтереси вважалися суттєвими, особи не включалися до складу Групи з розробки настанови.

Відповідно до правил ВООЗ, цілі процесу розроблення настанов і склад Групи з розроблення настанов (GDG), зокрема біографічні довідки її членів, були оприлюднені до початку засідання (https://www.who. int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/drug-resistant-tb-gdg/en/). Це публічне повідомлення було зроблено для того, щоб дозволити громадськості надати коментарі, що стосуються будь-яких конфліктуючих інтересів, які могли залишитися непоміченими або не повідомленими під час попередніх оцінок.

Група з розробки настанови

Наведені нижче члени Групи з розробки настанови заявили про відсутність конфлікту інтересів: Holger Schünemann (Chair); Rafael Laniado-Laborin (співголова); Erlina Burhan; Fernanda Dockhorn Costa Johansen; Bernard Fourie; Elmira Gurbanova; Muhammad Amir Khan; Marian Loveday; Mahshid Nasehi; Ben Marais; Beatrice Mutayoba; Maria Rodríguez; Debrah Vambe; and Nguyen Viet Nhung. Один із членів Групи з розробки настанови надав додаткову інформацію, яка не вимагала подальших дій, оскільки це не призвело до конфлікту інтересів.

Ingrid Schoeman: Як людина, яка пережила ШЛС-ТБ, вона зіткнулася з побічними ефектами лікування протягом 2 років. Вона працює в TB Proof, правозахисній організації, яку часто запрошують на зустрічі ключових зацікавлених сторін, де вони діляться досвідом людей, які пережили ЛС-ТБ, та виступають за високоякісну допомогу при ТБ. Працює в TB Proof з 2017 року. Впевнена, що ефективніша доказова настанова з лікування ЛС-ТБ принесе користь її колегам, друзям та місцевим громадам.

Шість членів Групи з розробки настанови заявили про інтереси, які були визнані незначними і, як вважалося, не впливають на незалежність та неупередженість експертів у процесі розробки настанови. Тому жодних обмежень на їхню участь не застосовувалося:

Charles Daley: Участь у Комітеті з моніторингу даних (КМД) у дослідженнях деламаніду. Загалом отримав 5000 дол. США від компанії Otsuka Pharmaceutical за послуги, надані у 2016 році як голова Комітету. Участь у КМД в дослідженнях деламаніду за участі дітей (роль члена). Загалом отримав 4000 дол. США від Otsuka Pharmaceutical за поточні послуги як член Комітету.

Gerry Davies: Участь у консорціумі PreDiCT-TB, державно-приватному партнерстві, що фінансується Ініціативою Європейського союзу з інноваційних лікарських засобів та Європейською федерацією фармацевтичної промисловості та асоціацій (EFPIA). Роль академічного координатора (2012–2017 рр.) призвела до взаємодії з промисловими партнерами у доконкурентних царинах досліджень у галузі розробки протитуберкульозних препаратів. Усі ці заходи повністю фінансувалися за рахунок державного фінансування Європейського Союзу. Фінансової підтримки від EFPIA

не отримано. Поточний співавтор фармакокінетичних піддосліджень, похідних до дослідження STREAM Етап 1. Фінансова підтримка буде надана через дослідний інститут [Ліверпульський університет] для підтримки аналізу фармакокінетичних зразків та даних пізніше наприкінці 2019/початку 2020 року. Ця робота зосереджена на оцінці клофазіміну та фторхінолонів. Науковий співкерівник кандидата наук, який зараз бере участь у проведенні дослідженні TB-PRACTECAL (відповідальний дослідник) у Лондонській школі гігієни та тропічної медицини. Фінансову підтримку буде надано через науково-дослідний інститут [Ліверпульський університет] від організації «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières) для підтримки аналізу фармакокінетичних зразків на початку 2020 року. Ця робота включала бедаквілін, претоманід, клофазимін, лінезолід та моксифлоксацин.

Yuhong Liu: Програму впровадження та захисту нових лікарських засобів Китаю (NDIP) було підтримано Фондом Білла та Мелінди Гейтс (BMGF) та компанією Janssen Pharmaceutica. Бедаквілін був наданий компанією Janssen Pharmaceutica через глобальний проєкт пожертвувань (4000 пацієнтів). Компанії BMGF і Janssen Pharmaceutica також підтримують проєкти навчання лікарів, реалізації проєктної діяльності, контролю якості тощо. Загальна сума в 500 000 дол. США була надана BMGF на реалізацію проєкту, включаючи навчання, збір даних, керівництво проєктом у період з 2016 по 2020 рік. Фінансові інтереси (що випливають із джерела фінансування), які б безпосередньо вплинути чи створити видимість впливу професійне судження експерта, виявлено не було.

Iqbal Master: Негрошова підтримка, надана компанією Janssen Pharmaceutica для участі у Міжнародній конференції зі здоров'я легень 2016 року (2016 International Lung conference) у Ліверпулі. Оплачено лише перельоти та проживання. Жодних прямих чи непрямих платежів не проводилося. Як менеджер у відділенні лікування МЛС-ТБ, я є проміжною ланкою у впровадженні наукових досліджень, включаючи STREAM 1 та дослідження Nix-TB з 2013 року. Я не отримував грошової підтримки чи винагороди за участь у цих дослідженнях. Моя участь була виключно з альтруїстичного бажання сприяти дослідженням з метою покращення схем лікування та результатів у пацієнтів із МЛС-ТБ загалом. Як державний службовець, який працює у державній лікарні, брав участь у випровадженні бедаквіліну та деламаніду через програму клінічного доступу, запущену Національною програмою з боротьби з ТБ. Член провінційного та національного консультативного комітету з МЛС-ТБ ПАР, який дає рекомендації та консультує урядові установи щодо клінічного ведення.

Payam Nahid: Федеральний контракт CDC на підтримку відділів клінічних випробувань у Сан-Франциско та Ханої, В'єтнам, Центри США з контролю та профілактики захворювань, Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, Федеральний контракт CDC на підтримку відділів клінічних випробувань у Сан-Франциско та Ханої, В'єтнам. Бере участь як член Ради з моніторингу даних та безпеки (РМДБ) у клінічному випробуванні МЛС-ТБ TB-PRACTECAL. Всі матеріали, пов'язані з РМДБ, очевидно, є конфіденційними. Ведуться обговорення з організацією «Лікарі без кордонів» (MSF) про майбутню потенційну участь в'єтнамських відділів клінічних випробувань у Ханої та Хошимін у клінічних випробуваннях МЛС-ТБ EndTB. Жодних контрактів чи угод не пропонувалося, не підписувалося та не оформлялося. Якщо угоди будуть офіційно оформлені, очікується, що набір у випробування EndTB розпочнеться у 2020 році.

Carrie Tudor: Грант від фонду Eli Lilly Foundation – Партнерство Lilly MDR-TB Partnership для проєкту TB Project, керованого Міжнародною радою медсестер. Грант у розмірі близько 1 000 000 дол. США на 2013-2019 роки.

Нижченаведені члени Групи з розробки настанови заявили про інтереси, які були визнані суттєвими і які вимагають подальшого обговорення та оцінки Управлінням ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики для складання плану управління:

Susan Abdel-Rahman: (Значна) підтримка досліджень від Thrasher Foundation у розмірі 197 000 дол. США. Фінансування закінчилось 30 жовтня 2017 року. Дослідницький фонд Thrasher надає гранти на медичні дослідження за участі дітей. Нині Фонд підтримує понад 150 проєктів, включаючи, крім іншого, дослідження дитячої сліпоти, дефіциту поживних речовин, травм головного мозку, діабету, астми, раку, генетичних захворювань та ряду інфекцій, включаючи ВІЛ, малярію, туберкульоз, шистосомоз, цитомегаловірус та середній отит. Працевлаштування та консалтинг: Угода ВООЗ на виконання роботи щодо проведення зведеного огляду доклінічних та даних ЕВА щодо використання претоманіду. Фінансові інтереси (що випливають із підтримки досліджень), які могли б безпосередньо вплинути або могли б вплинути на професійну думку експерта, не було виявлено. Фінансова зацікавленість, що випливає з Угоди ВООЗ про виконання роботи, може бути сприйнята як така, що ставить під загрозу об'єктивність або незалежне

професійне судження експерта при виконанні обов'язків та відповідальності ГРН, що призвело до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, що обмежується схемою BPaL.

Daniela Cirillo: Дослідницький грант для вимірювання мінімальних інгібувальних концентрацій (МІК) для бедаквіліну. Робота спонсорувалась через лікарню Ospedale San Raffaele компанією Janssen Therapeutics. Сума гранту становила 50 000 дол. США у 2018 році. Дослідницький грант для вивчення розподілу МІК для нових протитуберкульозних препаратів. Робота спонсорувалась через лікарню Ospedale San Raffaele організацією TB Alliance. Сума гранту становила 30 000 дол. США у 2018 році. Оплата роботи щодо вивчення МІК для нових протитуберкульозних препаратів здійснювалася через Ospedale San Raffaele, а не безпосередньо фізичній особі. Хоча ці інтереси опосередковано пов'язані з темою поточної наради з розробки настанови (тобто діагностика), було виявлено значний конфлікт інтересів для участі у процесі прийняття рішень та голосуванні, пов'язаному з фінансуванням від TB Alliance, що призвело до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, обмеженого схемою BPaL.

Kelly Dooley: Участь у ролі відповідального дослідника у дослідженні «Оцінка претоманіду для туберкульозу (APT)», що вивчає претоманід для лікування чутливого ЬБ. Підтримка та фінансування від FDA. Пожертвування препаратів від TB Alliance (претоманід) та компанії Pfizer (рифабутин). Підтримка заробітної плати не передбачена. Участь як дослідник у дослідженнях, що спонсоруються NIH, FDA, CDC або Unitaid, що вивчають: використання рифапентину для лікування туберкульозної інфекції у вагітних жінок, дітей раннього віку, пацієнтів з коінфекцією ВІЛ; використання рифапентину для скорочення лікування у пацієнтів з ТБ легень (рифапентин надано компанією Sanofi); використання високодозного рифампіну та левофлоксацину для лікування туберкульозного менінгіту у дітей (профінансовано NIH); використання високодозного ізоніазиду для лікування ТБ з множинною лікарською стійкістю (профінансовано NIH, ACTG A5312); деламаніду для лікування МЛС-ТБ у дітей з ВІЛ-інфекцією (профінансовано NIH, IMPAACT 2005; пожертвування препаратів компанією Otsuka); бедаквіліну для лікування чутливого МЛС-ТБ та ВІЛ-інфекції (профінансовано NIH, IMPAACT 1108); меропенему/амоксициліну/клавуланової кислоти для лікування чутливого ТБ та МЛС-ТБ (профінансовано FDA). Підтримка заробітної плати не передбачена. Співголова протоколу, дослідження ACTG A5343, яке вивчає використання деламаніду та бедаквіліну серед пацієнтів з МЛС-ТБ. Пожертвування препаратів від компаній Otsuka, Janssen та ViiV Healthcare. Підтримка та фінансування цього дослідження надані Відділом СНІДу (DAIDS) Національного інституту охорони здоров'я; Підтримка заробітної плати не передбачена. Участь у дослідженні DELamanId BEdaquiline for ResistAnt TubErculosis (A53439) призвела до часткового виключення, обмеженого обговореннями та процесами голосування, пов'язаними з комбінованим використанням бедаквіліну та деламаніду.

Agnes Gebhard: Дослідницький грант, наданий KNCV TB Alliance для проведення ситуаційного аналізу в 3 країнах (Індонезія, Киргизстан, Нігерія) для розуміння поточної інфраструктури, ресурсів та практик лікування всіх форм ТБ, а також потенційних перешкод для інтеграції схем (BPaL, BPa). Дослідницький грант, наданий TB Alliance (305 000 дол. США – між 2018 та 2019 роками) для розробки дорожньої карти країни для впровадження нових схем. Як приклади було обрано чотири країни (Казахстан, Киргизстан, Узбекистан та Індонезія). Ці дорожні карти є гнучкими для використання з будь-якою новою схемою лікування (ЛС-) ТБ. Громадська підтримка схвалення претоманіду у поєднанні з бедаквіліном та лінезолідом, представлена до Консультативного комітету з антимікробних препаратів FDA у відповідь на запит про коментарі. Лист є суспільним надбанням (https://www.regulations.gov/docketBrowser?rpp=25&so=DESC&sb=comm entDueDate&po=0&dct=PS&D=FDA-2019-N-1317). Фінансовий інтерес (інституційний), що виник у результаті дослідницьких грантів, наданих TB Alliance, призвів до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, обмеженого схемою BPaL.

Alberto Piubello: Участь у спонсорованому ЄС дослідженні «Схема лікування протитуберкульозними препаратами для пацієнтів з ЛС-ТБ (STREAM), етап 2» призвела до часткового виключення з процесу прийняття рішення ній і голосування, обмеженому цілковито пероральною короткою схемою, що включає бедаквілін.

Alena Skrahina: Участь у ролі відповідального дослідника у клінічному дослідженні, проведеному в умовах реальної клінічної практики, ефективнішої короткої та менш токсичної схеми лікування МЛС-ТБ (TB-PRACTECAL) призвело до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, обмеженого схемою BPaL.

Andrew Vernon: Робота у Відділі ліквідації ТБ в CDC, яка включала співпрацю з NIH та Sanofi щодо проведення міжнародного дослідження фази 3 лікування ТБ з щоденним використанням рифапентину. Компанія Sanofi надала ліки для випробування та покрила витрати на ФК-аналіз. Загальний внесок у Фонд CDC становив ~3 млн дол. США (з 2007 по 2017 рр.). З цих фондів не було отримано жодних платежів.

Крім того, ці кошти становили лише невелику частину загальних витрат на випробування, переважна більшість яких була покрита CDC як спонсором випробування. Як дослідник та лікар ТБ в CDC Ендрю брав участь у зустрічах, як внутрішніх, так і зовнішніх, присвячених розробці настанови з лікування активної та латентної форм ТБ у Сполучених Штатах. Брав участь у CDC США як тимчасовий член із правом голосу у Засіданні Консультативного комітету з протимікробних препаратів FDA. Останній інтерес призвів до часткового виключення з процесу прийняття рішень та голосування, обмеженого схемою BPaL.

Група зовнішнього рецензування

Наведені нижче члени зовнішньої групи експертів заявили про відсутність конфлікту інтересів: Heather ALEXANDER, Sarabjit Singh CHADHA, Lisa CHEN, Edwin H HERRERA-FLORES, Anna Marie Celina GARFIN, Mathilde JACHYM, Giovanni Battista MIGLIORI, Thato MOSIDI, Welile SIKHONDZE, Bhabana SHRESTHA, Ivan SOLOVIC, Carlos TORRES, Zarir UDWADIA.

Наведений нижче член ГЗР заявив про інтереси, які, на думку експертів, не суперечать цілям настанови:

Amanullah FARHANA: Заявила, що вона працювала та виконувала консультативну роботу для ВООЗ та що її дослідницька діяльність фінансувалася ВООЗ та Глобальним фондом.

Guy MARKS: Є президентом Союзу (IUATLD), який реалізує проєкти та працює в галузі МЛС-ТБ. Він є дослідником у дослідженні VQUIN, ініційованому дослідником та фінансованому державою дослідженні профілактичної терапії для контактних осіб пацієнтів з МЛС-ТБ.

Andrei MARYANDYSHEV: Заявив, щоб брав участь у проведенні дослідженні щодо лікування МЛС/Риф-ТБ. Нові протитуберкульозні препарати було досліджено у клінічних випробуваннях у лікарні, де працює доктор Maryandyshev – Архангельський клінічний протитуберкульозний диспансер, Російська Федерація, де він був відповідальним дослідником. Він брав участь у клінічних випробуваннях нових протитуберкульозних препаратів: TMC207-TiDP13-C209 та TMC207TBC3001 фази II-III з 1.02.2012 по 3.10.2016; «Міжнародне, багатоцентрове, проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, контрольоване дослідження з оцінки ефективності та переносимості схеми хіміотерапії, що включає SQ 109, у хворих на туберкульоз легень з множинною лікарською стійкістю M. tuberculosis (фаза IIc-III) з 19.08.2014 по 13.07.2016; PBTZ169-A15-C2b-1 «Міжнародне багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження для оцінки ефективності, безпеки та фармакокінетики препарату PBTZ169 при застосуванні в комбінованій терапії пацієнтів з туберкульозом органів дихання з бактеріовиділенням та лікарською стійкістю, фаза IIb-III» з 13.12.2016 по 29.05.2017; Механізм «ліки зі співчуття» щодо препарату Деламанід (OPC-6768) для пацієнтів з ЛС-ТБ, 06.12.2016 його лікарня отримала препарат Деламанід для 5 пацієнтів від компанії Otsuka.

Lawrence MBUAGBAW: Надав біостатистичну консультацію для підтримки вимог FDA до звітності щодо використання бедаквіліну для компанії Janssen Pharmaceuticals, за що отримав оплату.

Anuj K BHATNAGAR: Є співвідповідальним дослідником дослідження STREAM 2 (відділ клінічних досліджень Медичної дослідницької ради, Лондон) для Інституту легеневої медицини та туберкульозу імені Раджана Бабу (RBIPMT), Делі, Індія. Випробування було розпочато в цьому дослідницькому центрі у березні 2019 року. Фінансовими аспектами дослідження займається компанія Vital Strategies як член IUATLD, яка займається ремонтом відділення, обладнанням, наймом персоналу, модернізацією лабораторного обладнання, доступом до всіх лабораторних тестів та підтримкою пацієнтів, включаючи грошову компенсацію. Гроші цього дослідження інституту не перераховувалися. Крім того, Національний інститут досліджень туберкульозу, Ченнаї (NIRT), організація Індійської ради медичних досліджень (ICMR), Міністерства охорони здоров'я та благополуччя сім'ї, Уряд Індії, ініціював дослідження фази 3 під назвою BEAT-TB, щоб вивчити ефективність та переносимість комбінації нових препаратів для скорочення лікування пре-ШЛС та ШЛС-ТБ у 5 центрах Індії. У центрі RBIPMT, де доктор Bhatnagar є відповідальним дослідником цього випробування, вони щойно здійснили візит відкриття дослідницького центру та набір персоналу.

Перший транш гранту на початок цього випробування NIRT Ченнаї був наданий на набір персоналу, обладнання, лабораторних реагентів та підтримки пацієнтів та постачальників ЛПН.

Рецензенти доказових даних:

Наступні експерти, які проводили докази для інформування про перегляд рекомендацій, заявили про наведені нижче інтереси, які не вимагають жодних дій, крім звітності з метою прозорості.

Amrita Daftary: Консалтинг Колумбійського університету (2016–2021) – це триваючі консультації для надання якісних знань для розробки та оцінки втручання щодо забезпечення прихильності у людей з XDRTB-ВІЛ в Квазулу-Натал, ПАР. Замовлено проведення якісного дослідження для поточного засідання ГРН. Грант, що фінансується IC-IMPACTS (2015-2018) – дослідження було проведено в Університеті Макгілла; це було втручання для залучення постачальників аптек у Патні, Індія, до скринінгу та направлення осіб із симптомами ТБ на рентгенографію органів грудної клітки та до лікаря для своєчасного виявлення ТБ. Грант, що фінансується BMGF (2017–2020), – це дослідження проводиться в Університеті Макгілла, де вона працювала до червня 2019 року; це спостережне дослідження з використанням стандартизованих пацієнтів для оцінки якості клінічної допомоги при діагностиці ТБ в Кейптауні та Дурбані, ПАР. Грант, що фінансується NIH (2018-2020) – дослідження базується в CAPRISA та Колумбійському університеті; це втручання зі зниження стигми ШЛС-ТБ та ВІЛ у пацієнтів з коінфекцією у Квазулу-Натал, ПАР.

David Dowdy: Дослідницький грант Фонду Білла та Мелінди Гейтс Грант установі (яка не належить мені) близько 300 000 дол. США, відсотки за поточний рік –близько 50 000 дол. США. Поїздки на зустрічі: Фонд Білла та Мелінди Гейтс сплатив мені поїздку для участі, близько 10 000 дол. США.

Gabriela Gomez: Консультант, який надає результати моделювання для інвестиційного обґрунтування універсальної схеми прийому протитуберкульозних препаратів. Пряме фінансування надано через BMGF на суму 40 000 дол. США. Фінансування завершено у 2018 році. Управління дослідним грантом LSHTM для економічної оцінки дослідження TB-PRACTECAL. Фінансування надано через MSF дослідницькому підрозділу. Близько 150 тисяч фунтів стерлінгів. Її участь припинилася у серпні 2019 року, хоча проєкт продовжується. Крім того, було надано другий грант від TB Alliance на проведення економічної оцінки схеми BPaL. Близько 60 тисяч фунтів стерлінгів. З 12 серпня 2019 року вона працює у компанії Sanofi Pasteur. Є керівником відділу з епідеміології та моделювання вакцин у Європі. Наскільки їй відомо, нині у комерційній розробці Sanofi Pasteur немає вакцини проти туберкульозу. Вона не представляла Sanofi Pasteur на цій зустрічі, а лише представила роботу, виконану в межах її попередньої посади доцента у LSHTM.

Richard Menzies: Замовляв огляди доказових даних ВООЗ (з 2016 року до теперішнього часу) для виявлення, оцінки та синтезу доказів для розробки настанови із лікування МЛС-ТБ.

Rada Savic: Вона отримала дослідницьке фінансування від NIH, Unitaid та BMGF. Дослідницьке фінансування її установи (UCSF), де є відповідальним дослідником. Вона працює в Науково-консультативному комітеті TB Alliance, але не отримує прибутку за цю роль. Є членом Основної наукової групи для мережі клінічних випробувань NIH (ACTG) та к консорціумів клінічних випробувань CDC (TBTC).

Настанови ВООЗ щодо ведення туберкульозу в дітей і підлітків, 2022 рік

Декларації про конфлікт інтересів та врегулювання конфліктів інтересів

Члени Групи з розроблення настанов (GDG) і Групи зовнішніх експертів (ERG) заповнили форму ВООЗ для декларування конфлікту інтересів. Усі декларації були розглянуті Керівною групою ВООЗ з розроблення настанов на предмет наявності фінансових або інших конфліктів інтересів, які могли б бути підставою для виключення з членства в GDG або відсторонення від участі в окремих обговореннях цієї групи. Заповнені форми було узагальнено та представлено всім членам GDG на першому засіданні. Тоді ж членам групи запропонували оновити свої декларації. Інтелектуальний конфлікт інтересів не вважався підставою для виключення з GDG, оскільки експертні знання з відповідної тематики були важливим критерієм відбору, а різноманітність і представництво в групі були достатніми для врівноваження інтелектуальних інтересів будь-якого окремого її члена. Провідні експерти, які здійснювали огляд доказових даних, також заповнили форму ВООЗ

для декларування конфлікту інтересів. Нижче наведено узагальнену інформацію про задекларовані конфлікти інтересів і вжиті заходи щодо їх врегулювання з розподілом за групами та окремими особами.

Згідно з правилами ВООЗ, цілі процесу розробки настанови та склад ГРН, включаючи біографії членів, були оприлюднені перед засіданням (https://www.who.int/ publications/m/item/public-notice-guideline-development-group-meeting-on-who-consolidated-guidelines-on-the-management-of-tuberculosis-in-children-and-adolescents-2021). Це публічне повідомлення було зроблено для того, щоб дозволити громадськості надати коментарі, що стосуються будь-яких конфліктуючих інтересів, які могли залишитися непоміченими або не повідомленими під час попередніх оцінок.

Група з розробки настанови

Такі члени Групи з розроблення настанов (GDG) заявили про відсутність конфліктів інтересів: Deepak Agarwal, Elie Akl (методолог GRADE / голова), Grace Bolie, Gunta Dravniece, Amir Khan, Betina Mendez Alcantara Gabardo, Margaret Nasil Kal, Susan Maloney, Sushant Mane, Imran Pambudi, Phan Huu Phuc, Sabira Tahseen.

П'ятеро членів GDG задекларували інтереси, які було визнано несуттєвими та такими, що, як вважалося, не впливатимуть на незалежність і неупередженість експертів у процесі розроблення настанов.

Тому жодних обмежень на їхню участь не застосовувалося:

Connie Erkens: у 2018 році отримала від компанії Qiagen підтримку в негрошовій формі, а саме безоплатно надані набори QuantiFERON-TB Gold Plus вартістю 24 000 євро для проведення трьох пілотних досліджень у межах проєкту TB Endpoint. Ці дослідження були спрямовані на оптимізацію скринінгу на туберкульозну інфекцію та надання профілактичного лікування туберкульозу (ПЛТ) представникам груп мігрантів із високим ризиком інфікування. Компанія Qiagen ознайомилася з остаточним рукописом публікації за результатами пілотних досліджень, проте не брала участі в розробленні дизайну досліджень, їх проведенні, аналізі та представленні результатів, а також у прийнятті рішення про їх опублікування.

Patrik Hummel: у період із листопада 2020 року до березня 2021 року отримав винагороду в розмірі 24 800 доларів США за надання консультаційних послуг із підтримки Робочої групи ВООЗ з питань етики та COVID-19, а також Робочої групи ACT-A з питань етики та управління. Доктор Hummel виконував цю роботу на підставі контракту з Підрозділом ВООЗ з питань етики та управління у сфері охорони здоров'я.

Lindsay McKenna: була співкерівницею напряму з питань туберкульозу в організації Treatment Action Group (TAG), яка у 2018–2019 роках виступала субпідрядником у межах проєкту Catalyzing Pediatric TB Innovations (CaP-TB) Фонду боротьби зі СНІДом імені Елізабет Глейзер у дітей (EGPAF), що фінансувався Unitaid. Частина отриманого фінансування спрямовувалася на покриття частини заробітної плати пані McKenna в TAG. Участь TAG у проєкті CaP-TB обмежувалася залученням громадськості та адвокаційною діяльністю. У перший рік проєкту ця діяльність здійснювалася переважно на глобальному рівні в межах підготовки до Наради високого рівня (HLM) Генеральної Асамблеї Організації Об'єднаних Націй (ГА ООН) з питань туберкульозу. У другий рік проєкту основну увагу приділяли навчанню організацій громадянського суспільства з питань туберкульозу в дітей. У межах проєкту TAG переважно розробляла матеріали для глобальної адвокаційної діяльності, зокрема звіти про розроблення нових препаратів для лікування туберкульозу в дітей, розділ про туберкульоз у дітей у щорічних звітах про відстеження ресурсів, спрямованих на дослідження та розробки у сфері туберкульозу, а також документи з визначення пріоритетів досліджень туберкульозу в дітей. Крім того, TAG зміцнювала спроможність мереж організацій громадянського суспільства та громадських організацій відстоювати потреби дітей і сімей, яких торкнувся туберкульоз. TAG безпосередньо не брала участі в жодних дослідженнях або інших заходах, які EGPAF проводила на рівні дослідницьких центрів чи громад. Хоча в межах проєкту CaP-TB отримують дані для відповідей на питання 6a і 6b за форматом PICO, участь TAG у цьому проєкті була дуже обмеженою та зосереджувалася на залученні громадськості й навчанні з питань туберкульозу в дітей. Вона не була пов'язана з дослідженнями та іншими заходами, які EGPAF проводила в межах проєкту. Тому було вирішено, що задекларований інтерес не створює конфлікту інтересів щодо роботи, яку виконує Група з розроблення настанов (ГРН).

Moorine Sekkade: як національна координаторка заходів із протидії туберкульозу в дітей і підлітків в Уганді, представляла Національну програму Уганди з боротьби з туберкульозом і проказою в межах проєкту «Децентралізація послуг із діагностики та лікування туберкульозу й залучення громад для зміни життя дітей із туберкульозом» (DETECT child TB), що реалізовувався в Уганді. За цю роботу вона не отримувала винагороди, за винятком добових на проживання та інших витрат під час відряджень у межах країни. Хоча дані проєкту DETECT child TB були використані для підготовки відповіді на питання 6a за форматом PICO, участь докторки Sekkade у цьому проєкті була обмеженою та здійснювалася в межах її посадових обов'язків у Національній програмі боротьби з туберкульозом і проказою (NTLP),

оскільки полягала переважно в проведенні навчання. Тому було вирішено, що задекларований інтерес не створює конфлікту інтересів щодо роботи, яку виконує Група з розроблення настанов (ГРН).

Kathryn Snow: наразі надає консультаційні послуги Департаменту охорони здоров'я державної служби штату Вікторія (67 000 австралійських доларів на рік). У 2016–2019 роках (до завершення дії контракту) отримувала винагороду за консультаційні послуги для Глобальної програми ВООЗ з боротьби з туберкульозом (40 000 австралійських доларів) з питань епідеміології туберкульозу в підлітків та епіднагляду за туберкульозом. У 2019 році (до завершення дії контракту) отримувала винагороду за дослідження туберкульозу в підлітків, зокрема з питань епідеміології та якості медичної допомоги, від Мельбурнського університету та Дослідницького інституту дитячого здоров'я Мердока (60 000 австралійських доларів).

Наведені нижче члени ГРН задекларували інтереси, які було визнано суттєвими та такими, що потребують подальшого обговорення й оцінювання з боку Управління ВООЗ з питань дотримання вимог, управління ризиками та етики для визначення заходів із врегулювання конфлікту інтересів.

Susan Abdel-Rahman: у 2019 році була технічною радницею ВООЗ з питань лікування лікарсько-стійкого туберкульозу (11 000 доларів США). Вона також виконувала функції технічної радниці Глобальної програми ВООЗ з боротьби з туберкульозом: до засідання ГРН у червні 2021 року переглядала дані щодо фармакокінетики та переносимості бедаквіліну й деламаніду в дітей, надані ВООЗ компаніями Janssen Pharmaceutica та Otsuka, а також незалежними дослідниками. Ці дані мали стати підґрунтям для обговорення й ухвалення рішень щодо питань 4a і 4b за форматом PICO. Контракт діяв із квітня до кінця червня 2021 року; сума винагороди становила 5 000 доларів США. Було виявлено суттєвий конкуруючий інтерес, у зв'язку з чим її усунули від обговорення, ухвалення рішень і голосування щодо питань 4a і 4b за форматом PICO. Водночас під час засідання ГРН їй дозволили відповідати на конкретні запитання щодо проведеного нею аналізу, якщо такі запитання виникали.

Shakil Ahmed: брав участь у дослідницькому проєкті з оцінювання діагностичної ефективності тесту Xpert Ultra із використанням зразків калу для діагностики туберкульозу легень у дітей. У дослідженні брали участь діти та молодші підлітки віком до 15 років із підозрою на туберкульоз легень, яких госпіталізували до чотирьох лікарень третинного рівня медичної допомоги в Дакці, Бангладеш, у період із січня 2018 року до квітня 2019 року. Результати цього проєкту було опубліковано в рецензованому науковому журналі, а доктор Ahmed був співавтором публікації: Kabir S, Rahman SMM, Ahmed S, et al. Дослідження мокротиння за допомогою тесту Xpert Ultra для діагностики туберкульозу легень у дітей. Clin Infect Dis. 18 травня 2020 р.:ciaa583). Було виявлено суттєвий конкуруючий інтерес, оскільки згадане дослідження є одним із дев'яти досліджень, включених до систематичного огляду для підготовки відповіді на питання 2b за форматом PICO. У зв'язку з цим доктора Ahmed усунули від обговорення, ухвалення рішень і голосування щодо питання 2b за форматом PICO.

Valentina Aksenova: брала участь як головна дослідниця в дослідженні компанії Janssen TMC207-C211 – відкритому багатоцентровому неконтрольованому дослідженні II фази, метою якого було оцінити фармакокінетику, безпеку, переносимість і протимікобактеріальну активність препарату TMC207 (бедаквілін) у разі його застосування в комбінації з базовою схемою лікування лікарськими засобами для лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ) у дітей і підлітків віком
від 5 до менш ніж 18 років. За цю роботу докторка Aksenova отримала 161 450 рублів у 2016–2017 роках (що за поточним обмінним курсом відповідає 1 797,30 євро) та 441 924,5 рубля. Сума в євро, еквівалентна другій виплаті, у наданому англійському тексті відсутня, оскільки фрагмент джерела пошкоджено.
Було виявлено суттєвий конкуруючий інтерес, оскільки дані дослідження Janssen C211 були використані під час обговорення й ухвалення рішень щодо питання 4a за форматом PICO. У зв'язку з цим докторку Aksenova усунули від обговорення, ухвалення рішень і голосування щодо питання 4a за форматом PICO.

Farhana Amanullah (голова з питань змісту): до 2020 року працювала в лікарні Indus Hospital у Карачі, Пакистан, на умовах 10 % повної зайнятості, надаючи підтримку ініціативі «Міста з нульовим рівнем захворюваності на туберкульоз» як клінічна експертка з питань туберкульозу в дітей. Її заробітну плату фінансували коштом гранту Глобального фонду на боротьбу з туберкульозом. У 2019 році докторка Amanullah виконувала функції технічної експертки ВООЗ під час оцінювання програми та отримувала винагороду в розмірі 50 доларів США на день за двотижневе відрядження. У 2019 році ВООЗ і Партнерство «Зупинити туберкульоз» оплатили докторці Amanullah авіапереліт і добові для участі в засіданні правління Партнерства «Зупинити туберкульоз». Дані лікарні Indus Hospital увійшли до об'єднаної когорти індивідуальних даних пацієнтів (IPD), використаної для ухвалення рішень щодо питання 2a за форматом PICO, яке стосувалося алгоритмів прийняття рішень щодо лікування. Дані лікарні Indus Hospital також увійшли до систематичного огляду, використаного для ухвалення рішень щодо питання 6a за форматом PICO, яке стосувалося децентралізованого надання послуг із діагностики та лікування туберкульозу. Ці дослідження проводилися під її безпосереднім керівництвом. Одне з них завершилося у 2012 році, а інше – у 2017 році. Роботу над дослідженням, завершеним у 2017 році, оплачували коштом гранту TB REACH 4 у розмірі, еквівалентному 15 % повної зайнятості. Команда докторки Amanullah також надала дані до масиву індивідуальних даних пацієнтів (IPD),

релевантні для питання 4 за форматом PICO, однак ці дані не використовуються для підготовки відповідей на питання 4a і 4b за форматом PICO. Було виявлено суттєвий конкуруючий інтерес, оскільки дослідницька група докторки Amanullah надала дані для питань 2a і 6a за форматом PICO. У зв'язку з цим її усунули від обговорення, ухвалення рішень і голосування щодо цих двох питань за форматом PICO. Докторка Amanullah є головою з питань змісту засідання ГРН. Однак, з огляду на виявлені суттєві конкуруючі інтереси щодо питань 2a і 6a за форматом PICO, засідання з обговорення питання 2a вела професорка Graham (голова з питань змісту), а засідання з обговорення питання 6a – докторка Kredo (методологиня GRADE).

Chishala Chabala: брав участь як головний дослідник від країни в рандомізованому контрольованому дослідженні SHINE [ISRCTN63579542], у якому оцінювали можливість скорочення тривалості лікування дітей із туберкульозом із мінімальними проявами. Він забезпечував проведення дослідження в Замбії та наразі бере участь у підготовці публікацій і аналітичних матеріалів для формування політики, а також у поширенні результатів дослідження. Обсяг фінансування, отриманого від Підрозділу клінічних випробувань Ради з медичних досліджень Університетського коледжу Лондона на проведення дослідження SHINE у Замбії, становив 576 000 фунтів стерлінгів. . Проєкт завершено (https://www.isrctn.com/ISRCTN63579542). Доктор Chabala також зазначив, що бере участь як один із головних дослідників у дослідницькому проєкті TB SPEED, який фінансується Unitaid [https://www.tb-speed.com/], та забезпечує його реалізацію в Замбії. Мета цього дослідження – оцінити можливість систематичного використання тесту Xpert Ultra для діагностики туберкульозу в дітей із тяжкою пневмонією, тяжким гострим недоїданням і ВІЛ-інфекцією із застосуванням зразків калу та назофарингеальних аспіратів. Обсяг фінансування, отриманого від Unitaid на реалізацію проєкту TB SPEED у Замбії, який наразі триває, становить 750 000 доларів США. Проєкт TB SPEED реалізується в шести країнах Африки та одній країні Азії. Університет Бордо координував обмін даними для підготовки відповіді на питання 2b за форматом PICO. Доктор Chabala також бере участь у дослідженні SURE (скорочене інтенсивне лікування дітей із туберкульозним менінгітом; https://www.isrctn.com/ISRCTN40829906). Обсяг фінансування, отриманого на проведення дослідження SURE у Замбії, яке наразі триває, становить 250 000 фунтів стерлінгів. Крім того, доктор Chabala бере участь у дослідженні EMPIRICAL (емпіричне лікування цитомегаловірусної інфекції та туберкульозу в дітей грудного віку з ВІЛ-інфекцією та тяжкою пневмонією; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03915366), яке фінансується Партнерством між Європою та країнами, що розвиваються, у сфері клінічних випробувань (EDCTP). Обсяг фінансування становить 1 200 200 доларів США. Цей проєкт триває. Із чотирьох задекларованих дослідницьких грантів два стосуються питань за форматом PICO, які обговорювалися під час цього засідання ГРН. Доктор Chabala є головним дослідником від країни в дослідженні SHINE, яке розглядали в межах питання 3 за форматом PICO. Під час засідання ГРН він також представив дані щодо фармакокінетики, отримані в дослідженні SHINE, для розгляду в межах питання 3 за форматом PICO. Крім того, об'єднана когорта, використана для систематичного огляду в межах питання 2b за форматом PICO, містить дані проєкту TB SPEED, у якому доктор Chabala є одним із головних дослідників. Таким чином, було виявлено суттєві конкуруючі інтереси, у зв'язку з чим доктора Chabala усунули від обговорення, ухвалення рішень і голосування щодо питань 2b і 3 за форматом PICO.

Steve Graham (голова з питань змісту): задекларував підтримку досліджень і участь у кількох дослідженнях, зокрема співпрацю в межах дослідження SHINE (за підтримки Ради з медичних досліджень Великої Британії (MRC) і Wellcome Trust), яка завершилася у 2020 році; співпрацю в межах дослідження RaPaed (за підтримки Партнерства між Європою та країнами, що розвиваються, у сфері клінічних випробувань (EDCTP)); співпрацю в межах дослідження TB CONTACT Фонду боротьби зі СНІДом імені Елізабет Глейзер у дітей (EGPAF) та головування в Науково-консультативній раді проєкту TB SPEED (обидва проєкти фінансувалися Unitaid); участь як співдослідника в дослідженні VQUIN (за підтримки Національної ради з медичних досліджень та охорони здоров'я Австралії (NHMRC)); головування в Керівному комітеті дослідження TB CHAMP (за підтримки Ради з медичних досліджень Великої Британії); підготовку у 2015 році як провідного автора статті про клінічні визначення випадків для класифікації внутрішньогрудного туберкульозу (за підтримки Національних інститутів здоров'я США (NIH)); участь як співголовного дослідника в проєкті DETECT TB, результати якого опубліковано в журналі International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (IJTLD) у 2018 році (за підтримки Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (The Union), Уганда; участь у проєкті завершилася у 2017 році). Як було додатково уточнено під час подальшого листування з професором Graham, за жоден із зазначених видів діяльності він не отримував винагороди. Професор Graham також є колишнім головою та постійним членом Робочої групи ВООЗ з питань туберкульозу в дітей і підлітків. Було виявлено суттєві конкуруючі інтереси, оскільки професор Graham співпрацював у межах дослідження SHINE та був співголовним дослідником дослідження DETECT TB, дані яких були використані для підготовки відповідей на питання 3 і 6a за форматом PICO відповідно. У зв'язку з цим його усунули від обговорення, ухвалення рішень і голосування щодо питань 3 і 6a за форматом PICO. Він також очолює Науково-консультативну раду проєкту TB SPEED, дані якого були використані для підготовки відповіді на питання 2b за форматом PICO. Однак професор Graham особисто не брав участі в передаванні цих даних, оскільки їх передала центральна дослідницька група. Тому ця обставина не стала підставою для усунення його від обговорення та ухвалення рішень щодо питання 2b за форматом PICO.

Tamara Kredo (методологиня GRADE): співпрацює в межах дослідницького проєкту «Кращі докази та лікарські форми для вдосконалення лікування МЛС-ТБ у дітей – Benefit Kids»,

що фінансується Unitaid. Вона бере участь у підготовці систематичних оглядів щодо МЛС-ТБ у дітей, зокрема клінічних і фармакокінетичних оглядів. Це трирічний проєкт (2019–2022), який фінансувався Unitaid (321 000 південноафриканських рандів, приблизно 20 000 доларів США, на оплату роботи асистентів-дослідників). Unitaid надає фінансування Стелленбоському університету, який уклав субпідрядну угоду з Кокранівським центром Південної Африки при Південноафриканській раді з медичних досліджень. Докторка Kredo працює в Дослідницькому підрозділі Кокранівського центру Південної Африки при Південноафриканській раді з медичних досліджень. Раніше Стелленбоський університет і Кокранівський центр Південної Африки спільно підготували систематичний огляд лікування МЛС-ТБ у дітей (Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredo T, Seddon JA, et al. Лікування та результати лікування дітей із мультирезистентним туберкульозом: систематичний огляд і метааналіз індивідуальних даних пацієнтів. PLoS Med. 2018;15(7):e1002591). У 2019 році дослідницька група Стелленбоського університету планувала оновити цей огляд і провести огляд фармакокінетичних даних для тієї самої популяції. У межах нового механізму фінансування Unitaid Кокранівський центр Південної Африки долучився до проєкту як партнер, щоб за потреби забезпечити залучення асистентів-дослідників для завершення огляду. Проєкт Unitaid під керівництвом професорки Hesseling і докторки Garcia-Prats реалізовувався з 1 жовтня 2019 року до 30 вересня 2022 року. Було виявлено суттєві конкуруючі інтереси, оскільки аналіз індивідуальних даних пацієнтів (IPD), проведений дослідницькою групою проєкту Benefit Kids, що фінансувався Unitaid, був використаний для ухвалення рішень щодо питань 4b і 4a за форматом PICO. У зв'язку з цим докторка Kredo не брала участі в обговоренні, ухваленні рішень і голосуванні щодо питань 4a і 4b за форматом PICO. Докторка Kredo також не головувала на засіданні ГРН, присвяченому питанню 4 за форматом PICO. Це засідання вів професор Akl, який не мав конкуруючих інтересів щодо цього питання.

Anna Mandalakas: отримала 2 000 доларів США від WebMD (американської корпорації, відомої насамперед як онлайн-видавець новин та інформаційних матеріалів про здоров'я і благополуччя людей) для підтримки розроблення навчального заходу в межах програми безперервної медичної освіти (CME) на платформі Medscape, присвяченого туберкульозній інфекції в дітей. Договір завершився у 2020 році. У 2020 році докторка Mandalakas отримала 5 000 доларів США від Oxford Immunotec за проведення лекції в межах сателітного симпозіуму з питань туберкульозної інфекції в дітей, організованого під час конференції ID Week 2020. Симпозіум фінансувала компанія Oxford Immunotec, яка не впливала на зміст лекції. Докторка Mandalakas входить до складу ради з моніторингу безпеки даних дослідження TMC207-C211, спонсорованого компанією Janssen Pharmaceutical N.V., у якому оцінюють застосування бедаквіліну в дітей. Контракт укладено на чотири роки; він наразі діє, а його загальна вартість становить 5 750 доларів США. Було виявлено суттєвий конкуруючий інтерес, оскільки дані дослідження TMC207-C211, підтриманого компанією Janssen, були передані ВООЗ для підготовки до обговорення й ухвалення рішень щодо питання 4a за форматом PICO. У зв'язку з цим професорка Mandalakas не брала участі в обговоренні, ухваленні рішень і голосуванні щодо питання 4a за форматом PICO.

Група зовнішнього рецензування

Такі члени Групи з розроблення настанов (ERG) заявили про відсутність конфліктів інтересів: Anthony Enimil, Catherine Hewison, Kobto Ghislain Koura, Celia Martinez, Ya Diul Mukadi, Rahab Mwaniki, Elisabeth Obimbo, Peter Owiti, Ramatoulaye Sall, Rina Triasih, Nyan Win Phyo, Eric Wobudeya.

Наведені нижче члени ГЗР заявили про інтереси, які, на їхню думку, не суперечать цілям настанови:

Martina Casenghi: є технічною директоркою проєкту CaP TB, що фінансується Unitaid. Її заробітну плату покривають коштом гранту Unitaid, наданого організації EGPAF.

Malgorzata Grzemska: працювала в Глобальній програмі ВООЗ з боротьби з туберкульозом до 30 березня 2020 року на посаді керівниці підрозділу й отримувала заробітну плату відповідно до тарифної сітки ВООЗ. Вона безпосередньо брала участь у розробленні політики, зокрема політики щодо ведення випадків туберкульозу в дітей і підлітків.

Devan Jaganath: є доцентом кафедри педіатрії Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (США) та отримав дослідницькі гранти від Національних інститутів здоров'я США (NIH) на загальну суму 195 000 доларів США. Додаткову інформацію було зібрано шляхом листування електронною поштою, під час якого доктор Jaganath надав докладніші відомості про свою роботу над біомаркерами в дітей https://reporter.nih.gov/search/9Qe_V38A5kCSrV_v_zY8Ew/projectdetails/10248492) і повідомив про грант у розмірі 201 000 доларів США на дослідження протеомних біосигнатур організму хазяїна для діагностики туберкульозу легень у дітей на основі аналізу сечі; завершення дослідження заплановано на серпень 2022 року.

Marc Nicol: працює в Кейптаунському університеті, який отримував фінансування від Wellcome Trust, EDCTP, NIH, а також Фонду Білла і Мелінди Гейтс. Це фінансування забезпечує підтримку роботи доктора Nicol із проведення досліджень низки нових методів діагностики туберкульозу в дітей, зокрема Xpert, LAM, RNAseq та інших. Загальний обсяг фінансування становить приблизно 5 мільйонів доларів США протягом 15 років. Єдиним активним дослідницьким грантом є грант від NIH. Дію інших грантів було припинено протягом останніх п'яти років.

Рецензенти доказових даних

Такі експерти, які проводили огляд доказових даних для підготовки до перегляду рекомендацій, заявили про відсутність конфлікту інтересів: Andrea Benedetti, Delia Boccia, Maryline Bonnet, Silvia Chiang, Vivian Cox, Angela Crook, Manuela De Allegri, Mary Gaeddert, Maria Garcia-Cremades Mira, Ken Gunasekera, Yael Hirsch-Moverman, Graeme Hoddinott, Hamidah Hussain, Manon Lounnas, Nyashadzaishe Mafirakureva, Nancy Medley, Patricia Moscibrodzki, Pamela Nabeta, Tara Ness, How Thi Nguyen, Sandy Oliver, Kendra Radtke, Paul Revill, Morten Ruhwald, Nicole Salazar-Austin, James Seddon, Giorgia Sulis, Yemisi Takwoingi, Gamuchirai Tavaziva, Anna Turkova, Susan van Wyk, Bryan Vonasek.

Експерти, які проводили огляди доказових даних для підготовки до перегляду рекомендацій, повідомили про потенційні конфлікти інтересів, наведені нижче. Ці конфлікти не потребували жодних дій, окрім розкриття інформації з метою забезпечення прозорості.

Susan Abdel-Rahman*: див. вище.*

Salla Atkins: Докторка Atkins отримувала гранти від Шведської наукової ради (Vetenskapsrådet) на дослідження соціально-економічного впливу туберкульозу як головна дослідниця (приблизно 500 000 євро на чотири роки; трудові відносини тривають).

Martina Casenghi: *див. вище.*

Chishala Chabala: *див. вище.*

Claudia Denkinger: працювала в FIND із лютого 2014 року до 2019 року, а також повідомила про чинну угоду про співпрацю з FIND щодо підтримки аналізу, оцінювання економічної ефективності та моделювання, важливих для формування політики; окремого фінансування конкретних проєктів не передбачено.

Pete Dodd: працює в Університеті Шеффілда, а його кафедра отримувала дослідницьке фінансування від Unitaid для проведення моделювання в межах проєктів CaP TB і TB Speed (як субпідрядник у статусі технічного партнера). Загальний обсяг фінансування становить 390 000 фунтів стерлінгів; ці кошти забезпечують фінансування заробітної плати дослідників, залучених до роботи в період із січня 2018 року до вересня 2022 року.

Anthony Garcia-Prats: отримував грантове фінансування від Otsuka Pharmaceuticals (через Університет Стелленбоша) для впровадження клінічних досліджень деламаніду в дітей, у яких доктор Garcia-Prats був головним дослідником у дослідницькому центрі. (Вартість відповідала справедливій ринковій вартості. Договір завершився у 2020 році.) Доктор Garcia-Prats також отримував грантове фінансування від Novartis (через Університет Стелленбоша) для впровадження клінічного дослідження клофазиміну в дітей; доктор Garcia-Prats є співголовою розроблення протоколу цього дослідження, однак не отримує фінансової підтримки за участь у ньому (дослідження триває). Університет Стелленбоша та Університет Вісконсину, де працює доктор Garcia-Prats, отримують дослідницьке фінансування від NIH для проведення клінічних досліджень за участю дітей, присвячених бедаквіліну, деламаніду та іншим протитуберкульозним препаратам другого ряду. (Вартість відповідала справедливій ринковій вартості. Фінансування триває.) Університет Стелленбоша та Університет Вісконсину також отримують грантове фінансування від Unitaid для проведення клінічних досліджень за участю дітей, зокрема досліджень деламаніду та інших протитуберкульозних препаратів другого ряду. (Вартість відповідала справедливій ринковій вартості. Фінансування триває.) Синтез доказових даних, представлений доктором Garcia-Prats на засіданні Групи з розроблення настанов (ГРН), фінансується Unitaid через грант, наданий Університету Стелленбоша в межах проєкту BENEFIT Kids (із жовтня 2019 року до вересня 2022 року).

Diana Gibb: отримувала пожертвування досліджуваних лікарських засобів від ViiV Healthcare, Janssen, Mylan і Cipla Pharmaceuticals (співпраця триває до завершення відповідних клінічних досліджень). Докторка Gibb також отримувала дослідницькі гранти

від ViiV Healthcare UK Limited через Фонд PENTA, Janssen, Партнерства з проведення клінічних досліджень між Європою та країнами, що розвиваються (EDCTP), Департаменту міжнародного розвитку Великої Британії (DFID), Wellcome Trust, Ради з медичних досліджень Великої Британії та Національного інституту досліджень у сфері охорони здоров'я Великої Британії. Загальна сума отриманого фінансування становить 50,2 мільйона фунтів стерлінгів (фінансування триватиме до завершення клінічних досліджень).

Anneke Hesseling: працює в Університеті Стелленбоша, який отримує 2 мільйони доларів США на рік для проведення кількох дослідницьких проєктів, ініційованих дослідниками, зокрема за участю мережі IMPAACT Національних інститутів здоров'я США (NIH), Консорціуму з випробувань протитуберкульозних препаратів (TBTC), Unitaid, BMRC/Wellcome Trust і Ради з медичних досліджень Південної Африки (MRC), для проведення терапевтичних досліджень і досліджень діагностичних методів у сфері дитячого туберкульозу.

Hayley Jones: отримує фінансування в розмірі 17 203,95 фунта стерлінгів (кошти виплачуються Університету Брістоля; джерело фінансування – UCL).

Alexander Kay: отримує від Cepheid тестові витратні матеріали (картриджі) для Baylor Children's Foundation-Eswatini за зниженою ціною (орієнтовна вартість картриджів для проведення тестів становить 2 000 доларів США) у межах чинної угоди про співпрацю.

Faiz Ahmad Khan: він і його команда уклали з ВООЗ договір у межах угоди APW (вартість – 30 818 канадських доларів) для проведення огляду доказових даних щодо питання 5 за форматом PICO (лікування туберкульозного менінгіту в дітей) у межах засідання Групи з розроблення настанов (ГРН) з питань туберкульозу в дітей і підлітків.

Olivier Marcy: працює в Університеті Бордо, який отримує підтримку досліджень дитячого туберкульозу в межах гранту Unitaid (14,6 мільйона доларів США на 2017–2022 роки). Університет Бордо та його партнери по консорціуму також отримують фінансову підтримку досліджень дитячого туберкульозу в межах гранту «Французька ініціатива 5 %» (1,5 мільйона євро) на період 2017–2021 років. Університет Бордо та його партнери також отримують фінансову підтримку дослідження ANRS з питань дитячого туберкульозу (160 000 євро) – дворічного проєкту, реалізацію якого заплановано на 2021–2023 роки.

Rada Savic: отримує дослідницьке фінансування від NIH, Unitaid і Фонду Білла і Мелінди Гейтс (BMGF) через Каліфорнійський університет у Сан-Франциско (UCSF), де працює головною дослідницею кількох дослідницьких проєктів. Вона входить до складу Науково-консультативного комітету TB Alliance і не отримує винагороди за цю діяльність. Вона також є членкинею Основної наукової групи мережі клінічних досліджень NIH (ACTG) і співголовою дослідження 35 консорціуму клінічних досліджень Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC) (TBTC); за виконання цих обов'язків вона не отримує винагороди.

Karen Steingart: повідомила про кілька чинних або завершених договорів про надання консультаційних послуг, зокрема: (i) чинний договір із ВООЗ на проведення систематичних оглядів щодо застосування тесту Xpert MTB/RIF Ultra для дослідження певних типів біологічних зразків у дітей з метою діагностики активного туберкульозу легень і резистентності до рифампіцину в дітей віком до 10 років, а також щодо підходів до скринінгу на туберкульоз у дітей віком до 10 років. Отримана сума: 17 500 доларів США (з яких 14 000 доларів США було передано іншим членам групи з проведення огляду). (ii) чинний договір про надання консультаційних послуг у межах ініціативи Research, Evidence and Development Initiative (READ-It), Кокранівської групи з інфекційних захворювань при Ліверпульській школі тропічної медицини. Роль: наставництво та технічна підтримка під час підготовки Кокранівських оглядів. За період 2019–2020 років отримано 11 200 доларів США; у 2021 році передбачено виплату ще 9 600 доларів США. (iii) договір із ВООЗ (2020 рік, завершений) на проведення систематичних оглядів для засідання Групи з розроблення настанов (ГРН) щодо тестів ампліфікації нуклеїнових кислот для виявлення туберкульозу та лікарсько-стійкого туберкульозу, а саме тестів ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності для виявлення резистентності до ізоніазиду (INH), фторхінолонів (FQ), етіонаміду (ETO) та амікацину (AMK), а також щодо поглядів користувачів на тести ампліфікації нуклеїнових кислот низької складності. Отримана сума: 24 500 доларів США (з яких 13 000 доларів США було передано іншим членам групи з проведення огляду). (iv) договір із ВООЗ (2020 рік, завершений) на проведення систематичного огляду скринінгових тестів для виявлення активного туберкульозу легень і резистентності до рифампіцину в дітей. Отримана сума: 8 250 доларів США. (v) договір із ВООЗ (2019 рік, завершений) на проведення систематичного огляду тесту на ліпоарабіноманан у сечі методом імунохроматографічного аналізу з латеральним потоком для виявлення активного туберкульозу в людей, які живуть із ВІЛ. Отримана сума: 20 000 доларів США (з яких 10 000 доларів США було передано іншим членам групи з проведення огляду). (vi) договір із ВООЗ (2019 рік, завершений) на підготовку таблиць GRADE щодо Xpert (у межах роботи для ВООЗ) у контексті засідання ГРН. Отримана сума: 6 400 доларів США. (vii) договір із Фондом інноваційної нової діагностики (FIND) (2019 рік, завершений). Предмет договору: підготовка таблиць GRADE щодо тесту Truenat. Отримана сума: 3 200 доларів США.
(viii) договір із McGill University (2019 рік, завершений) на проведення систематичного огляду тестів Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra для діагностики туберкульозу легень і резистентності до рифампіцину в дорослих. Отримана сума:

16 970 доларів США. (viii) договір про надання консультаційних послуг (2019 рік, завершений) на проведення систематичного огляду скринінгу на активний туберкульоз за симптомами в вагітних жінок, які живуть із ВІЛ. Отримана сума: 1 000 доларів США. (ix) договір із Фондом інноваційної нової діагностики (FIND) (2018 рік, завершений) на проведення систематичного огляду комерційних продуктів для збереження клінічних зразків. Отримана сума: 3 200 доларів США. Докторка Steingart також повідомила, що була співавторкою трирічного дослідницького проєкту, який фінансувався Канадськими інститутами досліджень у галузі охорони здоров'я (CIHR) через McGill University у Монреалі, під назвою «Оцінювання діагностичної точності тестів і правил ухвалення рішень за відсутності досконалого референтного стандарту» у період 2018–2020 років. У 2018 році McGill University надала їй фінансову підтримку для участі у двох конференціях: «Методи оцінювання медичних тестів і біомаркерів», що відбулася 2–3 липня 2018 року в Утрехті, Королівство Нідерландів, і 49-й Всесвітній конференції Союзу з питань здоров'я легень, що відбулася 24–27 жовтня 2018 року в Гаазі, Королівство Нідерландів. У 2019 і 2020 роках вона отримала фінансову підтримку для участі у 50-й і 51-й Всесвітніх конференціях Союзу з питань здоров'я легень (загалом 10 000 доларів США за участь у двох конференціях). У 2020 році вона отримала фінансову підтримку на придбання ноутбука та програмного забезпечення (2 400 доларів США).

Daria Szkwarko: отримувала фінансову підтримку досліджень від Фонду Трешера у розмірі 25 000 доларів США протягом 2018–2020 років.

Courtney Yuen: отримувала або наразі отримує фінансову підтримку досліджень від кількох організацій, зокрема:
Фінансова підтримка досліджень від Janssen Global Public Health, надана Гарвардській медичній школі, де вона працювала співдослідницею (2019 рік).
Фінансова підтримка досліджень від Інституту досліджень результатів, орієнтованих на пацієнтів (Patient-Centered Outcomes Research Institute), надана лікарні Brigham and Women's Hospital, де працює докторка Yuen, для досліджень під її керівництвом як головної дослідниці (2018 рік).
Фінансова підтримка досліджень за грантом Фонду Білла і Мелінди Гейтс, надана лікарні Brigham and Women's Hospital, де працює докторка Yuen, для досліджень під її керівництвом як головної дослідниці (2019 рік).
Фінансова підтримка досліджень за грантом Національних інститутів здоров'я США (NIH), надана лікарні Brigham and Women's Hospital, де працює докторка Yuen, для досліджень під її керівництвом як головної дослідниці (фінансування триває).

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2022 року

Відповідно до настанови ВООЗ з декларації інтересів для експертів ВООЗ, випущених Управлінням ВООЗ з дотримання вимог, управління ризиками та етики, членам Групи з розробки настанови, Групи зовнішнього рецензування та рецензентам доказових даних було запропоновано подати заповнені форми Декларації інтересів ВООЗ (академічних, фінансових чи інших), які можуть вважатися такими, що суперечать їх ролі у розробці цієї настанови. Щоб забезпечити нейтральність та незалежність експертів, секретаріат ВООЗ провів оцінку форм DOI, резюме, дослідницьких інтересів та видів діяльності. У випадках, коли були виявлені потенційні конфлікти, додатково розглядалося питання про те, як управляти конфліктуючими інтересами. Якщо будь-які заявлені інтереси були визнані суттєвими, особи або не включалися до складу Групи з розробки настанови, або їм пропонувалося утриматися від участі у процесі прийняття рішень щодо конкретних питань PICO. Згідно з правилами ВООЗ, цілі процесу розробки настанови та склад ГРН, включаючи біографії членів, були оприлюднені перед засіданням (https://www.who.int/publications/m/item/ public-notice-guideline-development-group-for-the-update-of-the-who-consolidated-guidelines-on-the-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis_2022). Це публічне повідомлення було зроблено для того, щоб дозволити громадськості надати коментарі, що стосуються будь-яких конфліктуючих інтересів, які могли залишитися непоміченими або не повідомленими під час попередніх оцінок.

Група з розробки настанови

Наведені нижче члени Групи з розробки настанови заявили про відсутність конфлікту інтересів: Muhwa Chakaya, Geraint Gerry Rhys Davies, Denise Arakaki, Elmira Gurbanova, Yanlin Zhao, Leslie Christine Magsayo-Salon, Asif Mujtaba, Mahshid Nasehi, Nguyen Viet Nhung, Sabira Tahseen, Ye Tun, Debrah Vambe, Paran Winarni, Christian Lienhardt, Graeme Meintjes, Christoph Lange.

Під час розгляду заповнених DOI наведені нижче 12 експертів заявили про інтереси, які потребують подальшого розгляду: Charles Daley, Geraint Davies, Daniela Cirillo, Holger Schünemann, Guy Marks, Amita Gupta, Anneke Hesseling, Andrew Nunn, Ingrid Shoeman, Andrew Vernon, Christoph Lange, Padma Chandrakesaran.

Дев'ять членів Групи з розробки настанови заявили про інтереси, які були визнані несуттєвими та, як вважалося, не впливають на незалежність та неупередженість експертів у процесі розробки настанови. Тому жодних обмежень на їхню участь не застосовувалося.

Charles Daley: Участь у Комітеті з моніторингу даних (КМД) у дослідженнях деламаніду. Загалом отримав 4000 дол. США від Otsuka Pharmaceutical за послуги як член Комітету. Роботу завершено у 2019 році.

Gerry Davies: Участь у консорціумі PreDiCT-TB, державно-приватному партнерстві, що фінансується Ініціативою Європейського союзу з інноваційних лікарських засобів та Європейською федерацією фармацевтичної промисловості та асоціацій (EFPIA). Роль академічного координатора (2012–2017 рр.) призвела до взаємодії з промисловими партнерами у доконкурентних царинах досліджень у галузі розробки протитуберкульозних препаратів. Усі ці заходи повністю фінансувалися за рахунок державного фінансування Європейського Союзу. Фінансової підтримки від EFPIA не отримано. З 2017 року G. Davies є академічним партнером консорціуму клінічних випробувань PanACEA, який фінансується Партнерством з клінічних випробувань у Європі та країнах, що розвиваються. Хоча консорціум включав контакти та співпрацю з фармацевтичними партнерами, його роль у Ліверпульському університеті полягає в тому, що він є партнером без бюджету, який підтримує дослідницький центр у Медичному коледжі в Блантайрі, Малаві. Ні він сам, ні Ліверпульський університет, ні Медичний коледж Університету Малаві не отримують жодного фінансування від фармацевтичних партнерів у рамках цієї діяльності. G. Davies брав участь у експертних консультативних нарадах, пов'язаних із розробкою протитуберкульозних препаратів, організованих компаніями GSK та Janssen, за які я не отримував жодної оплати чи вигоди (гонорари, витрати, гостинність). У 2017 році G. Davies отримав від Medecins Sans Frontieres витрати на проїзд та проживання для участі та виступу на 6-му регіональному симпозіумі з туберкульозу (Східна Європа та Центральна Азія) у Мінську, Білорусь. Науковий співкерівник кандидата наук, який зараз бере участь у проведенні дослідженні TB-PRACTECAL (відповідальний дослідник) у Лондонській школі гігієни та тропічної медицини. Фінансову підтримку буде надано через науково-дослідний інститут [Ліверпульський університет] від організації «Лікарі без кордонів» (Médecins Sans Frontières) для підтримки аналізу фармакокінетичних зразків на початку 2020 року. Ця робота охоплювала схему BPaLM, що включає бедаквілін, претоманід, клофазимін, лінезолід та моксифлоксацин. Ліверпульський університет отримав контракт на надання послуг з біоаналітичної роботи, пов'язаної з фармакокінетичним дослідженням дослідження PRACTECAL (98 741 фунт стерлінгів), але G. Davies особисто не отримав прямої фінансової/зарплатної вигоди за цю роботу.

Daniela Cirillo: Дослідницький грант у розмірі 440 000 євро через Universita Vita Saluute, який є партнером консорціуму IMI UNITE4TB (фінансується ЄС). Це партнерство продовжується. Дослідницький грант через лікарню Ospedale San Raffaele від TB Alliance у розмірі 38 000 дол. США у 2020 році для вивчення розподілів МІК для нового протитуберкульозного препарату (претоманід). Мікробіологічна лабораторія Ospedale San Raffaele бере участь у EUCAST (Європейський комітет із тестування антимікробної чутливості). EUCAST координував роботу над стандартним протоколом для різних протитуберкульозних препаратів за участю референс-лабораторій.

Holger SCHÜNEMANN: Дослідження поширення та подання рекомендацій ВООЗ щодо туберкульозу через роботодавця, Університет Макмастера. Грант ВООЗ у розмірі 700 000 дол. США закінчився у листопаді 2021 року. Робота, замовлена GTB ВООЗ Університету Макмастера, полягала у розробці кращих форматів для подання поточних рекомендацій ВООЗ щодо ТБ, не впливаючи на зміст чи спрямування будь-яких рекомендацій.

Amita GUPTA: Значна кількість дослідницьких проєктів під керівництвом Університету Джона Хопкінса (JHU) або участь ролі співавтора, відповідального дослідника чи голови протоколу чи співголови з суттєвим фінансуванням від кількох інституційних донорів. Однак фокус перерахованих дослідницьких заходів безпосередньо не перетинається з сферою діяльності ГРН.

Anneke HESSELING: Стелленбоський університет, де A. Hesseling є науковим співробітником, отримує 2 мільйони доларів на рік на кілька ініційованих дослідниками досліджень, у тому числі від мережі NIH IMPAACT, TBTC Unitaid, BMRC/Wellcome Trust та Південноафриканської рада медичних досліджень для випробувань щодо лікування та діагностики ТБ в дітей. Найбільша одноразова підтримка від Unitaid на проєкт BENEFIT-KIDS (очолюваний Стелленбоським університетом), що включає синтез доказових даних, розробку формул, а також клінічні випробування, пов'язані з дослідниками. Цей грант та інші гранти надаються установі, Стелленбоського університету. Підтримка заходів, що безпосередньо керуються A. Hesseling, сьогодні оцінюється в 600 000 дол. США на рік, включаючи випробування TB-CHAMP, де A. Hesseling є відповідальним дослідником. Інша підтримка заходів, безпосередньо очолюваних A. Hesseling: приблизно 250 000 дол. США на рік, що надаються CDC США через мережу TBTC для дослідження TBTC 35 і приблизно 150 000 дол. США на рік для IMPAACT P1108 від NIH. Наукова робота включає випробування щодо лікування та діагностики ТБ в дітей. Ці питання є предметом ГРН.

Ingrid SHOEMAN: Роботодавець, TB Proof – організація із захисту прав хворих на туберкульоз, що базується в ПАР, фінансувалася Фондом Білла та Мелінди Гейтс у 2021–2024 рр., Партнерством «Покласти край ТБ» у 2020–2022 рр. і Глобальним фондом у 2021–2022 рр. Як чинний член правління Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (Союз) Ingrid Shoeman отримувала допомогу на проїзд, добові та проживання для участі у засіданнях правління та конференціях. Грант на короткострокову контрактну роботу для TB Proof, отриманий від Capital for Good USA у розмірі 217 198 дол. США від липня 2016 року до грудня 2017 року. Множинні конфлікти, вказані Ingrid Shoeman, були визнані такими, що не являють собою конфлікт інтересів, оскільки її робота і робота поточного роботодавця (TB Proof) відповідають ролі захисника прав пацієнтів.

Andrew VERNON: Andrew Vernon працює у Відділі ліквідації туберкульозу в CDC, де він керує відділенням, яке проводить клінічні випробування з лікування та профілактики туберкульозу. Ця група працювала з різними комерційними партнерами понад 2 десятиліття. Нещодавно група співпрацювала з NIH і Sanofi у проведенні міжнародного дослідження фази 3 лікування ТБ з щоденним використанням рифапентину. Sanofi надала ліки для дослідження та покрила витрати на фармакокінетичний аналіз. Група провела випробування з лікування латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) та розпочне нове випробування ЛТБІ влітку 2022 року. Sanofi надає ліки для цього випробування, але не бере участі у плануванні чи проведенні випробування. Загальний внесок у Фонд CDC за 10 років становив ~3 мільйони доларів. Sanofi також пропонує ліки для поточного профілактичного випробування. CDC є національним компетентним органом у галузі охорони здоров'я, яка за своїм призначенням бере участь у різних видах досліджень та розробці рекомендацій національного рівня.

Christoph LANGE: Christoph Lange в минулому отримував гонорар від Janssen Pharmaceuticals за лекцію у розмірі 1000 доларів.

Нижченаведені члени Групи з розробки настанов заявили про інтереси, які були визнані значними і які вимагали подальшої оцінки для складання плану управління:

Guy MARKS: Guy Marks отримав державні дослідні гранти через Національну раду з охорони здоров'я та медичних досліджень Австралії (NHMRC Australia) на дослідження боротьби з ТБ, і в даний час він є президентом Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень. Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та захворюваннями легень (Союз) є заснованою на членстві технічною та науковою організацією, створеною у 1920 році. Членами Союзу є організації та окремі особи з усіх куточків світу. Хоча Союз підтримував клінічні випробування з лікування ЛС-ТБ (STREAM фаза 1 та фаза 2), результати цих випробувань не входять до сфери цієї зустрічі ГРН. Випробування STREAM Етап 2 продовжується, і схема, оцінена на 2-й стадії, майже ідентична схемам обговорюватися в порівнянні в межах декількох PICO, що розглядають групи пацієнтів з Риф/МЛС-ТБ і чутливістю до FQ (PICO 1, 2, 5, 8, 10). Результати завершеного випробування STREAM Етап 1 були опубліковані і оцінена схема більше не рекомендується ВООЗ. Випробування STREAM Етап 2 продовжується і, як очікується, завершиться у 2022 році. Guy Marks не бере безпосередньої участі в проведенні випробування STREAM, проте його керівна роль у Союзі і той факт, що схема, оцінена на 2-й стадії, майже ідентична схемам, які обговорюватимуться в порівнянні в рамках декількох PICO, що розглядають групи пацієнтів з Риф/МЛС-ТБ і чутливістю до FQ (PICO 1, 2, 5, 8, 10), призвело до

висновку, що задля уникнення будь-яких потенційних інтелектуальних конфліктів інтересів. Guy Marks попросили утриматися від участі у процесі ухвалення рішень з цих питань PICO. Не виявлено жодних суттєвих конфліктуючих інтересів для обговорення та ухвалення рішень з питань PICO 3, 4, 6, 7 та 9 у цій ГРН, оскільки розкриття інформації не суперечить сфері застосування цих запитань.

Andrew NUNN: Дослідження STREAM, в якому Andrew Nunn є відповідальним дослідником, частково фінансується Janssen Pharmaceuticals і частково USAID і покриває частину його зарплати. У дослідженні STREAM Етап 1 порівнювали 9-11-місячну схему лікування МЛС-ТБ з ін'єкціями (з фторхінолоном та ін'єкціями і без бедаквіліну) та надали важливі докази на підтримку впровадження коротших схем лікування МЛС-ТБ. У дослідженні STREAM Етап 2 оцінювали ефективність, безпеку та вартість цілковито пероральної схеми, що включає бедаквілін, яка потенційно така ж ефективна і більш переносима, ніж схеми, що включають ін'єкційні препарати, такі як 9-11-місячна схема, оцінена у дослідженні STREAM Етап 1. Результати завершеного випробування STREAM Етап 1 були опубліковані і оцінена схема більше не рекомендується ВООЗ. Випробування STREAM Етап 2 продовжується і, як очікується, завершиться у 2022 році. Схема, оцінена на 2-й стадії, майже ідентична схемам, які будуть обговорюватися в порівняннях в межах декількох PICO, що розглядають групи пацієнтів з Риф/МЛС-ТБ і чутливістю до FQ (PICO 1, 2, 5, 8, 10), тому, щоб уникнути будь-якого потенційного конфлікту інтересів Andrew Nunn попросили утриматися від участі у процесі ухвалення рішень з цих питань PICO. Жодних суттєвих конфліктуючих інтересів не виявлено для обговорення та ухвалення рішень з питань PICO 3, 4, 6, 7 та 9 на цьому засіданні ГРН, оскільки розкриття інформації не суперечить сфері охоплення цих питань.

Padma CHANDRASEKARAN: Padma Chandrasekaran є директором ICMR – Національного інституту досліджень з лікування ТБ, який проводить кілька клінічних досліджень нових препаратів для пацієнтів з МЛС-ТБ, пре-ШЛС та ШЛС-ТБ. Розкритий конфлікт у цілому пов'язаний з усією дослідницькою роботою з лікування ТБ та ЛС-ТБ і не є специфічним для конкретних питань, поставлених групі під час цього засідання ГРН. Наведені нижче дослідження, що координуються ICMR, входять до області огляду: 1) Дослідження BEAT-TB: аллоральна коротка схема лікування з бедаквіліном, деламанідом, лінезолідом та клофазіміном для пре-ШЛС та ШЛС-ТБ. Фінансується USAID на 3 роки (2018–2021), сума гранту: 1 122 921 дол. США; 2) Дослідження mBPaL: схема з бедаквіліном, претоманідом з різними дозами лінезоліду для лікування МЛС-ТБ легень у пацієнтів зв стійкістю до FQ. Фінансується UNION (2021), сума гранту: 1 019 372 дол. США. Участь у дослідженні mBPaL може призвести до потенційного інтелектуального конфлікту інтересів під час розгляду питань PICO щодо схем BPaL. Потенційний інтелектуальний конфлікт інтересів розглядається у зв'язку зі сферою застосування PICO щодо BPaL або схем, подібних до BPaL. Padma Chandrasekaran попросили утриматися від участі в ухваленні рішень щодо питань 3–10 за форматом PICO. Жодні конфліктуючі інтереси, виявлені щодо питань PICO 1–2, не вважається такими, що суперечить сфері застосування цих запитань.

Рецензенти доказових даних:

Наведені нижче експерти, які проводили аналіз доказових даних для інформування про перегляд рекомендацій, заявили про негрошову підтримку дослідження або попередньої роботи, яка не вимагала жодних дій, крім звітування з метою прозорості: Greg Fox, Tasnim Hasan.

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2025 року

Після перевірки заповнених DOI наведені нижче 9 експертів із 18 заявили про інтереси, що вимагають подальшого розгляду:

Charles DALEY: Професор Daley повідомив, що одноразово отримав гонорар у розмірі 4 000 доларів США від Otsuka за роботу членом комітету з моніторингу даних у межах клінічних досліджень деламаніду за участю дітей; ця діяльність завершилася у 2019 році. Його роль обмежувалася незалежним моніторингом даних, а розмір винагороди був незначним. Було оцінено, що цей інтерес навряд чи міг вплинути на його професійне судження, тому його не визнали конкуруючим інтересом у контексті роботи Групи з розроблення настанов (ГРН).

Gerry DAVIES: У 2011–2017 роках G. Davies був науковим координатором консорціуму PreDiCT-TB і продовжує бути партнером у консорціум UNITE4TB (фінансується ЄС), обидва державно-приватні партнерства фінансуються Ініціативою Європейського союзу з інноваційних лікарських засобів та Європейською федерацією фармацевтичної промисловості та асоціацій. Однак, хоча ці ролі мають на увазі взаємодію з промисловими партнерами (GSK, Sanofi, Janssen) у доконкурентних царинах досліджень у галузі розробки протитуберкульозних препаратів, ця діяльність повністю підтримувалася державним фінансуванням з ЄС, та ні G. Davies, ні його дослідницький інститут не отримували жодного фінансування від EFPIA чи окремих промислових партнерів.

З 2017 року G. Davies є академічним партнером консорціуму клінічних випробувань PanACEA, який фінансується Партнерством з клінічних випробувань у Європі та країнах, що розвиваються. З 2020 р. Девіс є академічним партнером консорціуму UNITE4TB. Однак, незважаючи на цю роль, він не отримував фінансування від EFPIA чи окремих промислових партнерів. G. Davies брав участь у експертних консультативних нарадах, пов'язаних із розробкою протитуберкульозних препаратів, організованих компаніями GSK та Janssen, за які я не отримував жодної оплати чи вигоди (гонорари, витрати, гостинність). У 2017 році G. Davies отримав від Medecins Sans Frontieres витрати на проїзд та проживання для участі та виступу на 6-му регіональному симпозіумі з туберкульозу (Східна Європа та Центральна Азія) у Мінську, Білорусь. У 2021 році Ліверпульський університет отримав контракт на надання послуг з біоаналітичної роботи, пов'язаної з фармакокінетичним дослідженням дослідження PRACTECAL (98 741 фунта стерлінгів), але G. Davies особисто не отримав прямої фінансової/зарплатної вигоди за цю роботу. Davies є дослідником у дослідженні лікарської взаємодії долутегравіру та високодозного рифампіцину (DoRIS), що фінансується ViiV Healthcare (374 574 фунти стерлінгів), але не отримує прямої зарплати чи інших фінансових вигод від гранту.

Участь у дослідницьких консорціумах, що фінансуються державою (ЄС), не вважається конфліктом інтересів. DMC – це група лікарів та біостатистиків, призначених спонсорами досліджень, які надають незалежну оцінку безпеки, наукової обґрунтованості та цілісності клінічних випробувань, тому членство чи головування в DMC не є інтелектуальним конфліктом інтересів, оскільки DMC не впливає на дизайн, фокус, цілі та аналіз результатів випробувань. Умови участі в UNITE4TB такі самі, як і в PreDICT-TB (обидва проєкти є проєктами IMI). Ліверпульський університет (UoL) є партнером UNITE4TB у робочих процесах з дизайну клінічних випробувань та фармакології та отримує фінансування тільки від ЄС. Все фінансування академічних партнерів у консорціумі надходить із ЄС, а не від галузевих партнерів (партнерів EFPIA). G. Davies не бере участі в управлінні випробуваннями у рамках цих консорціумів і надаватиме деякі фармакокінетичні та фармакогенетичні роботи для випробувань, які можуть розпочатися в найближчому майбутньому (на даний момент випробування не проводяться). Участь у консорціумі UNITE4TB розпочалася у 2020 році і може тривати протягом усього терміну дії цього проєкту (7 років).
G. Davies є незалежним головою керівного комітету дослідження TRUNCATE-TB (обіймає цю посаду протягом останніх п'яти років; термін повноважень завершиться через рік), а в межах дослідження RIFASHORT виконує незалежну консультативну роль у Комітеті з моніторингу даних (DMC), не впливаючи на організацію дослідження, ухвалення ключових рішень і внесення змін. Очікується, що наступного року відбудеться ще одне особисте засідання керівного комітету TRUNCATE-TB. Фінансування дослідження TRUNCATE-TB надходить від уряду Сінгапуру та Ради з медичних досліджень Великої Британії; обидва джерела є державними, і фінансування від промислових компаній не залучається. **Конфліктуючі інтереси не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Daniela CIRILLO через Universita Vita Saluute є партнером у консорціумі IMI UNITE4TB (фінансова ЄС координуюча мікробіологічна робоча група для клінічних випробувань, моніторингу ділянок випробувань та повторного тестування). Це партнерство через Universita Vita Saluute отримало грант. Кошти були спрямовані на впровадження мікробіологічних процедур у дослідницьких центрах, секвенування для визначення MIK для нових препаратів. Кошти на біомаркери UNISR не виділяються. Д-р Cirillo через мікробіологічну лабораторію Ospedale San Raffaele бере участь у EUCAST (Європейський комітет з тестування антимікробної чутливості). EUCAST координував роботу над стандартним протоколом для різних протитуберкульозних препаратів за участю референс-лабораторій. Unite4TB under IMI (Innovative Medicines Initiative of EU).

Мета UNITE4TB – прискорити та покращити клінічні випробування комбінацій існуючих та нових препаратів з метою розробки нових та високоактивних схем лікування ТБ, включаючи лікарсько-стійкий ТБ. Участь у дослідницьких консорціумах, що фінансуються державою (ЄС), не вважається конфліктом

інтересів: Крім того, установа, в якій працює D. Cirillo, бере участь у лабораторних роботах з підтримки розробки нових платформ випробувань, не впливаючи на напрям чи результати випробувань. Все фінансування академічних партнерів у консорціумі надходить із ЄС, а не від галузевиї партнерів. Організація **TB Alliance** профінансувала дослідження МІК претоманіду (нового протитуберкульозного препарату) для оцінки розподілу МІК до препарату в різних лініях. Розробка нових діагностичних тестів на чутливість до мікобактерій ТБ до різних протитуберкульозних препаратів є загалом позитивною подією, оскільки дозволяє проводити точну медицину, тобто ефективніші схеми лікування, чи то з препаратами першого, чи то другого ряду.

EUCAST – це постійний комітет, спільно організований ESCMID, ECDC та європейськими національними комітетами з порогових значень МІК. EUCAST займається пороговими значеннями та технічними аспектами фенотипічного in vitro тестування антимікробної чутливості та функціонує як комітет з порогових значень МІК EMA та ECDC. EUCAST не займається політикою щодо антибіотиків, наглядом чи стримуванням стійкості чи інфекційним контролем.

Конфліктуючих інтересів не виявлено, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Muhwa CHAKAYA: У 2023 році він виступив із двома доповідями на освітніх заходах для медичних працівників, спонсорованих компанією Cepheid, та отримав гонорари від Cepheid. Інтерес був пов'язаний із дослідженнями ТБ загалом і був одноразовим заходом. Хоча це включало невелику фінансову підтримку, вона не могла вплинути на професійну думку експерта. **Конфліктуючих інтересів не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Anneke HESSELING Стелленбоський університет отримує 2 мільйони доларів на рік на кілька ініційованих дослідниками досліджень, у тому числі від мережі NIH IMPAACT, TBTC Unitaid, BMRC/Wellcome Trust та Південноафриканської рада медичних досліджень для випробувань щодо лікування та діагностики ТБ в дітей.

Hesseling є науковим співробітником в Стелленбоському університеті, провідному навчальному та академічному закладі у ПАР. Університет отримує щорічні гранти на кілька ініційованих дослідниками досліджень, у тому числі від мережі NIH IMPAACT, TBTC, Unitaid, BMRC/Wellcome Trust та Південноафриканської рада медичних досліджень. Ці дослідження зосереджені на терапевтичних випробуваннях та діагностиці ТБ в дітей, і хоча ці підгрупи будуть обговорюватися у кожному запитанні PICO, це не є ключовим напрямом цієї ГРН. **Значних конфліктуючих інтересів не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Graeme MEINTJES: Він виступив із доповіддю на внутрішні наради компанії Gilead. Крім того, він є членом незалежної РМДБ для компанії Otsuka в одному випробуванні і одному випробуванні, спонсором якого є компанія Gates MRI.

G. Mentjes був незалежним членом Керівного комітету випробування BEAT-TB (без винагороди) та Незалежного наукового консультативного комітету випробування endTB (без винагороди).

Участь доктора Mentjes у консультативних комітетах двох випробувань, докази яких будуть розглянуті ГРН, потребувала додаткової належної обачності та ретельного аналізу технічного завдання (ТЗ) Керівного комітету дослідження (ККД) випробування Beat-Tuberculosis та Комітету з оцінки безпеки (КОБ) випробування end-TB. Огляд ТЗ ККД ясно показав, що Комітет мав потенційний вплив як на протокол випробування, так і його зміни. Положення КОБ випробування endTB явно виключали членів цього комітету з будь-яких критичних рішень щодо протоколу випробування або управління випробуванням та обмежували обговорення КОБ загальними чи конкретними науковими рекомендаціями без жодного прямого впливу на дизайн чи проведення випробування.

В огляді було встановлено, що доктор Mentjes може мати потенційний інтелектуальний конфлікт інтересів, що випливає з участі в TSC дослідження BEAT-TB. Хоча потенційний конфлікт інтересів був також заявлений через членство в КОБ дослідження endTB, огляд вважав його незначним. Через потенційний інтелектуальний конфлікт інтересів, що випливає з членства в ККД дослідження

BEAT-TB, доктору Mentjes буде запропоновано утриматися від обговорення та прийняття рішень на основі доказів дослідження BEAT-TB під час засідання ГРН у червні 2024 року.

Christoph LANGE: Читав лекції про туберкульоз на симпозіумах, спонсорованих компаніями Gilead, Astra Zeneca, GSK. Компанія не впливала на тему лекції та її зміст. Інтерес був разовим, і тема була пов'язана з дослідженнями туберкульозу загалом. Спонсори не мали прямого впливу на матеріали. Хоча це включало невелику фінансову підтримку, вона не могла вплинути на професійну думку експерта. **Конфліктуючих інтересів не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Gopalan NARENDRAN був місцевим відповідальним дослідником для випробування STREAM trial, Етап 1, який був завершений у вересні 2022 року. Він отримав близько 122 доларів за цю діяльність. Клінічне дослідження STREAM – це масштабне багатонаціональне дослідження, присвячене оцінюванню скорочених схем лікування мультирезистентного туберкульозу (МЛС-ТБ). Випробування було завершено, схеми випробувань не входять до роботи цієї ГРН. **Конфліктуючих інтересів не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Andrew VERNON працював у Відділі з ліквідації туберкульозу Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC) у 1995–2021 роках, а в 2004–2021 роках очолював підрозділ, який проводив клінічні дослідження з лікування та профілактики туберкульозу. Ця група працювала з різними комерційними партнерами понад два десятиліття. Нещодавно група співпрацювала з NIH і Sanofi у проведенні міжнародного дослідження фази 3 лікування ТБ з щоденним використанням рифапентину. Sanofi надала ліки для дослідження та покрила витрати на фармакокінетичний аналіз. Група проводила клінічні дослідження з лікування латентної туберкульозної інфекції та розпочала нове клінічне дослідження латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) із застосуванням рифапентину.

CDC є національним компетентним органом у галузі охорони здоров'я, яка за своїм призначенням бере участь у різних видах досліджень та розробці рекомендацій національного рівня. Зазначена вище підтримка з боку фармацевтичних компаній і розкрита інформація про дослідницьку діяльність стосуються лікування лікарсько-чутливого туберкульозу. Це не стосується питань, що розглядаються в межах роботи цієї ГРН, і не може безпосередньо вплинути на оцінки під час розгляду цих питань. Тому розкритий конфлікт інтересів вважається несуттєвим. **Конфліктуючих інтересів не виявлено**, оскільки розкриття інформації не суперечить обсягу роботи, яку проводить ГРН.

Настанова ВООЗ із лікування лікарсько-стійкого ТБ, оновлення 2026 року

Після розгляду заповнених декларацій про конфлікт інтересів (DOI) було встановлено, що 7 із 18 експертів задекларували інтереси, які потребували додаткового розгляду.

Chishala Chabala

Доктор Chabala повідомив про надання консультаційних послуг для Глобальної програми ВООЗ з боротьби з туберкульозом у 2023 році у зв'язку з розробленням електронного навчального курсу з питань туберкульозу в дітей; за цю роботу він отримав помірну винагороду. Він також повідомив про численні дослідницькі гранти, надані його установі державними та благодійними організаціями для підтримки досліджень діагностики туберкульозу в дітей, фармакокінетичних досліджень, розроблення алгоритмів прийняття рішень щодо лікування та досліджень зі скорочення тривалості лікування; частина цих проєктів триває, а частину вже завершено. Ці інтереси стосуються установи, не мають комерційного характеру й не пов'язані безпосередньо зі скороченими схемами лікування, які розглядаються; було оцінено, що вони навряд чи могли вплинути на його професійне судження під час роботи Групи з розроблення настанов (ГРН).

Geraint Rhys Davies

Доктор Davies повідомив про участь як співдослідник і академічний партнер у кількох дослідницьких консорціумах з питань туберкульозу, що фінансуються за державними або змішаними державно-приватними механізмами, зокрема EDCTP, IMI, а також у фармакокінетичному дослідженні, що фінансується ViiV Healthcare. Він не отримує особистої фінансової вигоди від цієї діяльності, яка має академічний характер і ґрунтується на співпраці; він також не брав участі в просуванні продукції чи формуванні політики. Було оцінено, що ці інтереси не становлять конкуруючого інтересу в контексті роботи ГРН.

Graeme Meintjes

Професор Meintjes повідомив про участь у незалежних радах з моніторингу даних і безпеки клінічних досліджень, спонсорованих компанією Otsuka та організацією Gates MRI; загальна сума винагороди становила менш як 5 000 доларів США. Його роль обмежувалася незалежним розглядом засліплених даних про безпеку та наданням наукових рекомендацій; він не брав участі в розробленні дизайну досліджень, аналізі даних або просуванні продукції. Було оцінено, що ця діяльність навряд чи могла вплинути на його професійне судження, тому її не визнали конкуруючим інтересом у контексті роботи Групи з розроблення настанов (ГРН).

Luan NQ Vo

Доктор Vo повідомив про поточне працевлаштування в міжнародній неурядовій організації, попередню роботу як технічного консультанта в межах проєкту з питань туберкульозу, що фінансувався USAID, а також про обмежену негрошову підтримку з боку представників галузі для участі в конференціях і підготовки академічних публікацій. Ця діяльність стосується практичної реалізації програм, систем охорони здоров'я та взаємодії з громадами, а не змісту настанов, які переглядаються. Було оцінено, що ці інтереси не становлять конкуруючого інтересу в контексті роботи ГРН.

Maria Imelda Josefa Quelapio

Докторка Quelapio повідомила про виконання консультаційних та дорадчих функцій, пов'язаних з операційними дослідженнями схем лікування BPaL, які проводилися в межах інституційних домовленостей із KNCV за фінансування TB Alliance та KOICA. Її внесок зосереджувався на підтримці впровадження, навчанні та координації досліджень, а не на розробленні схем лікування чи ухваленні рішень щодо політики. Було оцінено, що ці інтереси не суперечать її ролі в ГРН.

Shaheed Vally Omar

Доктор Omar повідомив про дослідницьке фінансування, надане установі організацією TB Alliance для підтримки лабораторного епіднагляду за резистентністю до претоманіду. Ця робота має технічний характер і обмежується визначенням мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) та звітуванням про дані; вона не передбачає участі в ухваленні клінічних рішень або розробленні настанов. Було оцінено, що ця діяльність не становить конкуруючого інтересу в контексті роботи ГРН.

Wei Sha

Докторка Sha повідомила про численні джерела інституційного дослідницького фінансування та співпраці, які отримує її лікарняне відділення, переважно від державних і академічних установ, а також про окремі дослідницькі проєкти за підтримки представників галузі. Фінансування надавалося установі, а не їй особисто; вона не брала участі в просуванні продукції чи наданні рекомендацій щодо її використання. Було оцінено, що ці інтереси не становлять конкуруючого інтересу в контексті роботи ГРН.

Додаток 4. Запитання PICO

4.1. Лікарсько-чутливий ТБ

Дослідницькі питання у форматі формули PICO (Група пацієнтів/Population, Втручання/Intervention, Порівняння/Comparison, Результати/Outcomes) наведено нижче, оскільки вони пов'язані з рекомендаціями, збереженими в цій зведеній настанові.

4.1.1. Оновлення настанови 2010

Запитання PICO (Рекомендація A1.1.)

Чи потрібно лікувати нових пацієнтів із ТБ легень за 6-місячною або 2-місячною схемою рифампіцину?

Запитання PICO (Рекомендація A1.2.)

Коли країна обирає схему 2HRZE/4HR, чи слід лікувати пацієнтів щодня чи тричі на тиждень під час інтенсивної фази?

Запитання PICO (Рекомендація A1.5.)

Наскільки ефективним є продовження лікування для запобігання невдачі лікування або рецидиву в нових пацієнтів з ТБ легень?

Запитання PICO (Рекомендація A.3.1.)

Чи потрібно використовувати переривчасті схеми для осіб, які живуть із ВІЛ? Яка має бути тривалість лікування ТБ в людей, які живуть із ВІЛ?

4.1.2. Оновлення настанови 2017 р.

Запитання PICO (Рекомендація A.1.3.)

Чи приносить переривчасте застосування препаратів в інтенсивній фазі результати, аналогічні щоденному застосуванню препаратів в інтенсивній фазі для лікування чутливого туберкульозу легень?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозом легень в інтенсивній фазі лікування чутливого ТБ	Застосування препаратів 3 рази на тиждень протягом усього періоду лікування	Щоденне застосування препаратів протягом усього лікування	• Вилікування або завершення лікування • Невдача лікування • Рецидив захворювання • Смерть • Набута лікарська стійкість серед пацієнтів з невдачею лікування або рецидивом

Чи приносить переривчасте застосування препаратів у фазі продовження лікування результати, аналогічні щоденному застосуванню препаратів у фазі продовження лікування у пацієнтів із чутливим туберкульозом легень?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозом легень у фазі продовження лікування чутливого ТБ	Застосування препаратів 3 рази на тиждень протягом усього періоду лікування	Щоденне застосування препаратів протягом усього лікування	• Вилікування або завершення лікування • Невдача лікування • Рецидив захворювання • Смерть • Набута лікарська стійкість серед пацієнтів з невдачею лікування або рецидивом

Запитання PICO (Рекомендація A.1.4.)

У пацієнтів з активною формою ТБ використання комбінованих препаратів із фіксованою дозою (КПФД) так само ефективне, як використання окремих препаратів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозом легень, які лікувалися препаратами першого ряду (2HRZE/4HR)	Лікарська форма КПФД з ізоніазидом плюс рифампіцин плюс піразинамід плюс етамбутол	Окремі лікарські форми: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етамбутол	• Вилікування або завершення лікування • Невдача лікування чи рецидив захворювання • Смерть • Конверсія мазка через 2 місяці лікування • Набута лікарська стійкість • Побічна реакція • Прихильність до лікування та задоволеність пацієнтів

Запитання PICO (Рекомендація A.4.1.)

Чи забезпечує використання ад'ювантних кортикостероїдів при туберкульозному менінгіті переваги щодо смертності та захворюваності?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозни м менінгітом	Пероральні препарати першого ряду плюс системна терапія кортикостероїдами	Пероральні препарати першого ряду плюс плацебо	• Смерть • Прихильність до лікування • Констриктивний перикардит

Запитання PICO (Рекомендація A.4.2.)

Чи забезпечує використання ад'ювантних кортикостероїдів при туберкульозному перикардиті переваги щодо смертності та захворюваності?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти з туберкульозним перикардитом	Пероральні препарати першого ряду плюс системна терапія кортикостероїдами	Пероральні препарати першого ряду плюс плацебо	• Вилікування або завершення лікування • Виживаність • Збереження відсутності захворювання після лікування; підтримання вилікування • Набуття чи посилення лікарської стійкості • Конверсія мазка чи посіву під час лікування • Побічні реакції

4.1.3. Оновлення настанови 2022 р.

Запитання PICO (Рекомендація A.2.1.)

У пацієнтів віком ≥ 12 років з чутливим ТБ легень, чи є 4-місячна схема лікування, що складається з рифапентину, ізоніазиду, піразинаміду та моксифлоксацину, такою ж ефективною та безпечною, як і стандартна схема лікування чутливого ТБ, складена відповідно до настанов ВООЗ?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Пацієнти віком ≥ 12 років із чутливим ТБ легень, стратифіковані за субпопуляціями **a. з ознаками запущеного захворювання (тобто двобічне кавернознозне ураження або поширене ураження паренхіми на рентгенограмі) *** **b. дорослі ≥ 20 років та підлітки віком 12–19 років** **c. особи з ВІЛ (+/- АРВ-препарати)** **d. із супутніми захворюваннями (наприклад, цукровий діабет; неповноцінність харчування)**	17-тижнева схема лікування, що складається з двох місяців прийому рифапентину, ізоніазиду, піразинаміду та моксифлоксацину, після чого протягом двох місяців приймають рифапентин, піразинамід і моксифлоксацин **	Стандартна схема лікування лікарсько-чутливого туберкульозу, яку наразі рекомендує ВООЗ, складається з двох місяців прийому рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду та етамбутолу, після чого протягом чотирьох місяців приймають рифампіцин та ізоніазид.	• Вилікування (сприятливий результат) *** • Відсутність лікування (несприятливий результат)*** • Смерть • Прихильність до терапії (або переривання лікування через відсутність прихильності) • Тяжкі побічні ефекти (визначаються як ступінь 3 або вище) • Набуття (посилення) лікарської стійкості

* ВООЗ визначає запущений (або прогресивний) туберкульоз як наявність двобічного кавернозного ураження чи великого ушкодження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки (РОГК). У дітей віком до 15 років прогресуюче захворювання зазвичай визначається наявністю порожнин або двостороннього захворювання на рентгенографії органів грудної клітки.

** Використовувалися стандартні дози (тобто ті, що нині рекомендовані та засновані на вазі, де це застосовується) піразинаміду, ізоніазиду та моксфлоксацину, а доза рифапентину становила 1 200 мг.

*** У дослідженні 31 учасник класифікувався як такий, що має сприятливий результат, якщо було задоволено будь-яку з наведених нижче умов і не настав несприятливий результат:

1. Учасники, чий останній результат посіву протягом вікна для проведення візиту для аналізу через 12 місяців був негативним на *M. tuberculosis.*
2. Учасники, які були оглянуті протягом вікна для аналізу через 12 місяців і клінічно не мали симптомів/ознак активної форми ТБ (на що вказувало відсутність початку оцінки можливої поганої відповіді на лікування (PPTR) або PPTR, яка не вказувала на наявність симптомів/ознак триваючого активного ТБ), і досягли конверсії культури до 12 місяця, та
   a) Не змогли надати зразок мокротиння будь-якої миті протягом вікна для проведення візиту для аналізу через 12 місяців; або
   b) Надали зразок мокротиння, який був забруднений або не піддавався оцінці без ознак *M. tuberculosis*, і жоден зі зразків мокротиння не дав позитивних чи негативних результатів посіву протягом вікна для проведення візиту для аналізу через 12 місяців.

Учасник класифікувався як такий, що має несприятливий результат, якщо було задоволено будь-яку з наведених нижче умов:

1. В учасника вважалася відсутність бактеріологічного лікування, якщо у нього/неї був зразок мокротиння, отриманий на 17-му тижні або пізніше і не пізніше кінця вікна для проведення візиту для аналізу через 12 місяців, тобто позитивний результат посіву на *M. tuberculosis*, який був невідмінним від вихідного ізоляту (див. окремий план секвенування для визначень), і це було підтверджено другим зразком, який також мав позитивний результат посіву на *M. tuberculosis*. Потрібен другий підтверджуючий зразок в інший день без проміжного негативного результату посіву на *M. tuberculosis*, оскільки єдиний позитивний результат посіву мокротиння не вважався відсутністю бактеріологічного вилікування. Якщо результати аналізу штаму були непереконливими чи недоступними, передбачалося, що штами були невиразними.
2. Учасники, які померли з будь-якої причини під час досліджуваного лікування (визначення «фази досліджуваного лікування» наведено у протоколі), за винятком насильницької чи випадкової причини (наприклад, дорожньо-транспортної пригоди). Самогубство під час досліджуваного лікування класифіковано як несприятливий результат.

3. Учасники, які були виключені з подальшого спостереження або втрачені для подальшого спостереження до запланованого закінчення лікування досліджуваним лікуванням, за винятком вагітностей та насильницької або випадкової смерті, які натомість були класифіковані як такі, що мають результат, що «не піддається оцінці» (див. визначення в протоколі).

4. Учасники, які мали позитивний результат посіву на M. tuberculosis під час останнього візиту під час або до вікна для проведення візиту аналізу через 12 місяців, незалежно від того, це підтверджено другим зразком чи ні, якщо тільки не було встановлено, що вони були повторно інфіковані.

5. Учасники, які отримують один або більше з наведеного нижче (за винятком випадків невдачі або рецидиву, що згодом виявилися реінфекцією штамом *M. tuberculosis*, відмінним від штаму або штамів, ідентифікованих під час зарахування в дослідження за допомогою методів генотипування):

   a) продовження лікування понад дозволене протоколом; за винятком

      a. тимчасового повторного прийому препарату;

      b. надмірного лікування препаратами із призначених наборів для дослідження;

      c. двадцять одного або менше днів застосування протитуберкульозних препаратів, що не вивчаються в досліджені, призначених для лікування активної форми ТБ; або

      d. вторинної профілактичної терапії ізоніазидом у ВІЛ-інфікованих учасників.

   b) Повторний початок лікування активної форми ТБ;

   c) Зміна лікування (включно з частотою або дозуванням) з будь-якої причини, крім повторного інфікування, вагітності або дослідження через провокацію алергічної реакції на медичний препарат.

6. Учасники, які померли під час фази подальшого спостереження (як визначено у протоколі), коли причина смерті вважалася пов'язаною із ТБ.

Запитання PICO (Рекомендація A.2.2.)

У дітей і підлітків віком до 20 років із імовірним або бактеріологічно підтвердженим лікарсько-чутливим туберкульозним менінгітом слід застосовувати шестимісячну схему лікування з інтенсивною фазою чи 12-місячну схему лікування, що відповідає настановам ВООЗ?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Діти та підлітки віком до 20 років із підозрою на туберкульозний менінгіт, спричинений рифампіцин-чутливим збудником, або з бактеріологічно підтвердженим туберкульозним менінгітом, спричиненим рифампіцин-чутливим збудником Субпопуляції: • діти, які живуть з ВІЛ-інфекцією • Діти з тяжким гострим недоїданням Стратифікація за віком: • 0-12 місяців • 1-4 років • 5-9 років • 10-19 років	Інтенсивна 6-місячна схема лікування, що складається з рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду та етіонаміду.	12-місячна схема лікування, що складається з 2HRZE/10HR у стандартних дозах (чинна рекомендація ВООЗ).	Результати лікування туберкульозу: успішне завершення лікування, невдача лікування, смерть, втрата для подальшого спостереження. Рецидив Серйозні побічні реакції Інвалідність / залишкові явища / результати оцінювання нервово-психічного розвитку

* Примітки: діти, у яких діагноз легкого туберкульозу було встановлено комітетом.

Нетяжкий туберкульоз визначається як ТБ з негативним результатом мазка мокротиння, ТБ позагрудних лімфатичних вузлів, ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів без значної обструкції дихальних шляхів або неускладнені форми ТБ легень, обмежені однією часткою і без каверн.

4.2. Лікарсько-стійкий ТБ

4.2.1. Оновлення настанови 2022 р.

Підсумок питань за форматом PICO та порівнянь щодо скорочених схем лікування (6- або 9-місячних)

PICO №	*Запитання PICO*	*Популяція*	*Схема втручання*	*Схема порівняння [джерело даних]*	*Порівняння №*
1	Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи A в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	SA_new	WHO_short [SA_old]	1.1
				WHO_long [ІДП]	1.2
2	Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему лікування тривалістю 6-9 місяців, що включає Lzd, Bdq, Lfx, Z, Eto/Hh/Trd, у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та виключеною стійкістю до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	NExT	поєднання СЛ [NExT]	2.1
				WHO_short [SA_old]	2.2
				WHO_long [ІДП]	2.3
				SA_new	2.4
3	Чи потрібно використовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми BPaL у пацієнтів, яким показано схему BPaL?	МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ	BPaL (усі 3 модифіковані)	BPaL 1200–26 [Nix, ZeNix]	3.1
			BPaL 1200-9		3.2
			BPaL 600-26		3.3
			BPaL 600-9		3.4
			BPaL 600-300		3.5

PICO №	Запитання PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Порівняння №
4	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?	пре-ШЛС-ТБ	BPaL (усі 5)	WHOJong [IPD]	4.1
5	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	BPaL (усі 5)	WHO_short [SA_old]	5.1
				WHOJong [IPD]	5.2
				SA_new	5.3
				NeXT	5,4
б	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?	МЛС/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ	BPaLM	внутрішнє поєднання СЛ у межах дослідження [PRACTECAL]	6.1
				дослідження-СЛ 1 [PRACTECAL]	6.2
				дослідження-СЛ 2 [PRACTECAL]	6.3
				дослідження-СЛ 3 [PRACTECAL]	6.4
				дослідження-СЛ 4 [PRACTECAL]	6.5
7	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?	пре-ШЛС-ТБ		WHOJong [IPD]	7.1
				BPaL (усі 5)	7.2
				BPaLC [PRACTECAL]	7.3

PICO №	Запитання PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння [джерело даних]	Порівняння №
8	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень та без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	BPaLM	WHO_short [SA_old]	8.1
				WHO_long [ІДП]	8.2
				SA_new	8.3
				NeXT	8.4
				BPaL (усі 5)	8.5
				BPaLC [PRACTECAL]	8.6
9	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?	пре-ШЛС-ТБ	BPaLC	WHOJong [IPD]	9.1
				BPaL (усі 5)	9.2
10	Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень та без стійкості до фторхінолонів?	МЛС/Риф-ТБ	BPaLC	WHO_short [SA_old]	10.1
				WHOJong [IPD]	10.2
				SA_new	10.3
				NeXT	10,4
				BPaL (усі 5)	10,5

Запитання 1 (схема SA_new)

Чи потрібно використовувати коротшу цілковито пероральну схему (менше ніж 12 місяців), що включає не менше ніж 3 препарати групи A в пацієнтів з **МЛС/Риф-ТБ** (без стійкості до фторхінолонів?

Популяція	Втручання*	Порівняння**	Результат
Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ (виключена стійкість до FQ плюс інші критерії включення, як для схеми SA_new) *Стратифіковано за:* • Дорослі, підлітки, діти • РТВ, ЕХРТВ • Супутні захворювання: ВІЛ, діабет	SA_new	— WHO_short — WHO_long***	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. ВПС 4. Смерть 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо дані доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

* *Джерела даних: ПАР + АБО в інших країнах (публічний заклик)*

** *Джерела даних:*
- *Коротша схема: SA (надано країною та 2 схеми порівняння в дослідженні TB-PRATECAL) та інші країни (публічний заклик або дослідження)*
- *Триваліші схеми: Білорусь, Республіка Молдова, Грузія, Російська Федерація та інші (публічний запит)*

*** Якщо критерії відповідності для застосування схеми SA_new узгоджені та обмежені тими ж критеріями, що і WHO_short, то порівняння з WHO_long стає менш релевантним, але якщо даних достатньо, ми проводимо це порівняння (у нас може не бути достатньої кількості записів щодо використання дійсно WHO-long схеми, обмежених тією ж популяцією, що і SA_new),

Примітка: *публічний заклик до надання додаткових даних необхідний як для схеми втручання, так і для схеми порівняння*

Запитання 2 (схема дослідження NeXT)

- Чи потрібно використовувати 6-9 місячну коротшу цілковито пероральну схему, що включає **Lzd, Bdq, Lfx, Z, Eto/Hh/Trd**, у пацієнтів з **МЛС/Риф-ТБ** (з виключеною стійкістю до фторхінолонів)?

Популяція	Втручання*	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ без резистентності до фторхінолонів (ФХ) (а також за іншими критеріями включення, як у дослідженні NeXT) *Стратифіковано за:* • Дорослі, підлітки, діти • РТВ, ЕХРТВ • Супутні захворювання: ВІЛ, діабет	NeXT	Триваліша або коротша схема на основі ін'єкційних препаратів (порівняно з дослідженням)	• Успіх лікування (через 24 місяці після початку лікування)
		Зовнішні схеми порівняння**: — WHO_short — SA_new — WHO_long***	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. ВПС 4. Смерть 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів) 6. Посилення лікарської стійкості

* *Джерело даних: Клінічне дослідження NExT – SA.* Від шести до дев'яти місяців застосування цілковито пероральної схеми: Лінезолід 600 мг один раз на добу (у разі виникнення токсичних ефектів дозу знижують до 300 мг), бедаквілін 400 мг протягом 2 тижнів, після чого – 200 мг тричі на тиждень, левофлоксацин 750 мг (за маси тіла менш як 50 кг) або 1000 мг (за маси тіла понад 50 кг) один раз на добу, піразинамід 1000–1750 мг (за маси тіла 40–50 кг) або 1750–2000 мг (за маси тіла 51–70 кг) або 2000–2500 мг (за маси тіла 71–90 кг) один раз на добу, етіонамід 15 мг/кг (максимум 900 мг) один раз на добу або ізоніазид у високій дозі 500 мг (за маси тіла 40–50 кг) або 750 мг (за маси тіла 51–70 кг) або 750–1000 мг (за маси тіла 71–90 кг) один раз на добу, або теризидон 750 мг (за маси тіла 40–70 кг) або 750–1000 мг (за маси тіла 71–90 кг) один раз на добу. Trd використовується тільки для пацієнтів з мутацією KatG (Eto та Hh більше не ефективні)

** Джерела даних:

- Коротші схеми: SA (надано НПБТ) та інші країни (публічний заклик або дослідження)
- Триваліші схеми: Білорусь, Республіка Молдова, Грузія, Російська Федерація та інші (публічний заклик, якщо є)

*** Якщо критерії відповідності для застосування схеми NeXT узгоджені та обмежені тими ж критеріями, що і WHO_short, то порівняння з WHO_long стають менш релевантними, але якщо достатньо даних, ми проводимо це порівняння (у нас може не бути достатньої кількості записів щодо використання дійсно WHO-long схеми, обмежених тією ж популяцією, що і SA_new),

Фонове запитання 1 (схеми дослідження ZeNix та TB-PRACTECAL)

Яким є профіль безпеки схем BPaL з різними рівнями впливу лінезоліду при використанні у пацієнтів з МЛС-ТБ?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з МЛС-ТБ легень (з або без стійкості до фторхінолонів) *Стратифіковано за:* • ВІЛ • Дослідницький центр[1]	Усі схеми BPaL об'єднані та стратифіковані: 1. Lzd 1 200 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq 2. Lzd 1 200 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq 3. Lzd 600 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq 4. Lzd 600 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq 5. Lzd (600 мг x 16 тижнів, 300 мг x 8 тижнів) + Pa + Bdq[2]		Побічні реакції • Серйозні побічні реакції (ПР) • ПР, що становлять особливий інтерес: Подовження інтервалу QT, периферична невропатія, неврит зорового нерва, мієлосупресія, гепатотоксичність.

[1] Існує значна різниця в ПР між дослідницькими центрами у дослідженні ZeNix.

[2] Схема дослідження TB-PRACTECAL, Група 3.

Запитання 3 (схеми BPaL з нижчим впливом Lzd – схеми досліджень ZeNix і TB-PRACTECAL)

Чи потрібно використовувати схеми BPaL з нижчим впливом лінезоліду (доза або тривалість) замість вихідної схеми BPaL у пацієнтів, яким показано схему BPaL?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ та стійкість до фторхінолонів) та з МЛС-ТБ з непереносимістю лікування або не піддається лікуванню[1] *Стратифіковано за:* • МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до FQ • МЛС/Риф-ТБ без стійкості до FQ • Дорослі, підлітки (17-19 років) • Супутні захворювання: ВІЛ, діабет *Якщо є дані:* • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння	Модифікована схема BPaL з нижчим впливом Lzd: 1. Lzd 1 200 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq 2. Lzd 600 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq 3. Lzd 600 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq 4. **Зовнішні дані** (порівняйте, якщо корисно) Lzd (600 мг x 16 тижнів та 300 мг x 8 тижнів) + Pa + Bdq[2]	Схема BPaL[3]: Lzd 1 200 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq 1. *Когорта BPaL у дослідженні ZeNix; і* 2. **Зовнішні дані** (порівняйте, якщо корисно) *Об'єднані когорти досліджень Nix і ZeNix.*	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів) 6. Посилення лікарської стійкості

[1] *Популяція дослідження ZeNix також включає пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів або ін'єкційних препаратів. Пацієнти з непереносимістю або відсутністю відповіді на лікування МЛС-ТБ у дослідженні переважно не переносять або не мають відповіді до раніше рекомендованих ВООЗ схем (до рекомендації 2020 р.).*

[2] *Схема групи 3 дослідження TB-PRACTECAL – зовнішня група порівняння, нерандомізована.*

[3] *Джерела даних: 1) когорта BPaL у дослідженні ZeNix; і 2) когорти Nix та ZeNix разом. Існує різниця у дозуванні Bdq між дослідженнями NiX та ZeNix.*

Запитання 4. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та **зі стійкістю до FQ** *Стратифіковано за:* • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	• **BPaL[1] – комбінована, але за можливості стратифікована за схемою** – 6–9 Lzd 1 200 мг x 26 тижнів + Pa + B – 6–9 Lzd 1 200 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600-300 мг + Pa+ Bdq	WHO_long[2]	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

[1] *Дослідження Nix, Zenix та PRACTECAL*

[2] *Джерела даних:*
- Дані, надані країнами (публічний заклик – для LR);
- Схеми EndTB (ІДП);

Запитання 5. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду, в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень і без стійкості до фторхінолонів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з легеневим МЛС/Риф-ТБ **без резистентності до фторхінолонів (ФХ)** *Стратифіковано за:* • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	• **BPaL[1] – комбінована, але за можливості стратифікована за схемою** – 6–9 Lzd 1 200 мг x 26 тижнів + Pa + B – 6–9 Lzd 1 200 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600-300 мг + Pa+ Bdq	Інші схеми, що відповідають настановам ВООЗ[2] – Коротша схема – Довші схеми Інші схеми: – NeXT – SA_new	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо дані доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

[1] *Дослідження Nix, Zenix та PRACTECAL*

[2] *Джерела даних:*
- Дані, надані країнами (публічний заклик – як SR, так LR);
- ІДП: цілковито пероральна схема (з SA), схеми дослідження EndTB;

Внутрішнє порівняння випробування TB-PRACTECAL

Запитання 6. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень (незалежно від статусу стійкості до FQ) *Стратифіковано за:* • **Стійкість до фторхінолонів** • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету • Дослідницький центр	BPaLM[a]	1. TB-PRACTECAL Контрольні схеми – Схеми стандарту лікування (СЛ) – всі комбіновані 2. Стратифікація схем СЛ: • 9-11 місяців – коротша ін'єкційна схема • 18–24 місяці – традиційна схема (до 2019 р.) • 9-11 місяців – коротша цілковито пероральна схема (SA) • 18–20 місяців – довша цілковито пероральна схема	1. Несприятливий результат лікування (невдача лікування, припинення лікування, смерть, рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) через 72 тижні після рандомізації 2. Небажані явища (серйозні небажані явища або небажані явища 3-го ступеня тяжкості чи вище через 72 тижні після рандомізації; лікарські взаємодії для пацієнтів із ВІЛ-інфекцією). 3. Посилення лікарської стійкості

[a] *група втручання 1 дослідження TB-PRACTECAL: Бедаквілін: 400 мг один раз на день протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів, Претоманід: 200 мг один раз на день протягом 24 тижнів, Моксифлоксацин: 400 мг один раз на день протягом 24 тижнів, Лінезолід: 600 мг на день протягом 16 тижнів, потім 300 мг на день протягом решти 8 тижнів або раніше при помірній переносимості.*

Схеми втручання у дослідженні TB-PRACTECAL порівняно із зовнішніми компараторами

Запитання 7. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та **зі стійкістю до FQ** *Стратифіковано за:* • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	**BPaLM**: 6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx[1]	• **WHO_long**[2] • **BPaL**[3] **– комбінована, але за можливості стратифікована за схемою** – 6–9 Lzd 1 200 мг x 26 тижнів + Pa + B – 6–9 Lzd 1 200 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600-300 мг + Pa + Bdq • **BPaLC**	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. ВПС 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

[1] *Група втручання 1 дослідження TB-PRACTECAL: Бедаквілін: 400 мг один раз на день протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів Претоманід: 200 мг один раз на день протягом 24 тижнів Моксифлоксацин: 400 мг один раз на день протягом 24 тижнів Лінезолід: 600 мг на день протягом 16 тижнів, потім 300 мг на день протягом решти 8 тижнів або раніше при помірній переносимості.*

[2] *Джерела даних:*
- Дані, надані країнами (публічний заклик – для LR);
- Схеми EndTB (ІДП);

[3] *Дослідження Nix, Zenix та PRACTECAL*

Запитання 8. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та моксифлоксацину (BPaLM), в пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ легень та без стійкості до фторхінолонів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та **без стійкості до FQ** *Стратифіковано за:* • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	Група TB-PRACTECAL 1 схема (BPaLM)[a]: 6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx	Інші схеми, що відповідають настановам ВООЗ[b] — WHO_short — WHO_long Інші схеми: — – схема NeXT — SA_new — BPaL — BPaLC	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

[a] *група втручання 1 дослідження TB-PRACTECAL: Бедаквілін: 400 мг один раз на день протягом 2 тижнів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів, Претоманід: 200 мг один раз на день протягом 24 тижнів Моксифлоксацин: 400 мг один раз на день протягом 24 тижнів, Лінезолід: 600 мг на день протягом 16 тижнів, потім 300 мг на день протягом решти 8 тижнів або раніше при помірній переносимості.*

[b] *Джерела даних:*

- Дані, надані країнами (публічний заклик – як SR, так LR);
- ІДП: цілковито пероральна схема (з SA), схеми дослідження EndTB;

Запитання 9. Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів)?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та **зі стійкістю до FQ** *Стратифіковано за:* • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	BPaLC: 6 Bdq-Pa-Lzd-Cfz[1]	• WHO_long[2] • **BPaL[3] – комбінована, але за можливості стратифікована за схемою** – 6–9 Lzd 1 200 мг x 26 тижнів + Pa + B – 6–9 Lzd 1 200 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 26 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600 мг x 9 тижнів + Pa + Bdq – 6–9 Lzd 600-300 мг + Pa+ Bdq	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

[1] *Група втручання 2 дослідження TB-PRACTECAL: Використання лінезоліду: 600 мг на день протягом 16 тижнів, потім 300 мг на день протягом решти 8 тижнів або раніше при помірній переносимості.*

[2] *Джерела даних:*
- Дані, надані країнами (публічний заклик – для LR);
- Схеми EndTB (ІДП);

[3] *Дослідження Nix, Zenix та PRACTECAL*

Запитання 10. Чи слід застосовувати 6-місячну схему лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом і клофазиміном (BPaLC) у пацієнтів із легеневим МЛС/Риф-ТБ без резистентності до фторхінолонів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з легеневим МЛС/Риф-ТБ **без резистентності до фторхінолонів (ФХ)** *Стратифіковано за:* • Позитивний результат мазка • Позитивний результат посіву • Кавітація на рентгенограмі органів грудної клітки • Статус куріння • ВІЛ-статус • Статус діабету	BPaLC[a]: 6 Bdq-Pa-Lzd-Cfz	Інші схеми, що відповідають настановам ВООЗ[b] — Коротша схема — Триваліші схеми Інші схеми: — 6–9 Lzd Bdq Lfx Z Eto/Hh/Trd (схема NeXT) — Цілковито пероральна коротша схема, що містить 3 препарати групи A (схема SA 2019) — 6–9 Lzd 600-300 мг + Pa+ Bdq (група PRATECAL) — Схеми BPaL (Nix/Zenix)	1. Успіх лікування 2. Невдача лікування та рецидив 3. Смерть 4. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 5. Побічні реакції (лікарські взаємодії для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, якщо доступні) 6. Посилення лікарської стійкості

[a] *група втручання 2 дослідження TB-PRACTECAL: лінезолід 600 мг щодня протягом 16 тижнів, потім 300 мг щодня (або 600 мг х3/тиж) протягом 8 тижнів, що залишилися, або раніше при помірній переносимості.*

[b] *Джерела даних:*
- Дані, надані країнами (публічний заклик – як SR, так LR);
- ІДП: цілковито пероральна схема (з SA), схеми дослідження EndTB;

Питання 11 (Застосування бедаквіліну для лікування МЛС/Риф-ТБ у дітей віком до 6 років)

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 6 років чи потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить бедаквілін, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ, без бедаквіліну?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Діти віком до 6 років із рифампіцин-резистентним або мультирезистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ) *Стратифікація за:* • резистентністю до фторхінолонів (у дитини або в імовірного джерела інфекції)	Повністю пероральна схема лікування препаратами другого ряду, що включає бедаквілін *Підгрупові аналізи:* • Коротша схема лікування (9–12 місяців) • Триваліша схема лікування (понад 12 місяців) • Одночасне застосування з деламанідом	Повністю пероральна схема лікування препаратами другого ряду, що НЕ включає бедаквілін і відповідає настановам ВООЗ	• Успішне завершення лікування • Для дітей із бактеріологічно підтвердженим туберкульозом: Бактеріологічне вилікування до завершення лікування • Прихильність до лікування (або переривання лікування через недотримання призначень) • Невдача лікування або рецидив • Виживання (або смерть) • Побічні реакції на протитуберкульозні препарати • Набуття (посилення) лікарської стійкості

Питання 12 (Застосування деламаніду для лікування МЛС/Риф-ТБ у дітей віком до 3 років)

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ віком до 3 років чи потрібно використовувати цілковито пероральну схему лікування, що містить деламанід, в порівнянні з іншими схемами, що відповідають рекомендаціям ВООЗ, без деламаніду?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результати
Діти віком до 3 років із рифампіцин-резистентним або мультирезистентним туберкульозом (МЛС/Риф-ТБ) *Стратифікація за:* • резистентністю до фторхінолонів (у дитини або в імовірного джерела інфекції)	Повністю пероральна схема лікування препаратами другого ряду, що включає деламанід *Підгрупові аналізи:* • Коротша схема лікування (9–12 місяців) • Триваліша схема лікування (понад 12 місяців) • Одночасне застосування з бедаквіліном	Повністю пероральна схема лікування препаратами другого ряду, що НЕ включає деламанід і відповідає настановам ВООЗ	• Успішне завершення лікування • Для дітей із бактеріологічно підтвердженим туберкульозом: Бактеріологічне вилікування до завершення лікування • Прихильність до лікування (або переривання лікування через недотримання призначень) • Невдача лікування або рецидив • Виживання (або смерть) • Побічні реакції на протитуберкульозні препарати • Набуття (посилення) лікарської стійкості

4.2.2. Оновлення настанови 2025 р.

Запитання 1 (6-місячний режим BEAT-TB)

Чи потрібно використовувати 6-місячну схему, що складається з бедаквіліну, деламаніду та лінезоліду з додаванням або без додавання левофлокацину або клофазіміну чи обох (BDLLfx/C), в пацієнтів з Риф-ТБ легень (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї) замість нині рекомендованої 9-місячної схеми лікування?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та **зі стійкістю до FQ або без неї**	схема BDLLfx/C[a]: 6 Bdq-Dlm-Lzd-Lfx/Cfz (та/або)	Схеми порівняння з дослідження BEAT-Tuberculosis: • 9 Bdq(*6*)-Lzd(*2*)-Lfx-Cfz-Hh-Z-E (для пацієнтів, чутливих до Fq) • Нині ВООЗ рекомендує триваліші схеми (18-20 місяців) (для пацієнтів, стійких до Fq)	• Стійкий успіх лікування • Невдача лікування та рецидив • Смерть • Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження • Побічні реакції • Посилення (набуття) лікарської стійкості

[a] Група втручання в дослідженні BEAT-Tuberculosis (6 місяців або 24 тижнів)

Запитання 2 (модифіковані 9-місячні схеми endTB)

Чи потрібно використовувати будь-які 9-місячні схеми endTB для пацієнтів з Риф-ТБ легень (без стійкості до фторхінолонів) замість нині рекомендованих триваліших схем?

Популяція	Втручання[a]	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим МЛС/Риф-ТБ легень та **без стійкості до FQ**	схема 1 endTB: 9 Bdq-Lzd-Mfx-Z схема 2 endTB: 9 Bdq-Lzd-Cfz-Lfx-Z схема 3 endTB: 9 Bdq-Lzd-Dlm-Lfx-Z схема 4 endTB: 9 Dlm-Cfz-Lzd-Lfx-Z схема 5 endTB: 9 Dlm-Cfz-Mfx-Z	Нині ВООЗ рекомендує триваліші схеми (18–20 місяців)	• Стійкий успіх лікування • Невдача лікування та рецидив • Смерть • Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження • Побічні реакції • Посилення (набуття) лікарської стійкості

[a] *endTB групи втручання випробування (9 місяців або 39 тижнів)*

4.2.3. Оновлення настанови 2026 р.

Питання за форматом PICO 1 (на основі метааналізу досліджень BEAT Tuberculosis[80] та endTB-Q[81])

Чи слід застосовувати схему BDLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість триваліших 18-місячних схем лікування?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим пре-ШЛС-ТБ легень, зі стратифікацією за ступенем тяжкості	**BDLC схема[a]:** **6 Bdq-Dlm-Lzd-Cfz**	**Триваліші схеми лікування, які наразі рекомендує ВООЗ[a]**	7. Стійкий успіх лікування 8. Невдача лікування та рецидив 9. Смерть 10. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 11. Побічні реакції 12. Посилення (набуття) лікарської стійкості

[a] *Метааналіз досліджень BEAT Tuberculosis та endTB-Q*

Питання за форматом PICO 2 (на основі дослідження TB-PRACTECAL[82])

Чи потрібно застосовувати схему BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість схем лікування, використаних як групи порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим пре-ШЛС-ТБ або МЛС/Риф-ТБ легенья, зі стратифікацією за ступенем тяжкості	**BPaL схема [b]** **6 Bdq-Pa-Lzd**	**Триваліші схеми лікування, які наразі рекомендує ВООЗ[a]** (Примітка: виключаючи будь-які 9-місячні схеми лікування в групі порівняння дослідження)	13. Стійкий успіх лікування 14. Невдача лікування та рецидив 15. Смерть 16. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 17. Побічні реакції 18. Посилення (набуття) лікарської стійкості

[a] *Використати дані учасників дослідження з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ у групі BPaL та екстраполювати їх на пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ*

[b] *Оновлений набір даних дослідження TB-PRACTECAL, що містить більше записів*

80 https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.05.04.25326549v1

81 Бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін для лікування рифампіцин-резистентного та фторхінолон-резистентного туберкульозу (endTB-Q): відкрите багатоцентрове стратифіковане рандомізоване контрольоване дослідження III фази з перевіркою не меншої ефективності – The Lancet Respiratory Medicine.

82 Скорочені пероральні схеми лікування рифампіцин-резистентного туберкульозу легень (TB-PRACTECAL): відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження IIb–III фаз із кількома групами та перевіркою не меншої ефективності – The Lancet Respiratory Medicine.

Фонове питання 2.1 (на основі операційних досліджень та обсерваційних даних, зібраних у межах відкритого публічного запиту).

Якими є результати лікування пацієнтів, які отримують BPaL?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим пре-ШЛС-ТБ або МЛС/Риф-ТБ легень	BPaL[a]	Без групи порівняння	19. Стійкий успіх лікування 20. Невдача лікування та рецидив 21. Смерть 22. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 23. Побічні реакції 24. Посилення (набуття) лікарської стійкості

[a] *Джерело даних: усі доступні дані, зокрема дані операційних досліджень і програмного впровадження*

Питання за форматом PICO 3 (на основі дослідження TB-PRACTECAL)

Чи потрібно застосовувати схему BPaLC у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень замість схем лікування, використаних як групи порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим пре-ШЛС-ТБ або МЛС/Риф-ТБ легень[a], зі стратифікацією за тяжкістю	**BPaLC** схема [b] **6 Bdq-Pa-Lzd-Cfz**	**Нині ВООЗ рекомендує триваліші схеми** [a]	25. Стійкий успіх лікування 26. Невдача лікування та рецидив 27. Смерть 28. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 29. Побічні реакції 30. Посилення (набуття) лікарської стійкості

[a] *Використати дані учасників дослідження з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ у групі BPaL та екстраполювати їх на пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ*

[b] *Оновлений набір даних дослідження TB-PRACTECAL, що містить більше записів*

Фонове питання 3.1 (на основі операційних досліджень та обсерваційних даних, зібраних у межах відкритого публічного запиту)
Якими є результати лікування пацієнтів, які отримують BPaLC?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим пре-ШЛС-ТБ або МЛС/Риф-ТБ легень	BPaLC[a]	Без групи порівняння	31. Стійкий успіх лікування 32. Невдача лікування та рецидив 33. Смерть 34. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 35. Побічні реакції 36. Посилення (набуття) лікарської стійкості

Питання за форматом PICO 4-6 (на основі дослідження TB-PRACTECAL)

PICO	Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Чи слід застосовувати схему лікування BPaL замість схеми BPaLM у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень?	Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим легеневим пре-ШЛС-ТБ	BPaL[b]	BPaLM[b]	37. Стійкий успіх лікування 38. Невдача лікування та рецидив 39. Смерть 40. Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження 41. Побічні реакції 42. Посилення (набуття) лікарської стійкості
Чи слід надавати перевагу схемі BPaLC перед схемою BPaLM для лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень?	Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим легеневим пре-ШЛС-ТБ	BPaLC[b]	BPaLM[b]	
Чи слід надавати перевагу схемі BPaLC перед схемою BPaL для лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень?	Пацієнти з мікробіологічно підтвердженим легеневим пре-ШЛС-ТБ	BPaLC[b]	BPaL[b]	

[a] *Джерело даних: усі доступні дані, зокрема дані операційних досліджень і програмного впровадження*

[b] *Оновлений набір даних дослідження TB-PRACTECAL, що містить більше записів*

4.3. Догляд за пацієнтами з ТБ і надання їм підтримки

Втручання з догляду й підтримки для всіх пацієнтів із ТБ (Оновлення настанови 2017 р.)

Запитання 1. Чи призводять втручання для сприяння прихильності до лікування ТБ в якійсь мірі до нижченаведених результатів у пацієнтів із ТБ?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти, що проходять лікування ЛЧ-ТБ Пацієнти, що проходять лікування МЛС-ТБ Діти (віком 0–14 років) і дорослі ВІЛ-інфіковані й ВІЛ-неінфіковані пацієнти з ТБ	Будь-яке втручання для сприяння прихильності до лікування • Нагляд за лікуванням (підтримка лікування, віртуальна (відео-) підтримувана терапія) • Втручання для поліпшення прихильності до лікування (наприклад, контролери приймання препаратів та/або нагадування через СМС або телефонні дзвінки) • Соціальна підтримка (освітня, психологічна, матеріальна) • Комбінації вищезазначених втручань	Стандартна практика[83]	• Прихильність до лікування (або переривання лікування через відсутність прихильності) • Традиційні результати лікування ТБ: вилікування або завершення лікування, неефективність, рецидив, виживання/смерть • Побічні реакції протитуберкульозних препаратів (тяжкість, тип, клас органів) • Витрати для пацієнта, включно з прямими витратами на медичну допомогу й іншими витратами, як-от транспортними, і втраченою заробітною платою через утрату працездатності • Витрати на послуги охорони здоров'я

[83] Рутинна практика: регулярне отримання протитуберкульозних препаратів та консультації з лікарем або іншими медичними працівниками доступні за необхідності; Лікування ТБ безкоштовне; надається необхідна інформація/медична освіта щодо лікування ТБ.

Моделі догляду за пацієнтами з лікарсько-стійким ТБ (оновлення настанов 2011 та 2017 років)

Запитання 2. Чи призводить амбулаторна терапія, як порівняти зі стаціонарним лікуванням, у якійсь мірі до нижченаведених результатів серед пацієнтів із МЛС-ТБ?

Запитання 3. Чи призводять децентралізоване лікування та догляд за пацієнтами з МЛС-ТБ в якійсь мірі до нижченаведених результатів?

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти, що проходять лікування МЛС-ТБ	Децентралізоване лікування й догляд (надається неспеціалізованими або периферійними медичними центрами; громадським медперсоналом, громадськими волонтерами або співробітниками ЗОЗ, які здійснюють підтримку лікування) • Лікування й підтримка пацієнтів • Ін'єкції під час інтенсивної фази • Спеціалізована допомога в разі супутніх захворювань (наприклад, ВІЛ, діабет, хронічні захворювання легень або інші стани, як-от слухова функція, функція нирок, функція печінки, неврологія, офтальмологія)	Лікування й догляд, які надають виключно центри або команди, що спеціалізуються на лікарсько-стійкому ТБ	• Прихильність до терапії (або переривання лікування через відсутність прихильності) • Традиційні результати лікування ТБ: вилікування або завершення лікування, неефективність, рецидив, виживання/смерть • Побічні реакції на протитуберкульозні препарати (тяжкість, тип, клас органів) • Набуття (посилення) лікарської стійкості • Витрати для пацієнта, включно з прямими витратами на медичну допомогу й іншими витратами, як-от транспортними, і втраченою заробітною платою через утрату працездатності • Витрати для системи охорони здоров'я

Моделі догляду за дітьми й підлітками з ТБ (Оновлення настанов, 2022 р.)

Запитання 4. Моделі догляду для виявлення випадків ТБ та закладів профілактики ТБ з поширеністю ТБ в загальній кількості 100 на 100 000 населення або більше:

a. Що слід використовувати для лікування дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ: децентралізоване лікування дитячого та підліткового ТБ, чи його централізоване лікування (на рівні направлення або третинної лікарні)?

b. У разі дітей і підлітків, які контактують із ТБ, чи слід використовувати децентралізовані послуги з профілактики й лікування ТБ, чи централізовані послуги (на рівні направлення або третинної лікарні) для збільшення охоплення профілактичним лікуванням ТБ дітей та підлітків, які відповідають критеріям?

c. Під час лікування дітей і підлітків з ознаками й симптомами ТБ слід використовувати сімейно орієнтовані інтегровані послуги, чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги?

У разі дітей і підлітків, які контактують із ТБ, чи слід використовувати сімейно орієнтовані інтегровані послуги, чи стандартні, не орієнтовані на сім'ю, неінтегровані послуги для збільшення охоплення профілактичним лікуванням ТБ дітей та підлітків, які відповідають критеріям?

Паліативна допомога (оновлення настанов 2026 року)

Чи слід надавати пацієнтам із легеневим Риф/МЛС-ТБ паліативну допомогу під керівництвом медичних сестер[84] на додаток до ефективного лікування замість лише ефективного лікування без таких втручань?

[84] https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(25)00173-1/fulltext

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
Пацієнти з МЛС/Риф-ТБ: • *Особи з підтвердженим рифампіцин-резистентним або мультирезистентним туберкульозом за результатами діагностичного тесту GeneXpert (тобто з резистентністю до рифампіцину або одночасно до ізоніазиду та рифампіцину).* • *Дорослі віком від 18 років.* • *Здатні надати інформовану згоду.*	**Лікування МЛС/Риф-ТБ і втручання з паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер[a]** Втручання з паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер (відповідно до стандартів Африканської асоціації паліативної допомоги), що охоплюють фізичні, психологічні, соціальні та духовні аспекти, у поєднанні з лікуванням лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС-ТБ): Учасники групи втручання отримували нову міжсекторальну паліативну допомогу, що відповідала Глобальному плану подолання туберкульозу на 2023–2030 роки; допомогу надавав місцевий хоспіс добровільного сектору у співпраці з державною службою з лікування туберкульозу. Модель паліативної допомоги розробили відповідно до стандартів паліативної допомоги в Африці Африканської асоціації паліативної допомоги. Компонент паліативної допомоги, який надавав хоспіс, реалізовувався під керівництвом медичних сестер, що узгоджується з доказовими даними про те, що медичні сестри мають належну кваліфікацію для надання пацієнтам із мультирезистентним туберкульозом окремих видів допомоги, зокрема щодо лікування, подолання стигматизації, забезпечення прихильності до лікування та контролю побічних ефектів, а також для підтримки пацієнтів і їхніх родин наприкінці життя.	**МЛС/Риф-ТБ Лікування без втручань із паліативної допомоги.** Воно передбачало або амбулаторну консультацію, або короткострокову госпіталізацію тривалістю від 2 до 4 тижнів після початку лікування; надалі, залежно від стану пацієнта, подальшу допомогу та клінічне оцінювання здійснювали під час щомісячних амбулаторних прийомів під керівництвом медичної сестри. Однак у разі виникнення проблем до призначеної дати повторного огляду пацієнти могли повторно звернутися до клініки для клінічного оцінювання або отримання повторного запасу лікарських засобів.	1. Первинний результат: симптоми та проблеми, пов'язані з потребою в паліативній допомозі, які щомісяця протягом 4 місяців оцінювали за допомогою інтегрованої шкали результатів паліативної допомоги Африканської асоціації паліативної допомоги (APOS). 2. Вторинні результати: a. Психологічні порушення, які щомісяця протягом 4 місяців оцінювали за допомогою Загального опитувальника здоров'я з 12 пунктів (GHQ-12). b. Якість життя, яку щомісяця протягом 4 місяців оцінювали за допомогою опитувальника ВООЗ для оцінювання якості життя WHOQOL-BREF із 26 пунктів. c. Прихильність до лікування: у учасників запитували, чи пропускали вони будь-які дози протитуберкульозних препаратів протягом попереднього місяця. d. Вживання алкоголю: Учасникам ставили одне запитання про те, чи вживали вони алкоголь протягом попереднього місяця (так або ні).

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
	Пацієнти з МЛС-ТБ у групі втручання отримували додаткову паліативну допомогу в туберкульозній клініці (для госпіталізованих пацієнтів) або вдома, залежно від обставин. Спочатку медичні сестри проводили разом із пацієнтом детальне комплексне оцінювання, орієнтоване на людину, з урахуванням фізичних, психологічних, соціальних і духовних потреб та проблем як самого пацієнта, так і його родини. Медичні сестри надавали підтримку відповідно до результатів оцінювання (наприклад, полегшення болю та контроль симптомів, планування догляду), а також скеровували пацієнтів до відповідних фахівців у разі потреб, що виходили за межі компетенції медичних сестер (наприклад, потреби в духовній або фінансовій підтримці). Після первинного детального оцінювання медична сестра з паліативної допомоги щотижня відвідувала пацієнтів, госпіталізованих до туберкульозного відділення; для пацієнтів, які перебували вдома, передбачалися домашні візити раз на два тижні, а в проміжні тижні – телефонні дзвінки для з'ясування симптомів і проблем, що могли виникнути між візитами. Медичні сестри, які надавали паліативну допомогу в межах втручання, уже працювали в хоспісі; для цілей цього дослідження вони пройшли початковий дводенний навчальний курс із питань мультирезистентного туберкульозу та потреб у паліативній допомозі.	Усі державні заклади охорони здоров'я могли скеровувати пацієнтів із поширеним захворюванням до хоспісу для отримання паліативної допомоги та допомоги наприкінці життя, хоча направлення пацієнтів із туберкульозом траплялися рідко. Медичні сестри державних закладів охорони здоров'я, які надавали пацієнтам із туберкульозом стандартну допомогу, не проходили спеціального навчання з паліативної допомоги.	e. Отримання послуг: Ми щомісяця протягом 4 місяців застосовували опитувальник «Інвентаризація отримання послуг клієнтами», що складається з 23 пунктів і передбачає самооцінювання,

Популяція	Схема втручання	Схема порівняння	Результат
	а також стандартні операційні процедури Уганди щодо ведення пацієнтів, інфекційного контролю та лікування мультирезистентного туберкульозу. Медичні сестри, які надавали втручання, також мали звичайний доступ до клінічних фахівців і лікарів хоспісу для отримання додаткових консультацій щодо окремих клінічних випадків. Лікарські засоби, які зазвичай були недоступні в державних закладах (наприклад, морфін для перорального застосування у формі розчину та бісакодил), за потреби надавав пацієнтам групи втручання хоспіс. Втручання тривало 3 місяці.		

Додаток **5.** Резюме доказових даних, Профілі доказів за системою GRADE та таблиці «Докази – рішення»

5.1 Лікарсько-чутливий ТБ

5.1.1 Оновлення настанови 2010 та 2022 рр.

Профілі доказів та таблиці «Докази – рішення»:

Див. *Зведену настанову ВООЗ з туберкульозу: модуль 4: лікування: лікування лікарсько-чутливого туберкульозу: вебдодатки.* Вебдодаток 4

https://iris.who.int/handle/10665/353398

Див. Зведену настанову ВООЗ з туберкульозу: модуль 5: Ведення туберкульозу в дітей і підлітків: вебдодатки. Вебдодатки 2 та 3

Вебдодаток 2: Таблиці GRADE із підсумковими даними щодо доказів: https://iris.who.int/handle/10665/352508

Вебдодаток 3: Таблиці доказових даних та рішень GRADE: https://iris.who.int/handle/10665/352509

5.2 Лікарсько-стійкий ТБ

5.2.1 Оновлення настанови 2011 та 2022 рр.

Профілі доказів та таблиці «Докази – рішення»:

Див. *Зведену настанову ВООЗ з туберкульозу: модуль 4: лікування: лікування лікарсько-стійкого туберкульозу: Вебдодаток, оновлення 2022 р.* Вебдодатки 3 та 4

https://iris.who.int/handle/10665/365284

5.2.2 Оновлення настанови 2025-26

Профілі доказів та таблиці «Докази – рішення»:

Щодо всіх питань за форматом PICO з 2022 року див. *Зведену настанову ВООЗ з туберкульозу: модуль 4: лікування: лікування лікарсько-стійкого туберкульозу: Вебдодаток, оновлення 2022 р.* Вебдодатки 3 та 4

https://iris.who.int/handle/10665/365284

Щодо всіх питань за форматом PICO з 2025 року див. Модуль 4: лікування та догляд. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2025. додаток 5. Профілі доказів за системою GRADE та таблиці «Докази – рішення»

https://iris.who.int/handle/10665/380799

Щодо всіх питань за форматом PICO з 2026 року див. профілі доказових даних GRADE та таблиці «від доказів до рішень» наприкінці цього додатка.

Профіль доказових даних для питання PICO 1a.

Схема лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (питання PICO 1a)

Список літератури:												
Оцінка вірогідності								Огляд результатів				
								Частота подій у дослідженні (%)			Очікувані абсолютні ефекти	
Учасники (дослідження) Подальше спостереження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Публікаційне упередження	Загальний рівень достовірності доказів		За триваліших 18-місячних схем лікування	За схемою лікування BDLC	Відносний ефект (95 % ДІ)	Ризик за триваліших 18-місячних схем лікування	Різниця ризиків за схеми лікування BDLC
Невдача лікування та рецидив (лише за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 18 місяців)												
153 (2 РКВ)	не серйозна	не серйозна	не серйозна	надзвичайно серйозна [a]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a]		7/64 (10,9%)	10/89 (11,2%)	**RR 1,19** (від 0,48 до 2,96)	7/64 (10,9%)	**На 20 випадків більше на 1000 осіб** (від 80 випадків менше до 119 випадків більше)[b]
Смерть (лише за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 18 місяців)												
153 (2 РКВ)	не серйозна	не серйозна	не серйозна	надзвичайно серйозна [a]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a]		2/64 (3,1%)	1/89 (1,1%)	**RR 0,36** (від 0,05 до 2,70)	2/64 (3,1%)	**на 20 менше 1000 осіб** (від 97 випадків менше до до на 34 більше)[c]
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (лише за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 18 місяців)												
153 (2 РКВ)	серйозна[d]	не серйозна	не серйозна	серйозна [a]	немає	⨁⨁◯◯ Низька[a,c]		0/64 (0,0%)	0/89 (0,0%)	не піддається оцінці	0/64 (0,0%)	**на 0 менше 1000 осіб** (від 57 випадків менше до до на 42 більше)[c]
Небажані явища (3–4-го ступеня тяжкості) (лише за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 18 місяців)												
153 (2 РКВ)	серйозна[d]	не серйозна	не серйозна	надзвичайно серйозна [a]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низький[a,d]		39/64 (60,9%)	53/89 (59,6%)	**RR 0,92** (від 0,71 до 1,19)	39/64 (60,9%)	**на 48 менше 1000 осіб** (від 205 випадків менше до 109 випадків більше)[b]
Посилення медикаментозної резистентності (лише за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 18 місяців)												
153 (2 РКВ)	не серйозна	не серйозна	не серйозна	надзвичайно серйозна [a]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a]		5/64 (7,8%)	8/89 (9,0%)	**RR 1,31** (від 0,46 до 3,74)	5/64 (7,8%)	**На 23 випадків більше на 1000 осіб** (від 63 випадків менше до до на 109 більше)[c]

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

Пояснення

a. Рівень достовірності доказів знижували на один, два або три рівні залежно від кількості порогових значень, перетнутих межами довірчого інтервалу для кожного результату.

b. З поправкою на вихідну тяжкість захворювання, дослідження, туберкульоз в анамнезі, індекс маси тіла, вік і ВІЛ-статус.

c. Без поправок через низьку частоту подій.

d. Учасники дослідження та його персонал знали про розподіл учасників за групами. Рівень достовірності доказів знижували на один рівень для результатів, вимірювання яких могло зазнати впливу через відсутність засліплення.

PICO 1a. Перехід від доказів до рішення

Запитання	
Чи слід застосовувати схему лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (питання PICO 1a)?	
ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (питання PICO 1a)
ВТРУЧАННЯ:	схема BDLC
ПОРІВНЯННЯ:	триваліші 18-місячні схеми лікування
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Невдача лікування та рецидив (лише за нетяжкого перебігу захворювання); смерть (лише за нетяжкого перебігу захворювання); втрата для подальшого спостереження під час лікування (лише за нетяжкого перебігу захворювання); небажані явища (3–4-го ступеня тяжкості) (лише за нетяжкого перебігу захворювання); посилення медикаментозної резистентності (лише за нетяжкого перебігу захворювання); невдача лікування та рецидив (за нетяжкого й тяжкого перебігу захворювання); смерть (за нетяжкого й тяжкого перебігу захворювання); втрата для подальшого спостереження під час лікування (за нетяжкого й тяжкого перебігу захворювання); небажані явища (3–4-го ступеня тяжкості) під час лікування (за нетяжкого й тяжкого перебігу захворювання); посилення резистентності до досліджуваних препаратів (за нетяжкого й тяжкого перебігу захворювання).
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація – популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Це питання стосується ефективності та безпеки 6-місячної схеми лікування BDLC пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу порівняно з чинним стандартом лікування.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ із залучення громадянського суспільства до боротьби з туберкульозом; організація Survivors Against TB, Індія), Erlina Burhan (лікарня Persahabatan, Джакарта; медичний факультет Університету Індонезії), Muhwa Chakaya (Національна програма боротьби з туберкульозом Кенії), Gerry Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (референс-центр Міністерства охорони здоров'я Бразилії з питань МЛС-ТБ), Kelly Dooley (Медичний центр Університету Вандербільта, США), Sobia Faisal (Greenstar Social Marketing, Пакистан), Elmira Gurbanova (пульмонологічна клініка Тартуського університету, Естонія), Eric Krakauer (Гарвардська медична школа, США), Christoph Lange (Дослідницький центр Борстель, Німеччина), Yuhong Liu (Пекінська грудна лікарня, Китай), Andrey Maryandyshev (підрозділ фтизіопульмонології Північного державного медичного університету, Архангельськ, Російська Федерація), Graeme Meintjes (Кейптаунський університет, Південна Африка), Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з туберкульозом Ісламської Республіки Іран), Mamel Quelapio (незалежний консультант, Філіппіни), Moorine Sekkade (Національна програма боротьби з туберкульозом Уганди), Wei Sha (Шанхайська пульмонологічна лікарня, Китай), Urvashi Singh (Національна програма боротьби з туберкульозом Міністерства охорони здоров'я Індії), Shaheed Vally Omar (Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу Південної Африки), Luan Vo (Friends for International Tuberculosis Relief, В'єтнам). Жоден член ГРН не мав суттєвих конфліктів інтересів, які б унеможливлювали його участь.

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

- ○ Ні
- ○ Ймовірно, ні
- ○ Ймовірно, так
- ● Так
- ○ Коливається
- ○ Невідомо

Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2024 році, за оцінками, 10,7 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,23 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2024 році буде діагностовано близько 390 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповідали критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 165 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Останніми роками досягнуто значного прогресу завдяки впровадженню вдосконалених методів діагностики та ефективніших лікарських засобів, що дало змогу раніше виявляти захворювання та підвищити частоту успішного лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах; серед пацієнтів, включених до програм лікування у 2022 році, показник успішності лікування становив 71 %.

МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довшими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на підставі даних спостережних досліджень коротших схем лікування, проведених у різних країнах Азії та Африки, ВООЗ уперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему лікування, що містила ін'єкційний препарат і передбачала коротшу тривалість лікування порівняно з чинним на той час стандартом лікування тривалістю 18–20 місяців для пацієнтів, які відповідали критеріям застосування цієї схеми. Докази стійких наслідків, пов'язаних із токсичністю ін'єкційних препаратів, сприяли подальшому прогресу в розробленні нових методів лікування, зокрема коротших схем без ін'єкційних препаратів. У 2019 році ВООЗ розглянула та рекомендувала 9-місячну схему лікування, що містила бедаквілін і передбачала застосування виключно пероральних препаратів.

Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат – претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї.

Останні настанови, засновані на доказових даних, щодо лікування та надання допомоги при ТБ і лікарсько-стійкому ТБ, зокрема МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ, були опубліковані ВООЗ у квітні 2025 року під назвою «Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу: модуль 4. Лікування та надання допомоги». ВООЗ об'єднала всі рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, лікарсько-чутливого ТБ, а також надання допомоги та підтримки пацієнтам із ТБ у трьох окремих розділах консолідованих настанов. Рекомендацію щодо застосування ще однієї 6-місячної схеми лікування BDLLfxC, розроблену на підставі доказових даних дослідження BEAT Tuberculosis, проведеного в Південній Африці, було включено до оновленої версії настанов 2025 року.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

У контексті цієї нової рекомендації попередні відповідні рекомендації передбачають:

ВООЗ рекомендує застосування 6-місячної схеми лікування, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду (600 мг), левофлоксацину та клофазиміну (BDLLfxC), у пацієнтів із МР/РР-ТБ **незалежно від наявності або відсутності стійкості до фторхінолонів**.

(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)

Примітки

1. ТМЧ на фторхінолони наполегливо рекомендується для осіб із МЛС/Риф-ТБ.
Хоча результати ТМЧ не повинні затримувати початок лікування за схемою BDLLfxC, вони мають використовуватися для вирішення питання щодо доцільності включення левофлоксацину або клофазиміну.

2. Ця рекомендація стосується:

a. осіб із МР/РР-ТБ або перед-ШЛС-ТБ(тобто МЛС/Риф-ТБ з стійкістю до фторхінолонів);

b. пацієнтів з попереднім прийомом бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду або клофазиміну менш ніж 1 місяць.
У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати цю схему, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів.

c. людей з діагностованим ТБ легень різного віку, включаючи дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю.

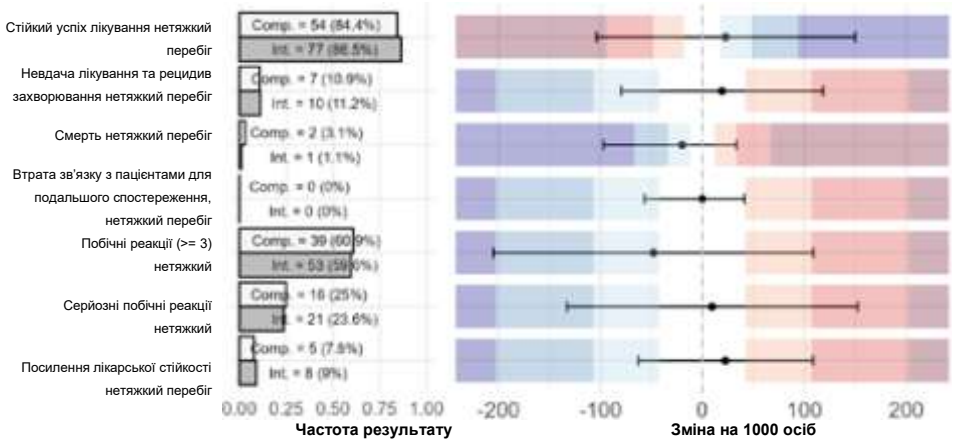
d. осіб із більшістю форм позалегеневого ТБ, за винятком ТБ ЦНС, остеоартикулярного ТБ або дисемінованих форм з ураженням кількох органів;

e. Діти і підлітки без бактеріологічного підтвердження ТБ або патернів стійкості, але з високою ймовірністю МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних симптомів та контактів з підтвердженим випадком МЛС/Риф-ТБ).

	Після нещодавнього оновлення рекомендацій ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ з'явилися нові або повніші доказові дані клінічних випробувань чи операційних досліджень щодо застосування комбінацій лікарських засобів для лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які Група з розроблення настанов, скликана ВООЗ, ще не оцінювала. До цих схем лікування належать нова 6-місячна схема, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (дослідження endTB-Q та BEAT-TB у Південній Африці), а також 6-місячні схеми лікування BPaL і BPaLC (повніші дані дослідження TB-PRATECAL та додаткові дані операційних досліджень або програмного впровадження) для лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до хінолонів. Доказові дані цих досліджень було передано ВООЗ, і цю Групу з розроблення настанов (ГРН) скликано для оцінювання нових доказових даних щодо лікування та паліативної допомоги пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, щоб забезпечити відображення найновіших варіантів лікування та надання допомоги в політиці ВООЗ.	3. У разі, якщо статус стійкості до фторхінолонів невідомий, лікування слід починати за схемою BDLLfxC, а потім коригувати відповідно до результатів ТМЧ. У випадку чутливості до фторхінолонів клофазимін слід скасувати, і схему розпочати або продовжити у складі: бедаквілін, деламанід, лінезолід та левофлоксацин (BDLLfx). **У разі стійкості до фторхінолонів левофлоксацин слід скасувати, і схему розпочати або продовжити як бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (BDLC).**

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Незначні ● Малі ○ Помірні ○ Великі ○ Коливається ○ Невідомо	Результати лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували лікування за схемою BDLC, порівнювали з результатами лікування пацієнтів, які отримували повністю пероральні схеми стандартного лікування (СЛ) тривалістю 18–20 місяців для пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, застосовані в клінічних випробуваннях BEAT-TB та endTB-Q. Первинний аналіз було проведено за 76 тижні після початку лікування. Когорту пацієнтів стратифікували на групи з пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу (у дослідженнях позначеного як «легкий») і тяжкого перебігу. Учасники з пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу, які отримували схему лікування BDLC (n=87), порівняно з учасниками, які отримували схеми лікування відповідно до стандарту лікування, рекомендованого ВООЗ, у дослідженнях BEAT-TB та endTB-Q (n=61), мали такі результати: • вищий рівень невдач або рецидивів: 11,2% проти 10,9%; PP=на 20 більше на 1000, 95% ДІ: від на 80 менше до на 119 більше на 1000) • нижчий рівень смертності: 1,1% проти 3,1%; PP=на 20 менше на 1000 (95% ДІ: від на 97 менше до на 34 більше на 1000 осіб); • такий самий рівень ВПС: 0,0% проти 0,0%; PP=на 0 менше на 1000 (95% ДІ: від на 57 менше до на 42 більше на 1000 осіб); • нижчий рівень ПР 3-5 ступенів: 59,6% проти 60,9%; PP=на 48 менше на 1000 (95% ДІ: від 205 випадків менше до 109 випадків більше на 1000 осіб); і • вищі рівні посилення стійкості: 9,0% проти 7,8%; PP = на 23 більше на 1000 (95% ДІ: від на 63 менше до на 109 більше на 1000). **Рис. Візуальне зображення абсолютних ефектів відносно порогів прийняття рішень, що використовуються ГРН** **PICO 1 (FQR) Нетяжкий**  	**На підставі доказових даних досліджень і додаткових міркувань ГРН обговорила абсолютні ефекти з огляду на порогові значення для прийняття рішень, описані нижче, і дійшла висновку, що застосування BDLC може мати невеликі бажані ефекти у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу.** Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення: **Смерть** • Незначний ефект або відсутність важливого ефекту: на ≤12 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 12–34 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 34–67 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 67 менше або більше випадків на 1000 осіб **Неефективність лікування або рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічні реакції та посилення (набуття) лікарської стійкості** • Незначний ефект або відсутність важливого ефекту: на ≤41 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 41–107 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 107–202 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 202 менше або більше випадків на 1000 осіб Примітка: ГРН не розглядала стійкий успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пояснюється тим, що успішне завершення лікування математично є просто доповненням до трьох несприятливих результатів (невдача, смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) і, таким чином, не несе жодної додаткової чи незалежної інформації.

Резюме результатів для схеми лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (питання PICO 1a)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогідність	Що відбувається
			тривaліші 18-місячні схеми лікування	[a] схема BDLC	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**ВР = 1,19** (від 0,48 до 2,96)	109 на 1000	**112 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 20 більше на 1000** (від 80 випадків менше до 119 більше)[a]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	
Смерть (нетяжкий перебіг захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**ВР = 0,36** (від 0,05 до 2,70)	31 на 1000	**11 на 1000 (-- до--) [c]**	**на 20 менше на 1000** (від на 97 менше до на | 34 більше) [c]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження під час лікування (лише за нетяжкого перебіг захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	не піддається оцінці	0 на 1000	**на 1000 (-- до--) [c]**	**на 0 менше на 1000** (від на 57 менше до на 42 більше) [c]	⨁⨁◯◯ Низька[b,d]	
Небажані явища (3–4-го ступеня тяжкості) (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**ВР = 0,92** (від 0,71 до 1,19)	609 на 1000	**596 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 48 менше на 1000** (від на 205 менше до на 109 більше) а	⨁◯◯◯ Дуже низька[b,d]	
Посилення медикаментозної резистентності (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 1,31** (від 0,46 до 3,74)	78 на 1000	**90 на 1000 (-- до--) [c]**	**на 23 більше на 1000** (від на 63 менше до на 109 більше) [c]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. З поправкою на вихідну тяжкість захворювання, дослідження, туберкульоз в анамнезі, індекс маси тіла, вік і ВІЛ-статус.
b. Рівень достовірності доказів знижували на один, два або три рівні залежно від кількості порогових значень, перетнутих межами довірчого інтервалу для кожного результату.

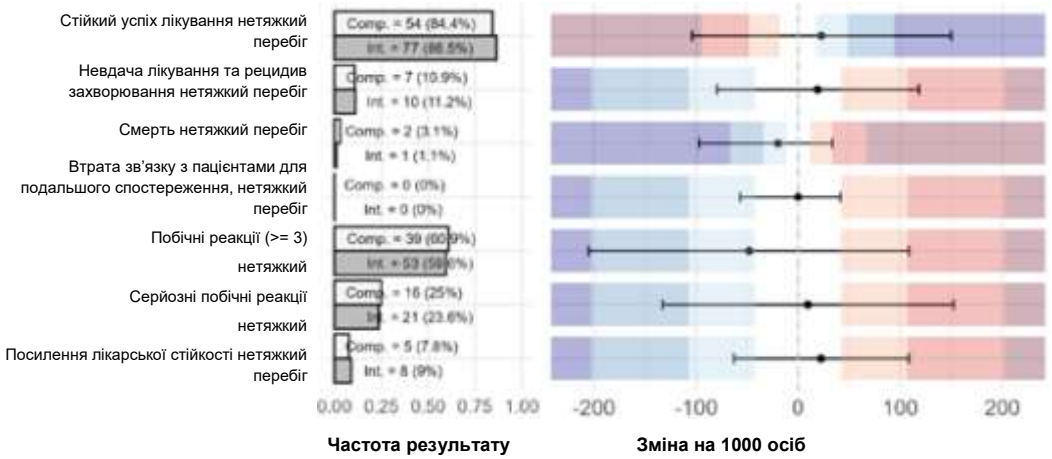
Тривалість лікування

Крім результатів для здоров'я, включених до представлених вище досліджень, «Профілі цільових схем лікування туберкульозу» ВООЗ (ВООЗ, 2023) визначили певні характеристики схеми як бажані очікувані ефекти. До них належать коротша тривалість лікування та зниження кількості таблеток, що приймаються.

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі ○ Помірні ○ Малі ● Незначні ○ Коливаються ○ Невідомо	**PICO 1 (FQR) Нетяжкий**	**На підставі доказових даних досліджень і додаткових міркувань ГРН обговорила абсолютні ефекти з огляду на порогові значення для прийняття рішень, наведені нижче, і дійшла висновку, що застосування BDLC може мати незначні небажані ефекти у пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання.**



Група відзначила відмінності, що спостерігалися між пацієнтами з легким і тяжким перебігом захворювання. Небажані ефекти були виразнішими у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання.

Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення:

Невдача лікування або рецидив і посилення (набуття) медикаментозної резистентності

- Незначний ефект або відсутність важливого ефекту: на ≤41 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Малий ефект: на 41–107 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Помірний ефект: на 107–202 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Великий ефект: > на 202 менше або більше випадків на 1000 осіб

Примітка: ГРН не розглядала стійкий успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пояснюється тим, що успішне завершення лікування математично є просто доповненням до трьох несприятливих результатів
лікування (невдачі лікування, смерті та втрати для подальшого спостереження), а отже,
не містить жодної додаткової чи незалежної інформації.

Резюме результатів для схеми лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (питання PICO 1a)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогідність	Що відбувається
			тривалiші 18-місячні схеми лікування	[a] схема BDLC	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**ВР = 1,19** (від 0,48 до 2,96)	109 на 1000	**112 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 20 більше на 1000** (від 80 випадків менше до 119 більше)[a]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	
Смерть (нетяжкий перебіг захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**ВР = 0,36** (від 0,05 до 2,70)	31 на 1000	**11 на 1000 (-- до--) [c]**	**на 20 менше на 1000** (від на 97 менше до на 34 більше) [c]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження під час лікування (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	не піддається оцінці	0 на 1000	**-- на 1000 (-- до--) [c]**	**на 0 менше на 1000** (від на 57 менше до на 42 більше) [c]	⨁⨁◯◯ Низька[b,d]	
Небажані явища (3–4-го ступеня тяжкості) (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**ВР = 0,92** (від 0,71 до 1,19)	609 на 1000	**596 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 48 менше на 1000** (від на 205 менше до на 109 більше) а	⨁◯◯◯ Дуже низька[b,d]	
Посилення медикаментозної резистентності (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 1,31** (від 0,46 до 3,74)	78 на 1000	**90 на 1000 (-- до--) [c]**	**на 23 більше на 1000** (від на 63 менше до на 109 більше) [c]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. З поправкою на вихідну тяжкість захворювання, дослідження, туберкульоз в анамнезі, індекс маси тіла, вік і ВІЛ-статус.
b. Рівень достовірності доказів знижували на один, два або три рівні залежно від кількості порогових значень, перетнутих межами довірчого інтервалу для кожного результату.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
● Дуже низька ○ Низька ○ Помірні ○ Висока ○ Немає включених досліджень		Загальний рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький на підставі критично важливих результатів: невдачі лікування та рецидиву, а також смерті.

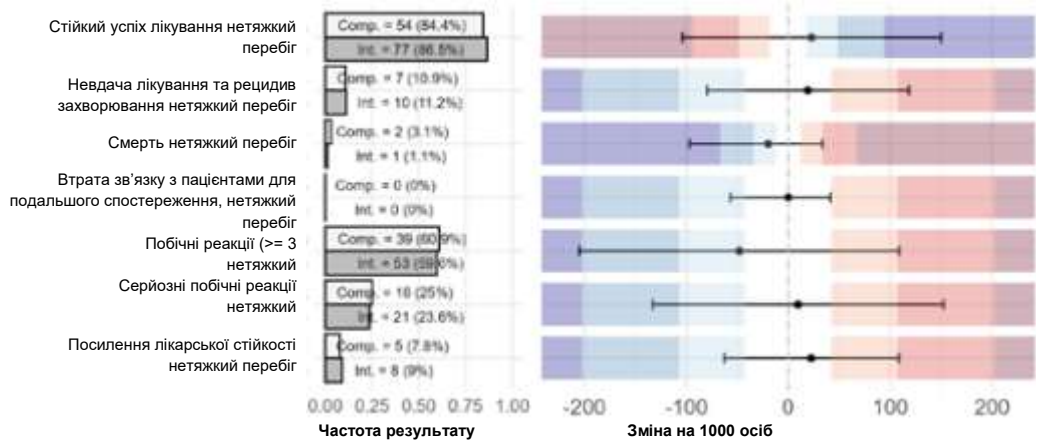
Показники

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність ● Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності	Доказові дані досліджень щодо цього питання не збирали.	ГРН зазначила, що пацієнти зазвичай надають перевагу вищій ефективності лікування, коротшій тривалості лікування, меншій кількості таблеток, які потрібно приймати, та меншій кількості небажаних явищ.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ● Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ○ Невідомо	**PICO 1 (FQR) Нетяжкий**  	У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу ГРН оцінила бажані ефекти схеми BDLC як незначні, а її небажані ефекти – як мінімальні порівняно з рекомендованими ВООЗ схемами стандартного лікування (СЛ), застосованими в клінічних випробуваннях BEAT-TB та endTB-Q. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Було визначено, що співвідношення позитивних і негативних наслідків для здоров'я свідчить на користь застосування схеми BDLC: у пацієнтів із захворюванням нетяжкого перебігу ця схема забезпечує незначну чисту користь, тоді як триваліші схеми лікування в цій популяції можуть спричиняти незначну чисту шкоду. Отже, перевагу надають втручанню (схемі BDLC), хоча достовірність доказів є дуже низькою через непрямий характер даних і значну неточність оцінок, особливо для підгрупи пацієнтів із захворюванням нетяжкого перебігу.

Резюме результатів для схеми лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (питання PICO 1a)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогід-ність	Що відбувається
			триваліші 18-місячні схеми лікування	[a] схема BDLC	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**ВР = 1,19** (від 0,48 до 2,96)	109 на 1000	**112 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 20 більше на 1000** (від 80 випадків менше до 119 більше)[a]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	
Смерть (нетяжкий перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**ВР = 0,36** (від 0,05 до 2,70)	31 на 1000	**11 на 1000 (-- до--) [c]**	**на 20 менше на 1000** (від на 97 менше до на 34 більше) [c]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження під час лікування (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	не піддається оцінці	0 на 1000	**-- на 1000 (-- до--) [c]**	**на 0 менше на 1000** (від на 57 менше до на 42 більше) [c]	⨁⨁◯◯ Низька[b,d]	
Небажані явища (3–4-го ступеня тяжкості) (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**ВР = 0,92** (від 0,71 до 1,19)	609 на 1000	**596 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 48 менше на 1000** (від на 205 менше до на 109 більше) а	⨁◯◯◯ Дуже низька[b,d]	
Посилення медикаментозної резистентності (лише за нетяжкого перебігу захворювання) Період спостереження: 18 місяців	153 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 1,31** (від 0,46 до 3,74)	78 на 1000	**90 на 1000 (-- до--) [c]**	**на 23 більше на 1000** (від на 63 менше до на 109 більше) [c]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. З поправкою на вихідну тяжкість захворювання, дослідження, туберкульоз в анамнезі, індекс маси тіла, вік і ВІЛ-статус.

b. Рівень достовірності доказів знижували на один, два або три рівні залежно від кількості порогових значень, перетнутих межами довірчого інтервалу для кожного результату.

Необхідні ресурси

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі витрати ○ Помірні витрати ○ Незначні витрати та економія ● Помірна економія ○ Велика економія ○ Коливається ○ Невідомо	**Припущення щодо схеми лікування BDLC:** • Вартість лікарських засобів отримано від Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинимо ТБ». • Тривалість 24 тижні • BDQ застосовують за стандартною схемою дозування: навантажувальна доза протягом 2 тижнів, а потім – дозування 3 рази на тиждень протягом 22 або 37 тижнів. • DLM застосовують у повній дозі протягом усіх 24 або 39 тижнів. • LZD застосовують у дозі 600 мг щодня протягом 16 тижнів, а потім – або по 300 мг щодня, або по 600 мг 3 рази на тиждень (різниця у вартості між двома схемами дозування незначна). • Дозування на основі ваги > 50 кг (за протоколом) • Щоденне дозування для • Лінезолід • Левофлоксацин • Клофазимін • «Стандарт» дозування бедаквіліну – 400 мг щодня x 14 днів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 3–24 тижнів. • Деламанід 100 мг двічі на день x 8 тижнів, потім 200 мг щодня x 16 тижнів **Припущення щодо 18-місячної схеми лікування:** • 18B(6)LLC +/- D • Вартість лікарських засобів отримано від Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинимо ТБ». • BDQ застосовують у «звичайному» режимі дозування: початкова навантажувальна доза протягом 2 тижнів, а потім дозування 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів. • DLM застосовують протягом 24 тижнів. • LZD призначають у дозі 600 мг щодня протягом 18 місяців (малоймовірно, що пацієнти зможуть переносити таке лікування протягом усього цього періоду). **Витрати, не пов'язані з лікарськими засобами, розраховано на основі таких щомісячних заходів:** • 1 амбулаторний візит; • 1 дослідження мазка, 1 посів; • витрати на моніторинг безпеки лікування (1 дослідження функції печінки [LFT], 1 загальний аналіз крові [FBC], 1 ЕКГ, 1 обстеження на наявність нейропатії) • 1 місяць підтримки лікування **Застереження** • Ціни на препарати є середніми цінами серед усіх постачальників відповідно до розподілу частки ринку GDF • Ціни на препарати можуть змінитися з тендерами GDF 2024 року ГРН розглянула наведений нижче приклад витрат на пацієнтів та системи охорони здоров'я в конкретній країні за 3 місяці (за винятком витрат на ліки) (на основі аналізу моделювання в роботі Ryckman et al, 2024). Зверніть увагу, що витрати можуть відрізнятися залежно від складу схеми, що використовується. Див.: ВООЗ. Профілі цільових схем лікування туберкульозу. Оновлення 2023 року. 2023	**Попередня ГРН:** ГРН зазначила, що доступність за вартістю залежатиме від країни (та наявних ресурсів), особливостей системи охорони здоров'я та популяції, для якої застосовуватиметься схема лікування, і, відповідно, дійшла висновку, що застосування BDLC забезпечить помірну економію. Вартість деламаніду є одним із чинників, що визначають загальну вартість схеми BDLC. Оскільки термін дії патенту на препарат закінчився, ціни знизилися завдяки розробленню генеричних препаратів (у певних країнах) і можуть знизитися ще більше. В межах схеми також було наголошено, що існують діагностичні витрати на оцінку стійкості. Довша тривалість лікування пов'язана з певними витратами (особливо для пацієнтів та їхніх родин, а також для системи охорони здоров'я) – деякі оцінки були доступні і обговорювалися групою. Врахування цих витрат разом з цінами на препарати може зменшити деякі з підвищених витрат для системи охорони здоров'я і призвести до економії коштів з точки зору пацієнта. Проте було зазначено, що країни, які прагнуть запровадити певну схему лікування, зазвичай фокусуються на вартості препаратів.

Вартість лікарських засобів

BDLC	
6 місяців	975 дол. США
9 місяців	1570 дол. США

Схема 18 місяців	
Без Dlm	795 дол. США
3 Dlm	1195 дол. США

Витрати, не пов'язані з лікарськими засобами

	за 12 місяців		
	Пацієнт	Система охорони здоров'я	Всього
Індія	1536	348	**1884**
Філіппіни	3096	936	**4032**
ПАР	1368	2568	**3936**

	за 9 місяців		
	Пацієнт	Система охорони здоров'я	Всього
Індія	1152	261	**1413**
Філіппіни	2322	702	**3024**
ПАР	1026	1926	**2952**

Різниця у вартості ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ		Коментар
Від	775 дол. США більше	(BDLC протягом 9 місяців порівняно з 18-місячною схемою без Dlm)
До	на 220 дол. США менше	(BDLC протягом 6 місяців порівняно з 18-місячною схемою з Dlm)

Різниця у витратах, НЕ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ВАРТІСТЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ		Коментар
Від	261 дол. США менше	лише витрати системи охорони здоров'я; BDLC протягом 9 місяців; Індія
До	на 4032 дол. США менше	витрати системи охорони здоров'я та пацієнта; BDLC протягом 6 місяців; Філіппіни

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька ● Низька ○ Помірні ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ryckman et al. 2024) та екстраполовані на 3-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Оцінені витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат і надати непрямі дані для інших умов, де буде використовуватися режим лікування BEAT - TB. Отже, достовірність цих доказових даних є низькою.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ○ Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ○ Немає включених досліджень	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	

Рівність

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший ○ Ймовірно, менший ○ Ймовірно, немає впливу ● Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливається ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	**Попередня ГРН:** ГРН вважала, що на справедливість впливають тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (для забезпечення доступу до нього в віддалених районах із недостатнім рівнем медичного обслуговування та серед соціально вразливих груп населення). ГРН наголосила, що справедливість у сфері охорони здоров'я, імовірно, підвищиться, оскільки певні групи населення отримають доступ до коротшої схеми лікування та препаратів, що входять до її складу, зокрема вагітні жінки й діти; це також може стосуватися інших груп населення. Водночас було зазначено, що деякі групи населення можуть бути не в змозі дозволити собі цю схему лікування, а вплив на справедливість у сфері охорони здоров'я може відрізнятися між країнами через різну доступність лікарських засобів. Незважаючи на те, що експерти не змогли виявити відповідні дослідницькі докази, вони, спираючись на свій колективний досвід, дійшли висновку, що використання схеми BDLC, ймовірно, матиме переваги, пов'язані з меншою складністю та коротшою тривалістю лікування. Група дійшла висновку, що використання схеми BDLC, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ● Ймовірно, так ○ Так ○ Коливається ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	На підставі міркувань попередньої ГРН та нових оцінок ГРН визначила пацієнтів, надавачів медичної допомоги та систему охорони здоров'я як ключові заінтересовані сторони. Для людей, які живуть із ТБ, прийнятність схеми BDLC та тривалішої 18-місячної схеми лікування залежатиме від тяжкості захворювання. Група експертів дійшла висновку, що схема BDLC, імовірно, буде прийнятною для пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання. Для пацієнтів із тяжчим перебігом захворювання прийнятними будуть триваліші схеми лікування. Група вважала такі аспекти критично важливими з точки зору прийнятності: тривалість схеми та необхідність моніторингу безпеки препаратів (обидва пов'язані з необхідними поїздками, втратою доходу та загальним порушенням життя пацієнтів; робочим навантаженням для системи охорони здоров'я), необхідністю тестування медикаментозної чутливості. Завдяки коротшій схемі лікування загальна якість життя може покращитися.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ● Так ○ Коливається ○ Невідомо	**Попередня ГРН:** Систематичний пошук наукових доказів не проводився. Однак схема BDLLfxC додатково вивчалася в операційних дослідженнях, проведених у трьох регіонах: Казахстан (когорта STEM-TB, n=23), Лесото (STEM-TB, n=101), Європа (EURO STR 2, n=75), хоча і протягом 9 місяців замість 6 місяців, що використовуються в дослідженні BEAT-TB. Сприятливі результати лікування (вилікування або завершення лікування) були зареєстровані як 100%, 95% та 75% випадків відповідно. Крім того, BDLC (**схема дослідження BEAT-TB у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ**) також додатково вивчався у двох дослідженнях: Індія (когорта BEAT-TB, BDLC 6 місяців, n=152) та Нігерія (ініціатива TDR SHORTT, BDLC протягом 9 місяців, n=38). Успішність лікування була зареєстрована як 91% в індійській когорті дослідження BEAT-TB, дані з Нігерії поки що відсутні.	Через невеликий обсяг дослідницьких даних члени групи експертів дотримувалися різних поглядів і висловлювали різні думки.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	**Малі**	Помірний	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Великі	Помірні	Малі	**Незначні**		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ	**Дуже низька**	Низька	Помірні	Висока			Немає включених досліджень
ЦІННІСТЬ	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	**Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності**	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	**Ймовірно, сприяє втручанню**	Сприяє втручанню	Коливаються	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	**Помірна економія**	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	**Низька**	Помірні	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливаються	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	**Ймовірно, більший**	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	**Ймовірно, так**	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	**Умовна рекомендація за втручання**	Сильна рекомендація за втручання
○	○	○	•	○

Висновки

Рекомендація
Рекомендується застосовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду та клофазиміну (BDLC), замість схем стандарту лікування (SoC), рекомендованих ВООЗ і застосовуваних у дослідженнях BEAT-TB та endTB-Q, у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу, які раніше не отримували препаратів, що входять до цієї схеми, або отримували їх протягом менш ніж 1 місяця *(умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)*.

Примітки

Для вибору схеми лікування тяжкий пре-ШЛС-ТБ легень визначають за наявністю порожнин розпаду на рентгенограмі органів грудної клітки та високого бактеріального навантаження, про яке свідчить позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння з градацією 1+ або вище, або результат 2+ чи вище (або еквівалентний результат молекулярного тесту, рекомендованого ВООЗ), навіть за відсутності порожнин розпаду. У дітей віком до 10 років тяжкий перебіг пре-ШЛС-ТБ легень може мати інші прояви, зокрема значне ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів з обструкцією дихальних шляхів, кавернозні ураження або ознаки поширеного ураження легень за даними візуалізаційних досліджень, а також тяжкі порушення дихання навіть за відсутності порожнин розпаду. У цьому контексті нетяжким вважають пре-ШЛС-ТБ легень, який не відповідає наведеним вище критеріям тяжкого перебігу.

Обґрунтування
У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу ГРН оцінила бажані ефекти схеми BDLC як незначні, а її небажані ефекти – як мінімальні порівняно з рекомендованими ВООЗ схемами стандартного лікування (СЛ), застосованими в клінічних випробуваннях BEAT-TB та endTB-Q. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Було визначено, що співвідношення позитивних і негативних наслідків для здоров'я свідчить на користь застосування схеми BDLC: у пацієнтів із захворюванням нетяжкого перебігу ця схема забезпечує незначну чисту користь, тоді як триваліші схеми лікування в цій популяції можуть спричиняти незначну чисту шкоду. Отже, перевагу надають втручанню (схемі BDLC), хоча достовірність доказів є дуже низькою через непрямий характер даних і значну неточність оцінок, особливо для підгрупи пацієнтів із захворюванням нетяжкого перебігу.

Міркування щодо підгруп
ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче.

Люди, які живуть з ВІЛ

Не виявлено жодних обмежень щодо застосування цього втручання серед людей, які живуть із ВІЛ.

Діти та підлітки

Доказові дані клінічних випробувань охоплювали учасників віком ≥14 років. Екстраполяція результатів на дітей молодшого віку та підлітків вважається прийнятною відповідно до попередніх рішень щодо розроблення настанов.

Вагітні та жінки, які годують грудьми

Не виявлено жодних обмежень щодо застосування препарату деламанід. Застосування препарату претоманід обмежене через недостатність даних щодо безпеки в цій популяції.

Поширений ТБ (відповідно до визначення, використаного в дослідженні endTB-Q).

Пацієнти з ЛС-ТБ і розповсюдженим процесом мають більші труднощі в лікуванні за будь-якою схемою і перебувають у групі підвищеного ризику несприятливих результатів та підсилення стійкості до препаратів. Цей ризик ще більше зростає у пацієнтів, інфікованих збудниками з поширеними профілями стійкості, особливо з додатковою стійкістю до фторхінолонів. Такі пацієнти можуть мати дещо гірші результати, ніж ті, хто не має pre-XDR, і можуть розвинути стійкість до компонентів схеми. У дослідженні BEAT-TB серед пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ результати також виявилися гіршими, ніж у пацієнтів з чутливістю до фторхінолонів. Зменшення частки пацієнтів з успішним результатом лікування було чисельно більшим у групі BDLLfxC, ніж у контрольній групі (14,3% проти 3,3%); однак ця різниця була в межах статистичної невизначеності, , і ГРН вирішила, що це не повинно вплинути на рекомендацію або зауваження. Частота набуття стійкості до бедаквіліну була подібною між двома групами (11% у групі BDLLfxC та 9,1% у контрольній групі).
Дані з дослідження BEAT-TB недостатні для формулювання остаточних висновків щодо цього підгрупового аналізу через невелику вибірку та статистичну невизначеність. Попри це, клініцисти повинні залишатися пильними й ретельно моніторити відповідь на лікування в цієї групи пацієнтів і оперативно вживати необхідних заходів (подовження курсу або зміна схеми).

Коінфекція вірусом гепатиту С
Попередня рекомендація ВООЗ, що ґрунтується на експертних даних, стосується пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ та коінфекцією вірусом гепатиту С (ВГС). ВООЗ пропонує одночасно призначати лікування HCV і ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення терапії МЛС/Риф-ТБ *(умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)*.

Недостатнє харчування та недостатня маса тіла
У клінічні випробування було включено пацієнтів із тяжким недостатнім харчуванням, зокрема з індексом маси тіла (ІМТ) нижче 15. Не виявлено жодних обмежень щодо застосування схеми лікування в окремих підгрупах залежно від нутритивного статусу. (До клінічних випробувань не включали учасників із надмірною масою тіла.)

Інші причини імуносупресії
Для пацієнтів з імуносупресією, зумовленою причинами, відмінними від ВІЛ, умовну рекомендацію слід тлумачити з обережністю, враховуючи основне захворювання та клінічний контекст.

Рекомендації щодо впровадження
Педіатричні лікарські форми Необхідно забезпечити наявність відповідних лікарських форм для дітей.
Перехід між схемами лікування Необхідно розробити чіткі програмні настанови для забезпечення переходу між схемами лікування за наявності клінічних показань.
Тестування медикаментозної чутливості Наполегливо рекомендується проводити тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів у людей із МЛС/Риф-ТБ. Хоча проведення ТМЧ не повинно затримувати початок лікування за схемою BDLLfxC, його результати мають враховуватися під час ухвалення рішень щодо збереження левофлоксацину або клофазиміну у схемі лікування.
Дозування лінезоліду Необхідні чіткі настанови та клінічна експертиза для забезпечення належного дозування лінезоліду; може виникнути потреба в коригуванні дози.
Оцінка ТБ Необхідно забезпечити доступність рентгенографії органів грудної клітки (РГ ОГК) для оцінювання захворювання та його тяжкості.
Розбудова потенціалу Необхідно проводити навчання медичних працівників для забезпечення стандартизованого оцінювання тяжкості захворювання.
Лікарські взаємодії Потенційні лікарські взаємодії необхідно систематично оцінювати та контролювати.
Постачання лікарських засобів Необхідно забезпечити надійне постачання всіх компонентів схеми лікування, зокрема створення достатніх резервних запасів, щоб запобігти дефіциту лікарських засобів і перериванню лікування.
Оцінювання тяжкості захворювання До настанов із впровадження необхідно включити стандартизоване визначення тяжкості захворювання та підходи до її оцінювання.
Моніторинг безпеки Необхідно створити системи для рутинного моніторингу небажаних явищ та управління ними. **Додаткові міркування** Для схем лікування на основі деламаніду слід розглянути можливість оцінювання рівня альбуміну в сироватці крові. **Пацієнт-орієнтований підхід** Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування. Необхідно забезпечити доступ до послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки. Також слід розглянути питання страхового покриття та механізмів фінансування.
Моніторинг та оцінювання
Необхідно створити системи для моніторингу рецидивів захворювання та появи медикаментозної резистентності, особливо у випадках невдачі лікування або рецидиву. Необхідно забезпечити рутинний моніторинг небажаних явищ та управління ними. У пацієнтів, які отримують схеми лікування, що містять BDLLC, необхідно регулярно контролювати інтервал QTc.

Пріоритети досліджень
ГРН обговорила та визначила такі пріоритети досліджень щодо цієї рекомендації:
Втручання, популяції та співвідношення бажаних і небажаних наслідків для здоров'я:
Необхідні подальші дослідження для уточнення визначень тяжкості захворювання та моделі оцінювання ризику (МОР), що допоможе краще зрозуміти вихідний ризик настання результатів, які становлять інтерес.
Пріоритетом є проведення прямих порівняльних клінічних випробувань схем BDLC та BPaLC у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, зокрема для оцінювання оптимальної тривалості лікування в цій підгрупі. Необхідні додаткові доказові дані щодо застосування схем лікування у дітей, зокрема щодо безпеки та дозування претоманіду (Pa) у дітей віком до 14 років. Необхідно отримати більше програмних даних і даних із реальної клінічної практики, зокрема щодо результатів лікування в ключових підгрупах населення, таких як люди з недостатнім харчуванням.
У межах досліджень слід визначити надійні біомаркери результатів лікування, які дадуть змогу індивідуалізувати його тривалість незалежно від профілю медикаментозної резистентності або схеми лікування. Оцінювання ефективності та безпеки застосування нижчих доз лінезоліду. Визначення предикторів рецидиву захворювання.
Необхідні масштабніші клінічні випробування та програмні дані щодо схем лікування BPAL і BPALC.
Дослідження, присвячені оцінюванню завершення лікування, потреб у підтримці прихильності до лікування та результатів щодо якості життя.
Показники: Необхідні додаткові дослідження для отримання доказових даних із вищою достовірністю щодо показників пацієнтів стосовно результатів, які становлять інтерес.
Рівність: Оцінювання справедливості буде більш обґрунтованим завдяки дослідженням, які враховують як прямі, так і непрямі витрати пацієнтів, що дасть змогу краще зрозуміти фінансовий тягар лікування, а також завдяки оцінюванню справедливості доступу до нових схем лікування ТБ для різних груп населення.
Ресурси: Дані про ефективність, отримані в результаті прямих порівнянь схем лікування, матимуть вирішальне значення для проведення аналізів економічної ефективності та розширених аналізів економічної ефективності, зокрема для оцінювання потенціалу зменшення катастрофічних витрат для пацієнтів та їхніх домогосподарств.
Прийнятність: Необхідні дослідження, що оцінюють прийнятність нових схем лікування ТБ як серед пацієнтів, так і серед надавачів медичної допомоги, а також вивчають причини затримок із переходом на ці схеми та їх упровадженням попри рекомендації, викладені в настановах.
Здійсненність: До ключових проблем, пов'язаних зі здійсненністю, належать перешкоди у сфері закупівель і ланцюгів постачання, отримання регуляторних дозволів, а також обмежені можливості діагностики та моніторингу.

Профіль доказових даних для питання PICO 1b.

Схема лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (питання PICO 1b)

Список літератури:											
Оцінка вірогідності							Огляд результатів				
							Частота подій у дослідженні (%)			Очікувані абсолютні ефекти	
Учасники (дослідження) Подальше спостереження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Публікаційне упередження	Загальний рівень достовірності доказів	За триваліших 18-місячні схеми	За схемою лікування BDLC	Відносний ефект (95 % ДІ)	Ризик за триваліших 18-місячних схем лікування	Різниця ризиків за схеми лікування BDLC
Невдача лікування та рецидив (лише тяжкий перебіг захворювання)											
172 (2 РКВ)	не серйозна	не серйозна	не серйозна	Дуже серйозна[a]	немає	⨁⨁◯◯ Низька[a]	1/58 (1,7%)	14/114 (12,3%)	**RR 7,12** (від 1,27 до 42,02)	1/58 (1,7%)	**На 106 випадків більше на 1000 осіб** (від 22 більше до 182 випадків більше)[b]
Смерть (лише тяжкий перебіг захворювання)											
172 (2 РКВ)	не серйозна	не серйозна	не серйозна	надзвичайно серйозна[a]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a]	1/58 (1,7%)	4/114 (3,5%)	**RR 2,04** (від 0,32 до 13,43)	1/58 (1,7%)	**На 18 випадків більше на 1000 осіб** (від 59 випадків менше до до 73 випадків більше)[b]
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження (лише тяжкий перебіг захворювання)											
172 (2 РКВ)	серйозна[c]	не серйозна	не серйозна	серйозна[a]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[a,c]	1/58 (1,7%)	1/114 (0,9%)	**RR 0,51** (від 0,05 до 4,84)	1/58 (1,7%)	**на 9 менше 1000 осіб** (від 84 випадків менше до до 33 випадків більше)[b]
Небажані явища (3–4-го ступеня тяжкості) (лише тяжкий перебіг захворювання)											
172 (2 РКВ)	серйозна[c]	не серйозна	не серйозна	надзвичайно серйозна[a]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низький[a,c]	41/58 (70,7%)	72/114 (63,2%)	**RR 0,88** (від 0,71 до 1,08)	41/58 (70,7%)	**на 88 менше 1000 осіб** (від 230 випадків менше до 54 більше)[d]
Посилення медикаментозної резистентності (лише тяжкий перебіг захворювання)											
172 (2 РКВ)	не серйозна	не серйозна	не серйозна	Дуже серйозна[a]	немає	⨁⨁◯◯ Низька[a]	2/58 (3,4%)	11/114 (9,6%)	**RR 2,80** (від 0,73 до 11,08)	2/58 (3,4%)	**На 62 випадків більше на 1000 осіб** (від 29 випадків менше до 137 більше)[d]

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

Пояснення

a. Рівень достовірності доказів знижували на один, два або три рівні залежно від кількості порогових значень, перетнутих межами довірчого інтервалу для кожного результату.

b. Без поправок через низьку частоту подій.

c. Учасники дослідження та його персонал знали про розподіл учасників за групами. Рівень достовірності доказів знижували на один рівень для результатів, вимірювання яких могло зазнати впливу через відсутність засліплення.

d. З поправкою на вихідну тяжкість захворювання, дослідження, туберкульоз в анамнезі, індекс маси тіла, вік і ВІЛ-статус.

PICO 1b. Перехід від доказів до рішення

Запитання	
Чи слід застосовувати схему лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (питання PICO 1b)?	
ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (питання PICO 1b)
ВТРУЧАННЯ:	схема BDLC
ПОРІВНЯННЯ:	триваліші 18-місячні схеми лікування
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Невдача лікування та рецидив (лише за тяжкого перебігу захворювання); Смерть (лише за тяжкого перебігу захворювання); Втрата для подальшого спостереження (лише за тяжкого перебігу захворювання); Небажані явища (3–4-го ступеня тяжкості) (лише за тяжкого перебігу захворювання); Посилення медикаментозної резистентності (лише за тяжкого перебігу захворювання).
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація – популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Це питання стосується ефективності та безпеки 6-місячної схеми лікування BDLC пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу порівняно з чинним стандартом лікування.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ із залучення громадянського суспільства до боротьби з туберкульозом; організація Survivors Against TB, Індія), Erlina Burhan (лікарня Persahabatan, Джакарта; медичний факультет Університету Індонезії), Muhwa Chakaya (Національна програма боротьби з туберкульозом Кенії), Gerry Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (референс-центр Міністерства охорони здоров'я Бразилії з питань МЛС-ТБ), Kelly Dooley (Медичний центр Університету Вандербільта, США), Sobia Faisal (Greenstar Social Marketing, Пакистан), Elmira Gurbanova (пульмонологічна клініка Тартуського університету, Естонія), Eric Krakauer (Гарвардська медична школа, США), Christoph Lange (Дослідницький центр Борстель, Німеччина), Yuhong Liu (Пекінська грудна лікарня, Китай), Andrey Maryandyshev (підрозділ фтизіопульмонології Північного державного медичного університету, Архангельськ, Російська Федерація), Graeme Meintjes (Кейптаунський університет, Південна Африка), Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з туберкульозом Ісламської Республіки Іран), Mamel Quelapio (незалежний консультант, Філіппіни), Moorine Sekkade (Національна програма боротьби з туберкульозом Уганди), Wei Sha (Шанхайська пульмонологічна лікарня, Китай), Urvashi Singh (Національна програма боротьби з туберкульозом Міністерства охорони здоров'я Індії), Shaheed Vally Omar (Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу Південної Африки), Luan Vo (Friends for International Tuberculosis Relief, В'єтнам). Жоден член ГРН не мав суттєвих конфліктів інтересів, які б унеможливлювали його участь.

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ● Так ○ Коливається ○ Невідомо	Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2024 році, за оцінками, 10,7 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,23 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2024 році буде діагностовано близько 390 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповідали критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 165 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Останніми роками досягнуто значного прогресу завдяки впровадженню вдосконалених методів діагностики та ефективніших лікарських засобів, що дало змогу раніше виявляти захворювання та підвищити частоту успішного лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах; серед пацієнтів, включених до програм лікування у 2022 році, показник успішності лікування становив 71 %. МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довшими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. У 2019 році ВООЗ розглянула та рекомендувала 9-місячну схему лікування, що містила бедаквілін і передбачала застосування виключно пероральних препаратів. Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат – претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Останні настанови, засновані на доказових даних, щодо лікування та надання допомоги при ТБ і лікарсько-стійкому ТБ, зокрема МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ, були опубліковані ВООЗ у квітні 2025 року під назвою «Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу: модуль 4. Лікування та надання допомоги». ВООЗ об'єднала всі рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, лікарсько-чутливого ТБ, а також надання допомоги та підтримки пацієнтам із ТБ у трьох окремих розділах консолідованих настанов. Рекомендацію щодо застосування ще однієї 6-місячної схеми лікування BDLLfxC, розроблену на підставі доказових даних дослідження BEAT Tuberculosis, проведеного в Південній Африці, було включено до оновленої версії настанов 2025 року. Після нещодавнього оновлення рекомендацій ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ з'явилися нові або повніші доказові дані клінічних випробувань чи операційних досліджень щодо застосування комбінацій лікарських засобів для лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які Група з розроблення настанов, скликана ВООЗ, ще не оцінювала. До цих схем лікування належать нова 6-місячна схема, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (дослідження endTB-Q та BEAT-TB у Південній Африці), а також 6-місячні схеми лікування BPaL і BPaLC (повніші дані дослідження TB-PRATECAL та додаткові дані операційних досліджень або програмного впровадження) для лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до хінолонів.	Поточна рекомендація: 1.2 ВООЗ рекомендує використовувати 6-місячну схему лікування, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід (600 мг), левофлоксацин і клофазимін (BDLLfxC) у пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ **зі стійкістю до фторхінолонів або без неї**. *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)* **Примітки** 1. ТМЧ на фторхінолони наполегливо рекомендується для осіб із МЛС/Риф-ТБ. Хоча результати ТМЧ не повинні затримувати початок лікування за схемою BDLLfxC, вони мають використовуватися для вирішення питання щодо доцільності включення левофлоксацину або клофазиміну. 2. Ця рекомендація стосується: a. осіб із МР/РР-ТБ або перед-ШЛС-ТБ(тобто МЛС/Риф-ТБ з стійкістю до фторхінолонів); b. пацієнтів з попереднім прийомом бедаквіліну, лінезоліду, деламаніду або клофазиміну менш ніж 1 місяць. У разі тривалості впливу цих препаратів понад 1 місяць ці пацієнти можуть отримувати цю схему, якщо під час того впливу була виключена стійкість до конкретних лікарських засобів. c. людей з діагностованим ТБ легень різного віку, включаючи дітей, підлітків, ЛЖВ, вагітних та жінок, які годують груддю. d. людей з всіма формами позалегеневого ТБ, за винятком ТБ з ураженням ЦНС, кістково-суглобової, ТБ або дисемінованої форми ТБ з поліорганним ураження. e. Діти і підлітки без бактеріологічного підтвердження ТБ або патернів стійкості, але з високою ймовірністю МЛС/Риф-ТБ (на підставі клінічних симптомів та контактів з підтвердженим випадком МЛС/Риф-ТБ).

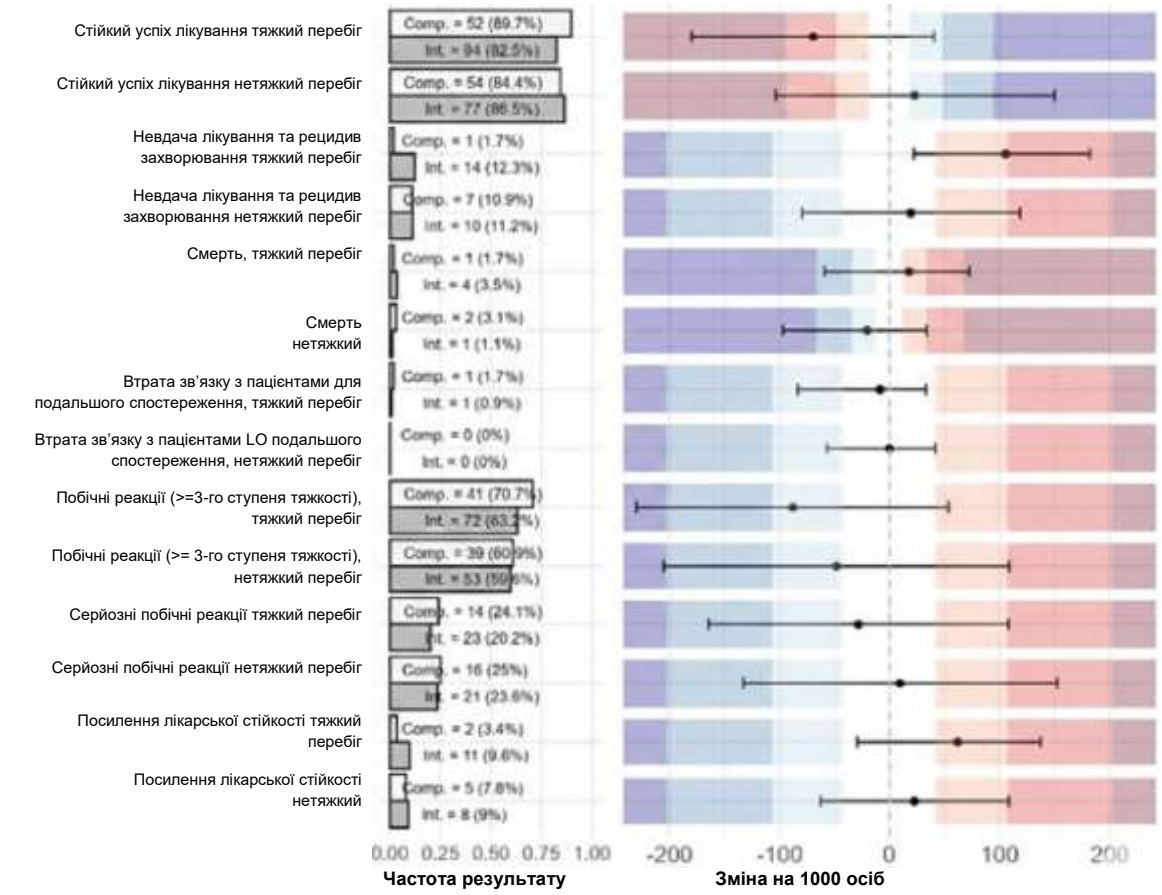
	Доказові дані цих досліджень було передано ВООЗ, і цю Групу з розроблення настанов (ГРН) скликано для оцінювання нових доказових даних щодо лікування та паліативної допомоги пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, щоб забезпечити відображення найновіших варіантів лікування та надання допомоги в політиці ВООЗ.	3. У разі, якщо статус стійкості до фторхінолонів невідомий, лікування слід починати за схемою BDLLfxC, а потім коригувати відповідно до результатів ТМЧ. У випадку чутливості до фторхінолонів клофазимін слід скасувати, і схему розпочати або продовжити у складі: бедаквілін, деламанід, лінезолід та левофлоксацин (BDLLfx). **У разі стійкості до фторхінолонів левофлоксацин слід скасувати, і схему розпочати або продовжити як бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (BDLC).**

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Незначні ● Малі ○ Помірні ○ Великий ○ Коливається ○ Невідомо	Результати лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і стійкістю до хінолонів (пре-ШЛС-ТБ), які отримували лікування за схемою BDLC, порівнювали з результатами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, які отримували повністю пероральні схеми стандартного лікування (СЛ) тривалістю 18–20 місяців. Первинний аналіз було проведено за 76 тижні після початку лікування. Когорту пацієнтів стратифікували за тяжкістю пре-ШЛС-ТБ, виокремивши пацієнтів із нетяжким і тяжким перебігом захворювання. Учасники з пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу, які отримували схему лікування BDLC (n=114), порівняно з учасниками, які отримували схеми лікування відповідно до стандарту лікування, рекомендованого ВООЗ, у дослідженнях BEAT-TB та endTB-Q (n=58), мали такі результати: • вищий рівень невдач або рецидивів: 12,3% проти 1,7%; РР=на 106 більше на 1000, 95% ДІ: від 22 випадків більше до 182 випадку більше на 1000 осіб) • вищий рівень смертності: 3,5% проти 1,7%; РР=на 18 більше на 1000 (95% ДІ: від на 59 менше до на 73 більше на 1000); • нижчий рівень ВПС: 0,9% проти 1,7%; РР=на 9 менше на 1000 (95% ДІ: від на 84 менше до на 33 більше на 1000); • нижчий рівень ПР 3-5 ступенів: 63,2% проти 70,7%; РР=на 88 менше на 1000 (95% ДІ: від на 230 менше до на 54 більше на 1000); і • вищі рівні посилення стійкості: 9,6% проти 3,4%; РР = на 62 більше на 1000 (95% ДІ: від на 29 менше до на 137 більше на 1000).	**Ґрунтуючись на цих дослідницьких даних та додаткових міркуваннях, ГРН обговорила абсолютні ефекти щодо порогових значень прийняття рішень, описаних нижче, і дійшла висновку, що схема BDLC може мати невеликі бажані ефекти.** Порогові значення для ухвалення рішень, розглянуті ГРН під час обговорення: **Смерть** • Незначний ефект: на ≤12 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 12–34 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 34–67 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 67 менше або більше випадків на 1000 осіб

PICO 1 (FQрез), зі стратифікацією за тяжкістю захворювання



Неефективність лікування або рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічні реакції та посилення (набуття) лікарської стійкості

- Незначний ефект: на ≤41 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Малий ефект: на 41–107 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Помірний ефект: на 107–202 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Великий ефект: > на 202 менше або більше випадків на 1000 осіб

Примітка: ГРН не розглядала стійкий успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пов'язано з тим, що успіх лікування математично є просто доповненням трьох несприятливих результатів лікування (невдача, смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) і, таким чином, не несе жодної додаткової чи незалежної інформації.

Резюме результатів для схеми лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (питання PICO 1b)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогідність	Що відбувається
			триваліші 18-місячні схеми лікування	[a] схема BDLC	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 7,12** (від 1,27 до 42,02)	17 на 1000	**123 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 106 більше на 1000** (від на 22 більше до на 182 більше) [a]	⨁◯◯◯ Низький[b]	
Смерть (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 2,04** (від 0,32 до 13,43)	17 на 1000	**35 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 18 більше на 1000** (від на 59 менше до на 73 більше) [a]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	
Втрата звязку з пацієнтами для подальшого спостереження (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 0,51** (від 0,05 до 4,84)	17 на 1000	**9 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 9 менше на 1000** (від на 84 менше до на 33 більше) [a]	⨁◯◯◯ Низька[b,d]	
Побічні реакції (Ступінь 3-4) (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 0,88** (від 0,71 до 1,08)	707 на 1000	**632 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 88 менше на 1000** (від на 230 менше до на 54 більше) [d]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Посилення медикаментозної резистентності (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 2,80** (від 0,73 до 11,08)	34 на 1000	**96 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 62 більше на 1000** (від на 29 менше до на 137 більше) [d]	⨁◯◯◯ Низький[b]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. Без поправок через низьку частоту подій.
b. Рівень достовірності доказів знижували на один, два або три рівні залежно від кількості порогових значень, перетнутих межами довірчого інтервалу для кожного результату.
c. Учасники дослідження та його персонал знали про розподіл учасників за групами. Рівень достовірності доказів знижували на один рівень для результатів, вимірювання яких могло зазнати впливу через відсутність засліплення.
d. З поправкою на вихідну тяжкість захворювання, дослідження, туберкульоз в анамнезі, індекс маси тіла, вік і ВІЛ-статус.

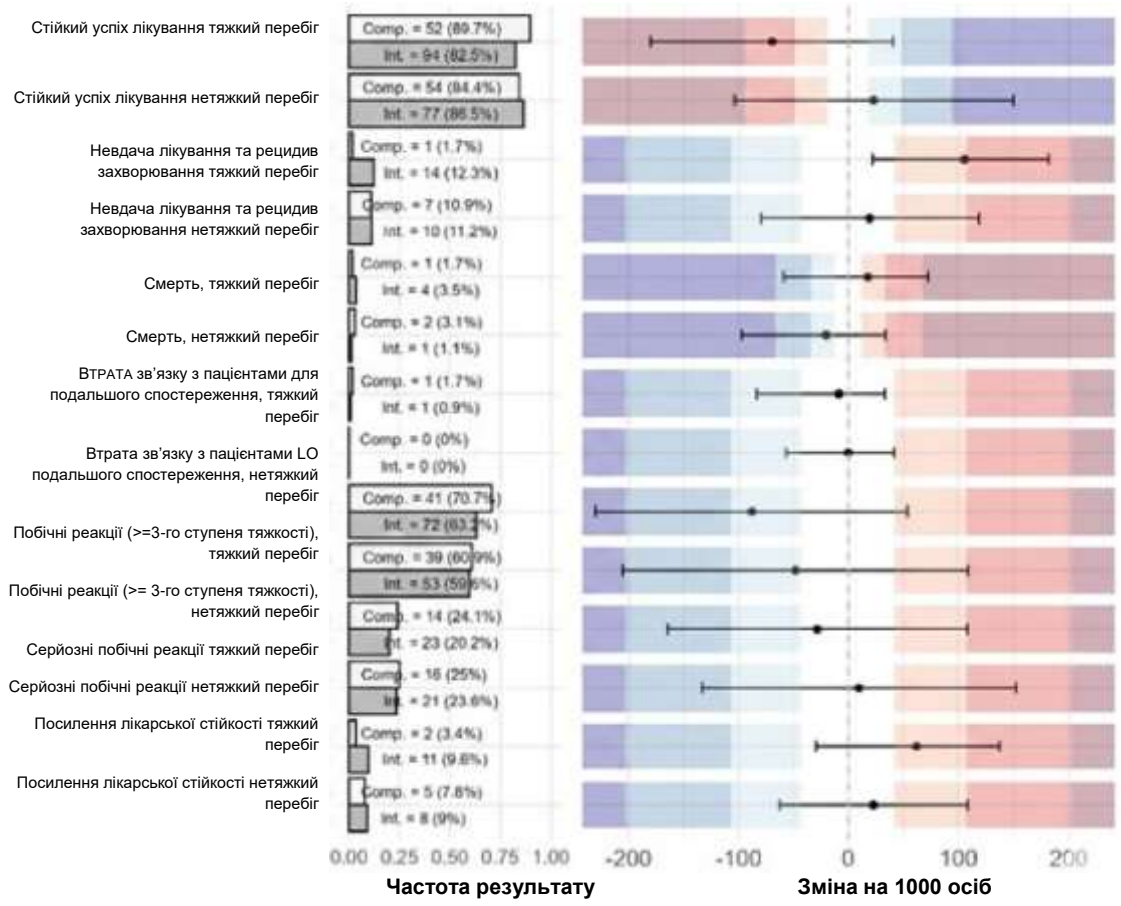
Тривалість лікування

Крім результатів для здоров'я, включених до представлених вище досліджень, «Профілі цільових схем лікування туберкульозу» ВООЗ (ВООЗ, 2023) визначили певні характеристики схеми як бажані очікувані ефекти. До них належать коротша тривалість лікування та зниження кількості таблеток, що приймаються.

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі ○ Помірні ● Малі ○ Незначні ○ Коливаються ○ Невідомо	**PICO 1 (FQрез), зі стратифікацією за тяжкістю захворювання**	**На підставі доказових даних досліджень і додаткових міркувань ГРН обговорила абсолютні ефекти з огляду на порогові значення для прийняття рішень, наведені нижче, і дійшла висновку, що застосування BDLC може мати малі небажані ефекти у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання.** Група відзначила відмінності, що спостерігалися між пацієнтами з легким і тяжким перебігом захворювання. Небажані ефекти є більш вираженими у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, однак їхню величину оцінено як незначну. На загальну оцінку величини ефекту як незначної також вплинула невизначеність щодо того, наскільки стратифікацію ризику, застосовану в клінічних випробуваннях, можна використовувати в різних умовах реалізації програм лікування. Примітка: ГРН не розглядала стійкий успіх лікування як окремий результат для цього судження. Це пов'язано з тим, що успіх лікування математично є просто доповненням трьох несприятливих результатів лікування (невдача, смерть та втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження) і, таким чином, не несе жодної додаткової чи незалежної інформації.



Резюме результатів для схеми лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (питання PICO 1b)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогід-ність	Що відбувається
			тривалiші 18-місячні схеми лікування	[a] схема BDLC	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 7,12** (від 1,27 до 42,02)	17 на 1000	**123 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 106 більше на 1000** (від на 22 більше до на 182 більше) [a]	⨁◯◯◯ Низький[b]	
Смерть (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 2,04** (від 0,32 до 13,43)	17 на 1000	**35 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 18 більше на 1000** (від на 59 менше до на 73 більше) [a]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b]	
Втрата звязку з пацієнтами для подальшого спостереження (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 0,51** (від 0,05 до 4,84)	17 на 1000	**9 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 9 менше на 1000** (від на 84 менше до на 33 більше) [a]	⨁⨁◯◯ Низька[b,d]	
Побічні реакції (Ступінь 3-4) (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 0,88** (від 0,71 до 1,08)	707 на 1000	**632 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 88 менше на 1000** (від на 230 менше до на 54 більше) [d]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Посилення медикаментозної резистентності (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 2,80** (від 0,73 до 11,08)	34 на 1000	**96 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 62 більше на 1000** (від на 29 менше до на 137 більше) [d]	⨁⨁◯◯ Низький[b]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. Без поправок через низьку частоту подій.
b. Рівень достовірності доказів знижували на один, два або три рівні залежно від кількості порогових значень, перетнутих межами довірчого інтервалу для кожного результату.
c. Учасники дослідження та його персонал знали про розподіл учасників за групами. Рівень достовірності доказів знижували на один рівень для результатів, вимірювання яких могло зазнати впливу через відсутність засліплення.
d. З поправкою на вихідну тяжкість захворювання, дослідження, туберкульоз в анамнезі, індекс маси тіла, вік і ВІЛ-статус.

Вірогідність доказів
Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
• Дуже низька ○ Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень		Загальний рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький на підставі критично важливих результатів: невдачі лікування та рецидиву, а також смерті.

Показники

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність ● Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності	Доказові дані досліджень щодо цього питання не збирали.	ГРН зазначила, що пацієнти зазвичай надають перевагу вищій ефективності лікування, коротшій тривалості лікування, меншій кількості таблеток, які потрібно приймати, та меншій кількості небажаних явищ.

Баланс ефектів
Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

- ○ Сприяє порівнянню
- ● Ймовірно, сприяє порівнянню
- ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню
- ○ Ймовірно, сприяє втручанню
- ○ Сприяє втручанню
- ○ Коливаються
- ○ Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Резюме результатів для схеми лікування BDLC порівняно з тривалішими 18-місячними схемами лікування пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (питання PICO 1b)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогідність	Що відбувається
			тривалiші 18-місячні схеми лікування	[a] схема BDLC	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 7,12** (від 1,27 до 42,02)	17 на 1000	**123 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 106 більше на 1000** (від на 22 більше до на 182 більше) [a]	⊕⊕◯◯ Низький[b]	
Смерть (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 2,04** (від 0,32 до 13,43)	17 на 1000	**35 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 18 більше на 1000** (від на 59 менше до на 73 більше) [a]	⊕◯◯◯ Дуже низька[b]	
Втрата звязку з пацієнтами для подальшого спостереження (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 0,51** (від 0,05 до 4,84)	17 на 1000	**9 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 9 менше на 1000** (від на 84 менше до на 33 більше) [a]	⊕⊕◯◯ Низька[b,d]	
Побічні реакції (Ступінь 3-4) (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 0,88** (від 0,71 до 1,08)	707 на 1000	**632 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 88 менше на 1000** (від на 230 менше до на 54 більше) [d]	⊕◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Посилення медикаментозної резистентності (лише тяжкий перебіг захворювання)	172 пацієнти (2 РКВ)	**RR = 2,80** (від 0,73 до 11,08)	34 на 1000	**96 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 62 більше на 1000** (від на 29 менше до на 137 більше) [d]	⊕⊕◯◯ Низький[b]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків
a. Без поправок через низьку частоту подій.
b. Рівень достовірності доказів знижували на один, два або три рівні залежно від кількості порогових значень, перетнутих межами довірчого інтервалу для кожного результату.
c. Учасники дослідження та його персонал знали про розподіл учасників за групами. Рівень достовірності доказів знижували на один рівень для результатів, вимірювання яких могло зазнати впливу через відсутність засліплення.
d. З поправкою на вихідну тяжкість захворювання, дослідження, туберкульоз в анамнезі, індекс маси тіла, вік і ВІЛ-статус.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу ГРН оцінила бажані та небажані ефекти схеми BDLC як незначні порівняно з ефектами рекомендованих ВООЗ схем стандартного лікування (СЛ), застосованих у клінічних випробуваннях BEAT-TB та endTB-Q. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Було визначено, що співвідношення позитивних і негативних наслідків для здоров'я свідчить на користь тривaліших схем лікування. Це підтверджує доцільність їх застосування, хоча рівень достовірності доказів був дуже низьким через непрямий характер даних і значну неточність оцінок, особливо для підгрупи пацієнтів із захворюванням нетяжкого перебігу.

Необхідні ресурси

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі витрати ○ Помірні витрати ○ Незначні витрати та економія ● Помірна економія ○ Велика економія ○ Коливається ○ Невідомо	**Припущення щодо схеми лікування BDLC:** • Вартість лікарських засобів отримано від Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинимо ТБ». • Тривалість 24 тижні • BDQ застосовують за стандартною схемою дозування: навантажувальна доза протягом 2 тижнів, а потім – дозування 3 рази на тиждень протягом 22 або 37 тижнів. • DLM застосовують у повній дозі протягом усіх 24 або 39 тижнів. • LZD застосовують у дозі 600 мг щодня протягом 16 тижнів, а потім – або по 300 мг щодня, або по 600 мг 3 рази на тиждень (різниця у вартості між двома схемами дозування незначна). • Дозування на основі ваги > 50 кг (за протоколом) • Щоденне дозування для • Лінезолід • Левофлоксацин • Клофазимін • «Стандарт» дозування бедаквіліну – 400 мг щодня х 14 днів, потім 200 мг 3 рази на тиждень протягом 3–24 тижнів. • Деламанід 100 мг двічі на день х 8 тижнів, потім 200 мг щодня х 16 тижнів **Припущення щодо 18-місячної схеми лікування:** • 18B(б)LLC +/- D • Вартість лікарських засобів отримано від Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинимо ТБ». • BDQ застосовують у «звичайному» режимі дозування: початкова навантажувальна доза протягом 2 тижнів, а потім дозування 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів. • DLM застосовують протягом 24 тижнів. • LZD призначають у дозі 600 мг щодня протягом 18 місяців (малоймовірно, що пацієнти зможуть переносити таке лікування протягом усього цього періоду). **Витрати, не пов'язані з лікарськими засобами, розраховано на основі таких щомісячних заходів:** • 1 амбулаторний візит; • 1 дослідження мазка, 1 посів; • витрати на моніторинг безпеки лікування (1 дослідження функції печінки [LFT], 1 загальний аналіз крові [FBC], 1 ЕКГ, 1 обстеження на наявність нейропатії) • 1 місяць підтримки лікування **Застереження** • Ціни на препарати є середніми цінами серед усіх постачальників відповідно до розподілу частки ринку GDF • Ціни на препарати можуть змінитися з тендерами GDF 2024 року ГРН розглянула наведений нижче приклад витрат на пацієнтів та системи охорони здоров'я в конкретній країні за 3 місяці (за винятком витрат на ліки) (на основі аналізу моделювання в роботі Ryckman et al, 2024). Зверніть увагу, що витрати можуть відрізнятися залежно від складу схеми, що використовується.	**Попередня ГРН:** ГРН зазначила, що доступність за вартістю залежатиме від країни (та наявних ресурсів), особливостей системи охорони здоров'я та популяції, для якої застосовуватиметься схема лікування, і, відповідно, дійшла висновку, що застосування BDLC забезпечить помірну економію. Вартість деламаніду є одним із чинників, що визначають загальну вартість схеми BDLC. Оскільки термін дії патенту на препарат закінчився, ціни знизилися завдяки розробленню генеричних препаратів (у певних країнах) і можуть знизитися ще більше. В межах схеми також було наголошено, що існують діагностичні витрати на оцінку стійкості. Було підкреслено, що довша тривалість лікування пов'язана з певними витратами (особливо для пацієнтів та їхніх родин, а також для системи охорони здоров'я) – деякі оцінки були доступні і обговорювалися групою. Врахування цих витрат разом з цінами на препарати може зменшити деякі з підвищених витрат для системи охорони здоров'я і призвести до економії коштів з точки зору пацієнта. Проте було зазначено, що країни, які прагнуть запровадити певну схему лікування, зазвичай фокусуються на вартості препаратів.

Вартість лікарських засобів

BDLC	
6 місяців	975 дол. США
9 місяців	1570 дол. США

Схема 18 місяців	
Без Dlm	795 дол. США
З Dlm	1195 дол. США

Витрати, не пов'язані з лікарськими засобами

	за 12 місяців		
	Пацієнт	**Система охорони здоров'я**	**Всього**
Індія	1536	348	**1884**
Філіппіни	3096	936	**4032**
ПАР	1368	2568	**3936**

	за 9 місяців		
	Пацієнт	**Система охорони здоров'я**	**Всього**
Індія	1152	261	**1413**
Філіппіни	2322	702	**3024**
ПАР	1026	1926	**2952**

Різниця у вартості ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ			**Коментар**
Від	775 дол. США	більше	(BDLC протягом 9 місяців порівняно з 18-місячною схемою без Dlm)
До	-220 дол. США	менше	(BDLC протягом 6 місяців порівняно з 18-місячною схемою з Dlm)

Різниця у витратах, НЕ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ВАРТІСТЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ			**Коментар**
Від	261 дол. США	менше	лише витрати системи охорони здоров'я; BDLC протягом 9 місяців; Індія
До	4032 дол. США	менше	витрати системи охорони здоров'я та пацієнта; BDLC протягом 6 місяців; Філіппіни

Див.: ВООЗ. Профілі цільових схем лікування туберкульозу. Оновлення 2023 року. 2023

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька • Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ryckman et al. 2024) та екстраполовані на 3-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Оцінені витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат і надати непрямі дані для інших умов, де буде використовуватися режим лікування BEAT - TB. Отже, достовірність цих доказових даних є низькою.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ○ Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ○ Немає включених досліджень	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	

Рівність

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший ○ Ймовірно, менший ○ Ймовірно, немає впливу ● Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливається ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	**З огляду на попередні рекомендації**, ГРН розглянула тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (для забезпечення доступу для віддалених, недостатньо обслуговуваних установ та неблагополучних груп населення) для впливу на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я. ГРН наголосила, що рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я, ймовірно, збільшиться, враховуючи частини населення, які матимуть доступ до коротшої схеми та включених препаратів, зокрема вагітних жінок та дітей, і це може застосовуватись і до інших груп. З іншого боку, також було зазначено, що є групи населення, які можуть не мати можливості дозволити собі цю схему, і між країнами можуть існувати відмінності у впливі на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я через доступність препаратів. Незважаючи на те, що експерти не змогли виявити відповідні дослідницькі докази, вони, спираючись на свій колективний досвід, дійшли висновку, що використання схеми BDLC, ймовірно, матиме переваги, пов'язані з меншою складністю та коротшою тривалістю лікування. Група дійшла висновку, що використання схеми BDLC, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ● Ймовірно, так ○ Так ○ Коливається ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	На підставі міркувань попередньої ГРН та нових оцінок ГРН визначила пацієнтів, надавачів медичної допомоги та систему охорони здоров'я як ключові заінтересовані сторони. Для людей, які живуть із ТБ, прийнятність схеми BDLC та тривалішої 18-місячної схеми лікування залежатиме від тяжкості захворювання. Група експертів дійшла висновку, що схема BDLC, імовірно, буде прийнятною для пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання. Для пацієнтів із тяжчим перебігом захворювання прийнятними будуть триваліші схеми лікування. Група вважала такі аспекти критично важливими з точки зору прийнятності: тривалість схеми та необхідність моніторингу безпеки препаратів (обидва пов'язані з необхідними поїздками, втратою доходу та загальним порушенням життя пацієнтів; робочим навантаженням для системи охорони здоров'я), необхідністю тестування медикаментозної чутливості. Завдяки коротшій схемі лікування загальна якість життя може покращитися.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ● Так ○ Коливається ○ Невідомо	**Попередня ГРН:** Систематичний пошук наукових доказів не проводився. Однак схема BDLLfxC додатково вивчалася в операційних дослідженнях, проведених у трьох регіонах: Казахстан (когорта STEM-TB, n=23), Лесото (STEM-TB, n=101), Європа (EURO STR 2, n=75), хоча і протягом 9 місяців замість 6 місяців, що використовуються в дослідженні BEAT-TB. Сприятливі результати лікування (вилікування або завершення лікування) були зареєстровані як 100%, 95% та 75% випадків відповідно. Крім того, BDLC (**схема дослідження BEAT-TB у пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ**) також додатково вивчався у двох дослідженнях: Індія (когорта BEAT-TB, BDLC 6 місяців, n=152) та Нігерія (ініціатива TDR SHORTT, BDLC протягом 9 місяців, n=38). Успішність лікування була зареєстрована як 91% в індійській когорті дослідження BEAT-TB, дані з Нігерії поки що відсутні.	Через невеликий обсяг дослідницьких даних члени групи експертів дотримувалися різних поглядів і висловлювали різні думки.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	**Малі**	Помірний	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Великі	Помірні	**Малі**	Незначні		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ	**Дуже низька**	Низька	Помірні	Висока			Немає включених досліджень
ЦІННІСТЬ	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	**Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності**	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	**Ймовірно, сприяє порівнянню**	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливаються	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	**Помірна економія**	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	**Низька**	Помірні	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливаються	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	**Ймовірно, більший**	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	**Ймовірно, так**	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Сильна рекомендація проти втручання	**Умовна рекомендація проти втручання**	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
○	●	○	○	○

Висновки

Рекомендація
Пацієнтам із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу, які раніше не отримували лікарських засобів, що входять до схеми BDLC, або отримували їх менш ніж один місяць, пропонується призначати рекомендовані ВООЗ схеми стандартного лікування (СЛ), застосовані в клінічних випробуваннях BEAT-TB та endTB-Q, замість 6-місячної схеми лікування BDLC (бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін) *(Умовна рекомендація, дуже низький рівень достовірності доказів)*
Примітки
Для вибору схеми лікування тяжкий пре-ШЛС-ТБ легень визначають за наявністю порожнин розпаду на рентгенограмі органів грудної клітки та високого бактеріального навантаження, про яке свідчить позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння з градацією 1+ або вище, або результат 2+ чи вище (або еквівалентний результат молекулярного тесту, рекомендованого ВООЗ), навіть за відсутності порожнин розпаду. У дітей віком до 10 років тяжкий перебіг пре-ШЛС-ТБ легень може мати інші прояви, зокрема значне ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів з обструкцією дихальних шляхів, кавернозні ураження або ознаки поширеного ураження легень за даними візуалізаційних досліджень, а також тяжкі порушення дихання навіть за відсутності порожнин розпаду. У цьому контексті нетяжким вважають пре-ШЛС-ТБ легень, який не відповідає наведеним вище критеріям тяжкого перебігу.

Обґрунтування
У пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу ГРН оцінила бажані та небажані ефекти схеми BDLC як незначні порівняно з ефектами рекомендованих ВООЗ схем стандартного лікування (СЛ), застосованих у клінічних випробуваннях BEAT-TB та endTB-Q. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Було визначено, що співвідношення позитивних і негативних наслідків для здоров'я свідчить на користь триваліших схем лікування. Це підтверджує доцільність їх застосування, хоча рівень достовірності доказів був дуже низьким через непрямий характер даних і значну неточність оцінок, особливо для підгрупи пацієнтів із захворюванням нетяжкого перебігу.

Міркування щодо підгруп
ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче.
Люди, які живуть з ВІЛ
Не виявлено жодних обмежень щодо застосування цього втручання серед людей, які живуть із ВІЛ.
Діти та підлітки
Доказові дані клінічних випробувань охоплювали учасників віком ≥14 років. Екстраполяція результатів на дітей молодшого віку та підлітків вважається прийнятною відповідно до попередніх рішень щодо розроблення настанов.
Вагітні та жінки, які годують грудьми
Не виявлено жодних обмежень щодо застосування препарату деламанід. Застосування препарату претоманід обмежене через недостатність даних щодо безпеки в цій популяції.
Поширений ТБ (відповідно до визначення, використаного в дослідженні endTB-Q).
Пацієнти з ЛС-ТБ і розповсюдженим процесом мають більші труднощі в лікуванні за будь-якою схемою і перебувають у групі підвищеного ризику несприятливих результатів та підсилення стійкості до препаратів. Цей ризик ще більше зростає у пацієнтів, інфікованих збудниками з поширеними профілями стійкості, особливо з додатковою стійкістю до фторхінолонів. Такі пацієнти можуть мати дещо гірші результати, ніж ті, хто не має pre-XDR, і можуть розвинути стійкість до компонентів схеми. У дослідженні BEAT-TB серед пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ результати також виявилися гіршими, ніж у пацієнтів з чутливістю до фторхінолонів. Зменшення частки пацієнтів з успішним результатом лікування було чисельно більшим у групі BDLLfxC, ніж у контрольній групі (14,3% проти 3,3%); однак ця різниця була в межах статистичної невизначеності, , і ГРН вирішила, що це не повинно вплинути на рекомендацію або зауваження. Частота набуття стійкості до бедаквіліну була подібною між двома групами (11% у групі BDLLfxC та 9,1% у контрольній групі). Дані з дослідження BEAT-TB недостатні для формулювання остаточних висновків щодо цього підгрупового аналізу через невелику вибірку та статистичну невизначеність. Попри це, клініцисти повинні залишатися пильними й ретельно моніторити відповідь на лікування в цієї групи пацієнтів і оперативно вживати необхідних заходів (подовження курсу або зміна схеми).
Коінфекція вірусом гепатиту С Попередня рекомендація ВООЗ, що ґрунтується на експертних даних, стосується пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ та коінфекцією вірусом гепатиту С (ВГС). ВООЗ пропонує одночасно призначати лікування HCV і ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення терапії МЛС/Риф-ТБ *(умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)*.
Недостатнє харчування та недостатня маса тіла У клінічні випробування було включено пацієнтів із тяжким недостатнім харчуванням, зокрема з індексом маси тіла (ІМТ) нижче 15. Не виявлено жодних обмежень щодо застосування схеми лікування в окремих підгрупах залежно від нутритивного статусу. (До клінічних випробувань не включали учасників із надмірною масою тіла.)
Інші причини імуносупресії Для пацієнтів з імуносупресією, зумовленою причинами, відмінними від ВІЛ, умовну рекомендацію слід тлумачити з обережністю, враховуючи основне захворювання та клінічний контекст.

Рекомендації щодо впровадження
Педіатричні лікарські форми Необхідно забезпечити наявність відповідних лікарських форм для дітей.
Перехід між схемами лікування Необхідно розробити чіткі програмні настанови для забезпечення переходу між схемами лікування за наявності клінічних показань.
Тестування медикаментозної чутливості Наполегливо рекомендується проводити тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів у людей із МЛС/Риф-ТБ. Хоча проведення ТМЧ не повинно затримувати початок лікування за схемою BDLLfxC, його результати мають враховуватися під час ухвалення рішень щодо збереження левофлоксацину або клофазиміну у схемі лікування.
Дозування лінезоліду Необхідні чіткі настанови та клінічна експертиза для забезпечення належного дозування лінезоліду; може виникнути потреба в коригуванні дози.
Оцінка ТБ Необхідно забезпечити доступність рентгенографії органів грудної клітки (РГ ОГК) для оцінювання захворювання та його тяжкості.
Розбудова потенціалу Необхідно проводити навчання медичних працівників для забезпечення стандартизованого оцінювання тяжкості захворювання.
Лікарські взаємодії Потенційні лікарські взаємодії необхідно систематично оцінювати та контролювати.
Постачання лікарських засобів Необхідно забезпечити надійне постачання всіх компонентів схеми лікування, зокрема створення достатніх резервних запасів, щоб запобігти дефіциту лікарських засобів і перериванню лікування.
Оцінювання тяжкості захворювання До настанов із впровадження необхідно включити стандартизоване визначення тяжкості захворювання та підходи до її оцінювання.
Моніторинг безпеки Необхідно створити системи для рутинного моніторингу небажаних явищ та управління ними. **Додаткові міркування** Для схем лікування на основі деламаніду слід розглянути можливість оцінювання рівня альбуміну в сироватці крові. **Пацієнт-орієнтований підхід** Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування. Необхідно забезпечити доступ до послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки. Також слід розглянути питання страхового покриття та механізмів фінансування.
Моніторинг та оцінювання
Необхідно створити системи для моніторингу рецидивів захворювання та появи медикаментозної резистентності, особливо у випадках невдачі лікування або рецидиву.
Необхідно забезпечити рутинний моніторинг небажаних явищ та управління ними.
У пацієнтів, які отримують схеми лікування, що містять BDLLC, необхідно регулярно контролювати інтервал QTc.

Пріоритети досліджень
ГРН обговорила та визначила такі пріоритети досліджень щодо цієї рекомендації: **Втручання, популяції та співвідношення бажаних і небажаних наслідків для здоров'я:** Необхідні подальші дослідження для уточнення визначень тяжкості захворювання та моделі оцінювання ризику (МОР), що допоможе краще зрозуміти вихідний ризик настання результатів, які становлять інтерес. Пріоритетом є проведення прямих порівняльних клінічних випробувань схем BDLC та BPaLC у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, зокрема для оцінювання оптимальної тривалості лікування в цій підгрупі. Необхідні додаткові доказові дані щодо застосування схем лікування у дітей, зокрема щодо безпеки та дозування претоманіду (Pa) у дітей віком до 14 років. Необхідно отримати більше програмних даних і даних із реальної клінічної практики, зокрема щодо результатів лікування в ключових підгрупах населення, таких як люди з недостатнім харчуванням. У межах досліджень слід визначити надійні біомаркери результатів лікування, які дадуть змогу індивідуалізувати його тривалість незалежно від профілю медикаментозної резистентності або схеми лікування. Оцінювання ефективності та безпеки застосування нижчих доз лінезоліду. Визначення предикторів рецидиву захворювання. Необхідні масштабніші клінічні випробування та програмні дані щодо схем лікування BPAL і BPALC. Дослідження, присвячені оцінюванню завершення лікування, потреб у підтримці прихильності до лікування та результатів щодо якості життя. **Показники:** Необхідні додаткові дослідження для отримання доказових даних із вищою достовірністю щодо показників пацієнтів стосовно результатів, які становлять інтерес. **Рівність:** Оцінювання справедливості буде більш обґрунтованим завдяки дослідженням, які враховують як прямі, так і непрямі витрати пацієнтів, що дасть змогу краще зрозуміти фінансовий тягар лікування, а також завдяки оцінюванню справедливості доступу до нових схем лікування ТБ для різних груп населення. **Ресурси:** Дані про ефективність, отримані в результаті прямих порівнянь схем лікування, матимуть вирішальне значення для проведення аналізів економічної ефективності та розширених аналізів економічної ефективності, зокрема для оцінювання потенціалу зменшення катастрофічних витрат для пацієнтів та їхніх домогосподарств. **Прийнятність:** Необхідні дослідження, що оцінюють прийнятність нових схем лікування ТБ як серед пацієнтів, так і серед надавачів медичної допомоги, а також вивчають причини затримок із переходом на ці схеми та їх упровадженням попри рекомендації, викладені в настановах. **Здійсненність:** До ключових проблем, пов'язаних зі здійсненністю, належать перешкоди у сфері закупівель і ланцюгів постачання, отримання регуляторних дозволів, а також обмежені можливості діагностики та моніторингу.

Профіль доказових даних для питання PICO 2

Схема лікування BPaL порівняно зі схемами лікування групи порівняння в дослідженні TB-PRACTECAL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 2)

Список літератури:											
Оцінка вірогідності							Огляд результатів				
Учасники (дослідження) Подальше спостереження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Публікаційне упередження	Загальний рівень достовірності доказів	Частота подій у дослідженні (%)		Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти	
							З TB-PRACTECAL порівняння схем	Зі схемою BPaL		Ризик при лікуванні МЛС-ТБ із відкладеним лікуванням ВГС TB-PRACTECAL порівняння схем	Ризик Різниця ризиків за схеми лікування BPaL
Невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
254 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна [a]	серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	40/143 (28,0%)	12/111 (10,8%)	RR 0,39 (від 0,21 до 0,70)	40/143 (28,0%)	**на 172 менше на 1000** (від 265 випадків менше до на 78 менше)[c]
Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
254 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна [a]	дуже серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b]	6/143 (4,2%)	2/111 (1,8%)	RR 0,43 (від 0,10 до 1,82)	6/143 (4,2%)	**на 24 менше на 1000** (від на 73 менше до на 26 більше) [d]
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
254 (1 РКВ)	серйозна [e,f,g]	несерйозна[h]	серйозна [a]	несерйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ низький[a,b,e,f,g,h]	6/143 (4,2%)	7/111 (6,3%)	RR 1,50 (від 0,52 до 4,35)	6/143 (4,2%)	**на 21 більше на 1000** (від на 35 менше до на 77 більше) [d]
Небажані явища (3–4-го ступеня) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
254 (1 РКВ)	серйозна [e,f,g]	несерйозна[h]	серйозна [a]	дуже серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низький[a,b,e,f,g,h]	69/143 (48,3%)	24/111 (21,6%)	RR 0,44 (від 0,30 до 0,66)	69/143 (48,3%)	**на 267 менше на 1000** (від на 378 менше до на 155 менше) [c]
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
254 (1 РКВ)	не серйозна	несерйозна[h]	серйозна [a]	серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низький [a,b,h]	0/143 (0,0%)	3/111 (27%)	не піддається оцінці	0/143 (0,0%)	**на 27 більше на 1000** (від 0 більше 77 більше)[d]

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

Пояснення

a. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

b. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знижували рівень достовірності на 0–3 рівні залежно від кількості порогів прийняття рішень (ППР), які перетинав 95 % довірчий інтервал.

c. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.

d. Коригування не проводили через малу кількість подій.

e. Дисбаланс за виміряними коваріатами (стать, попереднє лікування лікарсько-резистентного ТБ, статус мазка, резистентність до фторхінолонів), імовірно, зумовлений малою кількістю учасників у кожній групі. Хоча скоригований аналіз враховує виміряні чинники змішування, імовірною є також наявність невиміряних чинників змішування.

f. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях.

g. Відсутність засліплення пацієнтів, осіб, які здійснювали догляд, і тих, хто оцінював наслідки, може призводити до систематичної похибки під час проведення дослідження. У групі порівняння відзначено дещо вищу частоту втрати для подальшого спостереження; на цей показник може впливати обізнаність пацієнтів або клініцистів щодо призначеної схеми лікування.

h. У різних дослідницьких центрах застосовували кілька схем лікування в групах порівняння. Це може пояснювати значну непослідовність точкових оцінок результатів лікування, що спостерігалася в різних країнах (Білорусь, Південна Африка та Узбекистан). Рішення щодо зниження рівня достовірності є складним. Ми не знижували рівень достовірності через непослідовність, оскільки питання щодо схем лікування в групах порівняння було враховано під час оцінювання непрямості доказових даних.

PICO 2. Перехід від доказів до рішення

Запитання	
Чи слід застосовувати схему лікування BPaL порівняно зі схемами лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 2)?	
ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 2)
ВТРУЧАННЯ:	Схема BPaL
ПОРІВНЯННЯ:	схеми лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Небажані явища (3–4 ступеня тяжкості) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу туберкульозу, при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів) у групі BPaL і при МЛС-ТБ (лише резистентному до фторхінолонів) у групі стандартного лікування (SoC) – 18 місяців; Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу туберкульозу, при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів) у групі BPaL і при МЛС-ТБ (лише резистентному до фторхінолонів) у групі стандартного лікування (SoC) – 18 місяців; Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу туберкульозу, при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів) у групі BPaL і при МЛС-ТБ (лише резистентному до фторхінолонів) у групі стандартного лікування (SoC) – 18 місяців; Небажані явища (3–4 ступеня тяжкості) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу туберкульозу, при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів) у групі BPaL і при МЛС-ТБ (лише резистентному до фторхінолонів) у групі стандартного лікування (SoC) – 18 місяців; Посилення резистентності (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу туберкульозу, при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів) у групі BPaL і при МЛС-ТБ (лише резистентному до фторхінолонів) у групі стандартного лікування (SoC) – 18 місяців;
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація – популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Це питання стосується ефективності та безпеки 6-місячної схеми лікування BPaL пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень порівняно з чинним стандартом лікування.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ із залучення громадянського суспільства до боротьби з туберкульозом; організація Survivors Against TB, Індія), Erlina Burhan (лікарня Persahabatan, Джакарта; медичний факультет Університету Індонезії), Muhwa Chakaya (Національна програма боротьби з туберкульозом Кенії), Gerry Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (референс-центр Міністерства охорони здоров'я Бразилії з питань МЛС-ТБ), Kelly Dooley (Медичний центр Університету Вандербільта, США), Sobia Faisal (Greenstar Social Marketing, Пакистан), Elmira Gurbanova (пульмонологічна клініка Тартуського університету, Естонія), Eric Krakauer (Гарвардська медична школа, США), Christoph Lange (Дослідницький центр Борстель, Німеччина), Yuhong Liu (Пекінська грудна лікарня, Китай), Andrey Maryandyshev (підрозділ фтизіопульмонології Північного державного медичного університету, Архангельськ, Російська Федерація), Graeme Meintjes (Кейптаунський університет, Південна Африка), Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з туберкульозом Ісламської Республіки Іран), Mamel Quelapio (незалежний консультант, Філіппіни), Moorine Sekkade (Національна програма боротьби з туберкульозом Уганди), Wei Sha (Шанхайська пульмонологічна лікарня, Китай), Urvashi Singh (Національна програма боротьби з туберкульозом Міністерства охорони здоров'я Індії), Shaheed Vally Omar (Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу Південної Африки), Luan Vo (Friends for International Tuberculosis Relief, В'єтнам). Жоден член ГРН не мав суттєвих конфліктів інтересів, які б унеможливлювали його участь.

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ● Так ○ Коливається ○ Невідомо	Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2024 році, за оцінками, 10,7 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,23 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2024 році буде діагностовано близько 390 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповідали критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 165 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Останніми роками досягнуто значного прогресу завдяки впровадженню вдосконалених методів діагностики та ефективніших лікарських засобів, що дало змогу раніше виявляти захворювання та підвищити частоту успішного лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах; серед пацієнтів, включених до програм лікування у 2022 році, показник успішності лікування становив 71 %. МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довшими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. У 2019 році ВООЗ розглянула та рекомендувала 9-місячну схему лікування, що містила бедаквілін і передбачала застосування виключно пероральних препаратів. Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат – претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Останні настанови, засновані на доказових даних, щодо лікування та надання допомоги при ТБ і лікарсько-стійкому ТБ, зокрема МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ, були опубліковані ВООЗ у квітні 2025 року під назвою «Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу: модуль 4. Лікування та надання допомоги». ВООЗ об'єднала всі рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, лікарсько-чутливого ТБ, а також надання допомоги та підтримки пацієнтам із ТБ у трьох окремих розділах консолідованих настанов. Рекомендацію щодо застосування ще однієї 6-місячної схеми лікування BDLLfxC, розроблену на підставі доказових даних дослідження BEAT Tuberculosis, проведеного в Південній Африці, було включено до оновленої версії настанов 2025 року.	**Інформація, наведена за результатами попереднього засідання ГРН (2022 р.) щодо під-PICO 6.6 і 4.1, була такою; ця інформація залишається актуальною:** **Підпитання PICO 6.6** Групу BPaL у дослідженні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з **МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ)**, порівнювали з групою порівняння цього дослідження, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували різні місцеві схеми стандартного лікування (SoC), зокрема ін'єкційну схему тривалістю 9–12 місяців, схему лікування ВООЗ тривалістю 18–24 місяці (до 2019 року), повністю пероральну схему тривалістю 9–12 місяців і повністю пероральну схему тривалістю 18–20 місяців). Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування. Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL (*n*=60), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=66), мали: • вищий рівень успіху лікування (77% проти 52%); тобто відносне збільшення на 47% (cBP=1,47, 95% ДІ: від 1,09 до 1,99); • нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (13% проти 26%); тобто відносне зменшення на 48% (cBP=0,52, 95% ДІ: від 0,22 до 1,18); • нижчий рівень смертності (0% проти 3,0%); тобто абсолютне зменшення на 3% (PP=-0,03, 95% ДІ: від -0,10 до 0,03);

Після нещодавнього оновлення рекомендацій ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ з'явилися нові або повніші доказові дані клінічних випробувань чи операційних досліджень щодо застосування комбінацій лікарських засобів для лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які Група з розроблення настанов, скликана ВООЗ, ще не оцінювала. До цих схем лікування належать нова 6-місячна схема, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (дослідження endTB-Q та BEAT-TB у Південній Африці), а також 6-місячні схеми лікування BPaL і BPaLC (повніші дані дослідження TB-PRATECAL та додаткові дані операційних досліджень або програмного впровадження) для лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до хінолонів.

Доказові дані цих досліджень було передано ВООЗ, і цю Групу з розроблення настанов (ГРН) скликано для оцінювання нових доказових даних щодо лікування та паліативної допомоги пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, щоб забезпечити відображення найновіших варіантів лікування та надання допомоги в політиці ВООЗ.

• нижчі рівні ВПС (10% проти 20%); тобто відносне зменшення на 40% (cВР=0,60, 95% ДІ: від 0,24 до 1,56);

• нижчий рівень ПР (20% проти 51%); тобто відносне зменшення на 62% (ВР=0,38, 95% ДІ: від 0,24 до 0,60); і

• вищі рівні посилення лікарської стійкості (2,9% проти 1,9%); тобто відносне збільшення на 59% (ВР=1,59, 95% ДІ: 0,32 до 7,84).

Група ГРН визнала переваги BPaL значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами СЛ, рекомендованими ВООЗ. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячну) схему.

Підпитання PICO 4.1

Групу BPaL 600-26 дослідження ZeNix (де лінезолід застосовувався у дозі 600 мг/добу протягом 26 тижнів, а учасники дослідження включали пацієнтів **з МЛС/Риф-ТБ зі** стійкістю до фторхінолонів) порівнювали з когортою пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів з ІДП 2021 р., які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ, розроблені відповідно до настанови ВООЗ 2020 р. Первинний аналіз було проведено за 18 місяців від початку лікування.

Учасники з пре-ШЛС-ТБ легень (МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів), які отримували BPaL 600–26 (*n*=33), в порівнянні з учасниками, які отримували триваліші схеми лікування МЛС/Риф-ТБ (*n*=839), мали:

вищий рівень успіху лікування (100% проти 75%); тобто відносне збільшення на 34% (ВР=1,34, 95% ДІ: від 1,20 до 1,40);

нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (0% проти 6,6%); тобто абсолютне зменшення на 7% (РР=-0,07, 95% ДІ: від -0,08 до -0,04);

нижчий рівень смертності (0% проти 9,9%); тобто абсолютне зменшення на 10% (РР=-0,10, 95% ДІ: від -0,12 до -0,01);

вищі рівні ВПС (0% проти 9,1%); тобто абсолютне зменшення на 9% (РР=-0,09, 95% ДІ: від -0,11 до -0,01); вищий рівень ПР (15% проти 4,4%); тобто збільшення в 3,4 раза (ВР=3,44, 95% ДІ: від 1,44 до 8,17); і

нижчі рівні посилення лікарської стійкості (0% проти 7,4%); тобто абсолютне зменшення на 7% (РР=-0,07, 95% ДІ: від -0,09 до -0,03).

Група ГРН оцінила переваги BPaL з лінезолідом 600-26 як значні, а несприятливі ефекти як помірні в порівнянні з тривалішими схемами, рекомендованими ВООЗ. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього ГРН визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL під час застосування лінезоліду 600-26.

Висновок

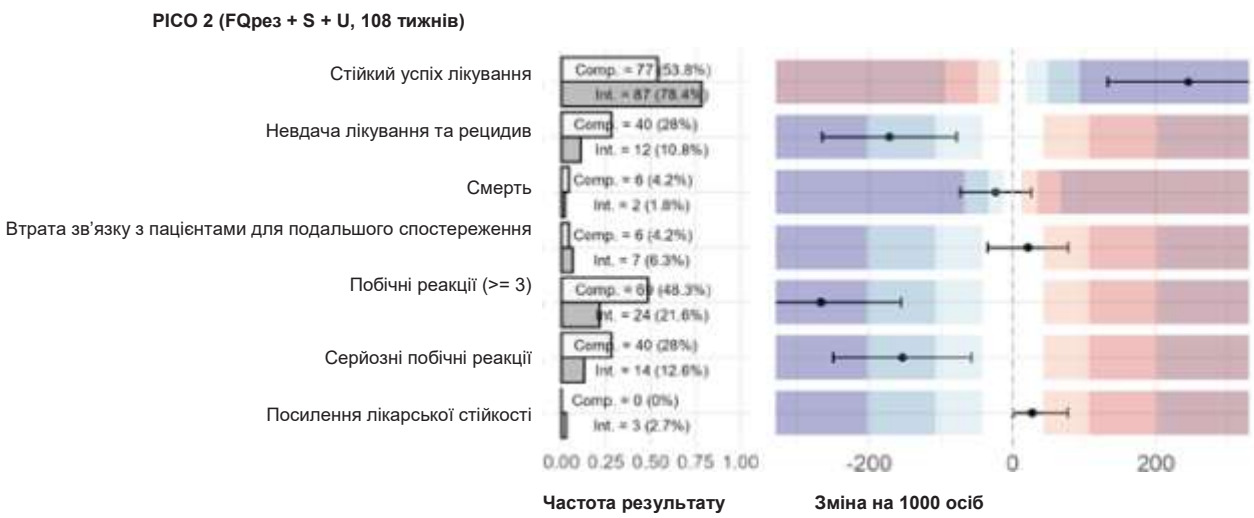
У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ та резистентністю до фторхінолонів (пре-РР ТБ), які раніше або не застосовували бедаквілін та лінезолід, або застосовували їх менш ніж 1 місяць, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), а не тривалішу (18-місячний) схему.

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Незначні ○ Малі ○ Помірні ● Великий ○ Коливається ○ Невідомо	Групу BPaL у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з контрольною групою, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували лікування за різними місцевими схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ на час проведення випробування. До цих схем належали схема тривалістю 9–12 місяців із включенням ін'єкційного препарату, схема тривалістю 18–24 місяці, рекомендована ВООЗ до 2019 року, повністю пероральна схема тривалістю 9–12 місяців і повністю пероральна схема тривалістю 18–20 місяців. Хоча дослідницьке питання стосувалося саме пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, до аналізу включили пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ в обох групах щоб збільшити обсяг вибірки та підвищити статистичну точність, оскільки виключення випадків із чутливістю до фторхінолонів призвело б до формування надто малих когорт. У групі втручання застосовували схему BPaL, яка не містить фторхінолонів, тому чутливість до фторхінолонів не впливала на користь лікування. Натомість у контрольній групі включення пацієнтів із чутливістю до фторхінолонів давало змогу застосовувати схеми лікування, які потенційно могли бути ефективнішими. Це зміщувало результати порівняння не на користь досліджуваного втручання, а проти нього. Такий підхід вважали прийнятним, оскільки метою було продемонструвати додаткову користь схеми BPaLC. Первинний аналіз було проведено за 108 тижні після початку лікування. Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaL (*n*=111), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=143), мали: • нижча частота невдач лікування та рецидивів захворювання (10,8 % проти 28 %); РР = на 172 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 265 випадків менше до 78 випадків менше на 1000 осіб); • нижча частота смертей (1,8 % проти 4,2 %); РР = на 24 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 73 випадків менше до 26 випадків більше на 1000 осіб); • вища частота ВПС (6,3 % проти 4,2 %); РР = на 21 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 35 випадків менше до 77 випадків більше на 1000 осіб); • нижча частота побічних реакцій (ПР) (21,6 % проти 48,3 %); РР = на 267 випадків менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: 378 випадків менше до 155 випадків менше на 1000 осіб); та • вища частота посилення лікарської стійкості (2,7 % проти 0 %); РР = на 27 випадків більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від на 0 менше до на 77 більше на 1000).	На підставі порогових значень для наведених нижче пріоритетних наслідків ГРН оцінила бажані ефекти схеми лікування BPaL порівняно зі схемою лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL як значні. Додаткові переваги: Тривалість лікування скорочується на 12–18 місяців, тобто становить від 1/3 до 1/2 тривалості схеми лікування в групі порівняння (6–9 місяців проти 18–24 місяців). Кількість таблеток значно зменшується – у 5–6 разів (у середньому з 3400 до 530). **Смерть** • Незначний ефект: на ≤12 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 12–34 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 34–67 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 67 менше або більше випадків на 1000 осіб **Неефективність лікування або рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічні реакції та посилення (набуття) лікарської стійкості** • Незначний ефект: на ≤41 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 41–107 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 107–202 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 202 менше або більше випадків на 1000 осіб

Рис. Візуальне зображення абсолютних ефектів відносно порогів прийняття рішень, що використовуються ГРН

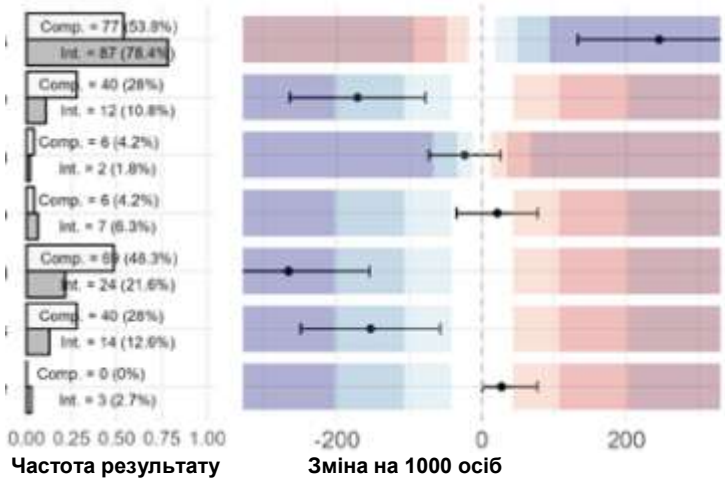


Діаграма порогів прийняття рішень
Усі випадки (нетяжкий + тяжкий перебіг)
ГРН оцінила користь схеми BPaL як велику, а небажані ефекти – як малі порівняно зі схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ і застосованими в клінічному випробуванні TB-PRACTECAL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL.

Небажані ефекти

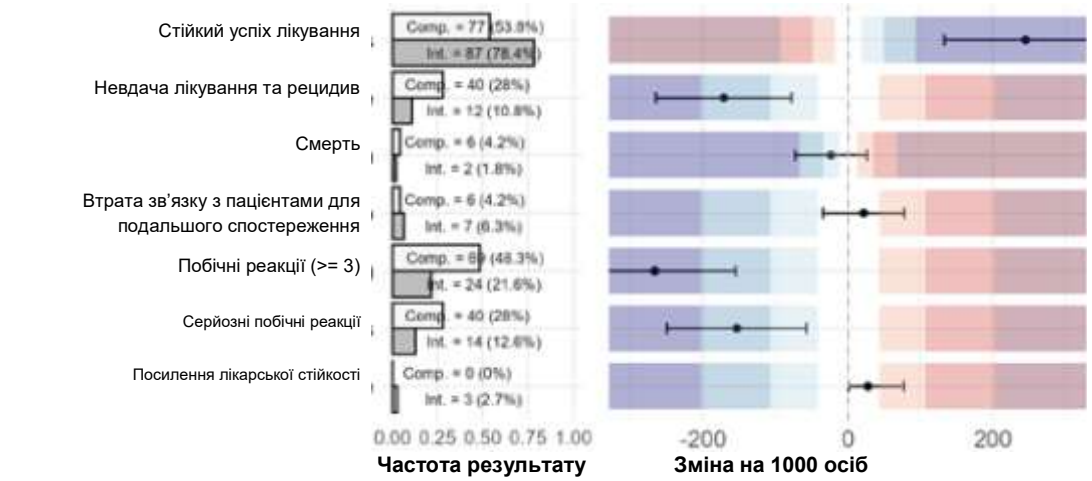
Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі ○ Помірні ● Малі ○ Незначні ○ Коливаються ○ Невідомо	**Усі випадки (тяжкий + нетяжкий перебіг)** **PICO 2 (FQR+S+U. 10SW)**	На підставі порогових значень для наведених нижче пріоритетних наслідків ГРН оцінила небажані ефекти для здоров'я схеми лікування BPaLC порівняно зі схемою лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL як незначні.



Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
● Дуже низька ○ Низька ○ Помірні ○ Висока ○ Немає включених досліджень	**PICO *2* (FQрез + S + U, 108 тижнів)**  	Існував ризик систематичної похибки через відсутність засліплення пацієнтів та осіб, які здійснювали догляд, непрямість доказових даних і дуже серйозну неточність, що знижують достовірність доказів щодо кількох наслідків.

Резюме результатів для схеми лікування BPaL порівняно зі схемами лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 2)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогід-ність	Що відбувається
			TB-PRACTECAL порівняння схем	[a] Схема BPaL	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	254 (1 РКВ)	**RR = 0,39** (від 0,21 до 0,70)	280 на 1000	**108 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 172 менше на 1000** (від 265 менше до 78 менше)[a]	⊕⊕◯◯ Низька[b,d]	
Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	254 (1 РКВ)	**RR = 0,43** (від 0,10 до 1,82)	42 на 1000	**18 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 24 менше на 1000** (від 73 менше до 26 більше)[d]	⊕◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	254 (1 РКВ)	**RR = 1,50** (від 0,52 до 4,35)	42 на 1000	**63 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 21 більше на 1000** (від 35 менше до 77 більше)[d]	⊕⊕◯◯ Низький[b,c,e,f,g,h]	
Небажані явища (3– 4-го ступеня) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	254 (1 РКВ)	**RR = 0,44** (від 0,30 до 0,66)	483 на 1000	**216 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 267 менше на 1000** (від 378 менше до на 155 менше)а	⊕◯◯◯ Дуже Низький[b,c,e,f,g,h]	
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	254 (1 РКВ)	не піддається оцінці	0 на 1000	**27 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 27 більше на 1000** (від 0 більше до 77 більше)[d]	⊕⊕◯◯ Низький [b,c,h]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.

b. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

c. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знижували рівень достовірності на 0–3 рівні залежно від кількості порогів прийняття рішень (ППР), які перетинав 95 % довірчий інтервал.

d. Коригування не проводили через малу кількість подій.

e. Дисбаланс за виміряними коваріатами (стать, попереднє лікування лікарсько-резистентного ТБ, статус мазка, резистентність до фторхінолонів), імовірно, зумовлений малою кількістю учасників у кожній групі. Хоча скоригований аналіз враховує виміряні чинники змішування, імовірною є також наявність невиміряних чинників змішування.

f. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях.

g. Відсутність засліплення пацієнтів, осіб, які здійснювали догляд, і тих, хто оцінював наслідки, може призводити до систематичної похибки під час проведення дослідження. У групі порівняння відзначено дещо вищу частоту втрати для подальшого спостереження; на цей показник може впливати обізнаність пацієнтів або клініцистів щодо призначеної схеми лікування.

h. У різних дослідницьких центрах застосовували кілька схем лікування в групах порівняння. Це може пояснювати значну непослідовність точкових оцінок результатів лікування, що спостерігалася в різних країнах (Білорусь, Південна Африка та Узбекистан). Рішення щодо зниження рівня достовірності є складним. Ми не знижували рівень достовірності через непослідовність, оскільки питання щодо схем лікування в групах порівняння було враховано під час оцінювання непрямості доказових даних.

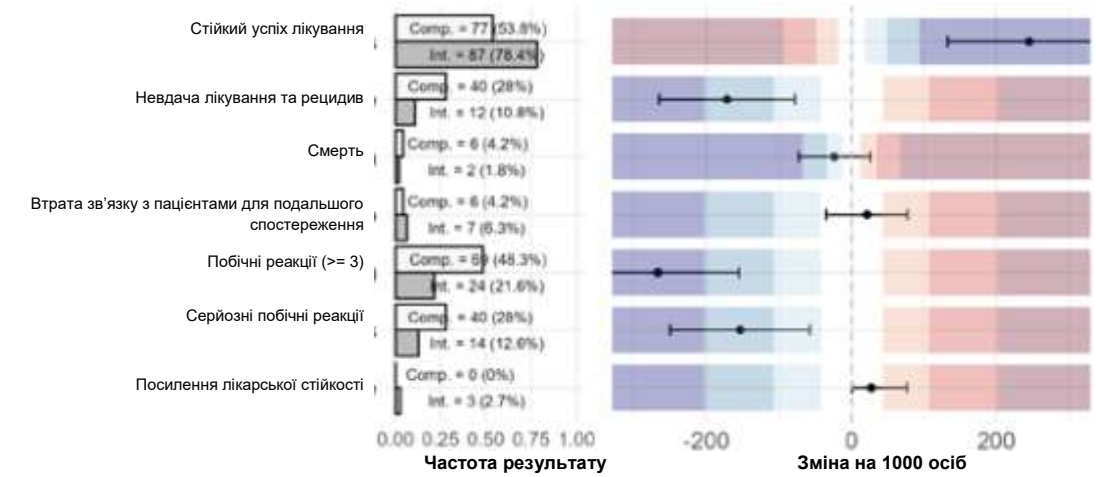
Показники

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність ● Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності	Доказові дані досліджень щодо цього питання не збирали.	ГРН зазначила, що пацієнти зазвичай надають перевагу вищій ефективності лікування, коротшій тривалості лікування, меншій кількості таблеток, які потрібно приймати, та меншій кількості небажаних явищ.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ● Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ○ Невідомо	**PICO *2* (FQрез + S + U, 108 тижнів)**  	ГРН оцінила користь схеми BPaL як велику, а небажані ефекти – як малі порівняно зі схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ і застосованими в клінічному випробуванні TB-PRACTECAL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL.

Резюме результатів для схеми лікування BPaL порівняно зі схемами лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 2)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогідність	Що відбувається
			ITB-PRACTECAL порівняння схем	[a] Схема BPaL	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	254 (1 РКВ)	**RR = 0,39** (від 0,21 до 0,70)	280 на 1000	**108 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 172 менше на 1000** (від на 265 менше до на 78 менше) [a]	⨁◯◯◯ Низька[b,d]	
Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	254 (1 РКВ)	**RR = 0,43** (від 0,10 до 1,82)	42 на 1000	**18 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 24 менше на 1000** (від на 73 менше до на 26 більше) [d]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	254 (1 РКВ)	**RR = 1,50** (від 0,52 до 4,35)	42 на 1000	**63 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 21 більше на 1000** (від на 35 менше до на 77 більше) [d]	⨁⨁◯◯ Низький[b,c,e,f,g,h]	
Небажані явища (3– 4-го ступеня) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	254 (1 РКВ)	**RR = 0,44** (від 0,30 до 0,66)	483 на 1000	**216 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 267 менше на 1000** (від на 378 менше до на 155 менше) [a]	⨁◯◯◯ Дуже низька [b,c,e,f,g,h]	
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	254 (1 РКВ)	не піддається оцінці	0 на 1000	**27 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 27 більше на 1000** (від 0 більше до 77 більше)[d]	⨁⨁◯◯ Низький [b,c,h]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.

b. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

c. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знижували рівень достовірності на 0–3 рівні залежно від кількості порогів прийняття рішень (ППР), які перетинав 95 % довірчий інтервал.

d. Коригування не проводили через малу кількість подій.

e. Дисбаланс за виміряними коваріатами (стать, попереднє лікування лікарсько-резистентного ТБ, статус мазка, резистентність до фторхінолонів), імовірно, зумовлений малою кількістю учасників у кожній групі. Хоча скоригований аналіз враховує виміряні чинники змішування, імовірною є також наявність невиміряних чинників змішування.

f. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях.

g. Відсутність засліплення пацієнтів, осіб, які здійснювали догляд, і тих, хто оцінював наслідки, може призводити до систематичної похибки під час проведення дослідження. У групі порівняння відзначено дещо вищу частоту втрати для подальшого спостереження; на цей показник може впливати обізнаність пацієнтів або клініцистів щодо призначеної схеми лікування.

h. У різних дослідницьких центрах застосовували кілька схем лікування в групах порівняння. Це може пояснювати значну непослідовність точкових оцінок результатів лікування, що спостерігалася в різних країнах (Білорусь, Південна Африка та Узбекистан). Рішення щодо зниження рівня достовірності є складним. Ми не знижували рівень достовірності через непослідовність, оскільки питання щодо схем лікування в групах порівняння було враховано під час оцінювання непрямості доказових даних.

Необхідні ресурси

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі витрати ○ Помірні витрати ○ Незначні витрати та економія ○ Помірна економія ● Велика економія ○ Коливається ○ Невідомо	Вартість препаратів: • 6BPaL (схема лікування, рекомендована наразі) – 259 дол. США • Передбачається застосування LZD у дозі 600 мг щодня протягом усього курсу лікування • Звичайні дози всіх інших препаратів • Тривалість лікування – 26 тижнів • 9BPaL – 382 дол. США • Передбачається застосування BDQ протягом 9 місяців у «звичайному» режимі дозування та LZD у дозі 600 мг щодня протягом усього курсу лікування • Звичайне дозування претоманіду • Тривалість лікування – 39 тижнів **Припущення щодо 18-місячної схеми лікування:** • 18B(6)LLC +/- D • Вартість лікарських засобів отримано від Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Зупинимо ТБ». • BDQ застосовують у «звичайному» режимі дозування: початкова навантажувальна доза протягом 2 тижнів, а потім дозування 3 рази на тиждень протягом 22 тижнів. • DLM застосовують протягом 24 тижнів. • LZD призначають у дозі 600 мг щодня протягом 18 місяців (малоймовірно, що пацієнти зможуть переносити таке лікування протягом усього цього періоду). **Витрати, не пов'язані з лікарськими засобами, розраховано на основі таких щомісячних заходів:** • - 1 амбулаторний візит; • - 1 дослідження мазка, 1 посів; • - витрати на моніторинг безпеки лікування (1 дослідження функції печінки [LFT], 1 загальний аналіз крові [FBC], 1 ЕКГ, 1 обстеження на наявність нейропатії) • - 1 місяць підтримки лікування **Застереження** • Ціни на препарати є середніми цінами серед усіх постачальників відповідно до розподілу частки ринку GDF • Ціни на препарати можуть змінитися з майбутніми тендерами GDF ГРН розглянула наведений нижче приклад витрат на пацієнтів та системи охорони здоров'я в конкретній країні за 3 місяці (за винятком витрат на ліки) (на основі аналізу моделювання в роботі Ryckman et al, 2024). Зверніть увагу, що витрати можуть відрізнятися залежно від складу схеми, що використовується.	ГРН дійшла висновку, що різниця у витратах на схему лікування BPaL порівняно зі схемою лікування тривалістю 18 місяців забезпечує значну економію коштів для систем охорони здоров'я.

Вартість лікарських засобів

BPaL	
6 місяців	259 дол. США
9 місяців	382 дол. США

Схема 18 місяців	
Без Dlm	795 дол. США
З Dlm	1195 дол. США

Витрати, не пов'язані з лікарськими засобами

	BPaL		
	за 6 місяців		
	Пацієнт	Система охорони здоров'я	Всього
Індія	966	174	**1140**
Філіппіни	1043	468	**1511**
ПАР	824	1284	**2108**

	Схема 18 місяців		
	за 18 місяців		
	Пацієнт	Система охорони здоров'я	Всього
Індія	2502	522	**3024**
Філіппіни	2951	1404	**4355**
ПАР	2192	3852	**6044**

Різниця у витратах: на лікарські засоби + на нелікарські витрати			Коментар
Від	761 дол. США	менше	BPaL протягом 9 місяців порівняно зі схемою лікування тривалістю 18 місяців без Dlm; лише витрати системи охорони здоров'я; BPaL протягом 9 місяців; Індія
До	4872 дол. США	менше	BPaL протягом 6 місяців порівняно зі схемою лікування тривалістю 18 місяців із Dlm; витрати системи охорони здоров'я та пацієнта; BPaL протягом 6 місяців; Південна Африка

Різниця у витратах на лікарські засоби			Коментар
Від	413 дол. США	менше	BPaL протягом 9 місяців порівняно з 18-місячною схемою без Dlm
До	936 дол. США	менше	BPaL протягом 6 місяців порівняно з 18-місячною схемою з Dlm

Різниця у витратах, НЕ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ВАРТІСТЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ			Коментар
Від	348 дол. США	менше	лише витрати системи охорони здоров'я; BPaL протягом 9 місяців; Індія
До	3936 дол. США	менше	витрати системи охорони здоров'я та пацієнта; BPaL протягом 6 місяців; Південна Африка

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька ● Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ryckman et al. 2024) та екстраполовані на 3-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Оцінені витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат і надати непрямі дані для інших умов, де буде використовуватися режим лікування BEAT - TB. Отже, достовірність цих доказових даних є низькою.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ● Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ○ Немає включених досліджень	**Sweeney et al., 2022.** Багатокраїнна модель економічної ефективності. Імовірно, BPaL і BPaLM забезпечували економію коштів і вищу ефективність порівняно зі стандартом лікування в різних умовах. BPaL найчастіше забезпечувала найбільшу економію коштів. **PMC** **James et al., 2024 / PubMed.** Моделювання витрат протягом життя пацієнта показало, що 6-місячна схема лікування BPaLM є економічно ефективною порівняно зі стандартом лікування та забезпечує значне зниження витрат на одного пацієнта за базовим сценарієм. **PubMed** **Національні економічні аналізи та моделювання (приклади)**. Аналізи в Індії та на Філіппінах показали, що BPaL/BPaLM забезпечують економію коштів або є високоефективними з економічного погляду за місцевих припущень. Див. моделювання для Індії (2025 р.) та дослідження на Філіппінах (2024 р.). **Cambridge Core** **PLOS Global Public Health, 2025.** Аналіз впливу резистентності до фторхінолонів на економічну ефективність. Згідно з висновками, BPaLM може бути економічно ефективною в умовах емпіричного призначення лікування та, залежно від поширеності резистентності, може замінити BPaL. **PLOS Journals**	З огляду на результати досліджень, імовірну перевагу співвідношення ефектів на користь втручання та значну економію коштів завдяки застосуванню BPaL, ГРН дійшла висновку, що економічна ефективність втручання, імовірно, свідчить на його користь.

Рівність

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший ○ Ймовірно, менший ○ Ймовірно, немає впливу ● Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливається ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	ГРН визнала, що тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливають на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Незважаючи на те, що експерти не змогли виявити відповідні дослідницькі докази, вони, спираючись на свій колективний досвід, дійшли висновку, що використання схеми BPaL, ймовірно, матиме переваги, пов'язані з меншою складністю та коротшою тривалістю лікування. Група дійшла висновку, що використання схеми BPaL, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Імовірно, ні • Ймовірно, так ○ Так ○ Коливаються ○ Невідомо	Одне дослідження показало, що загальний рівень прийнятності був високим: за різними аспектами прийнятність оцінювали як високу понад 80 % респондентів. **van de Berg et al., BMC Public Health, 2021.** Багатокраїнове якісне дослідження за участю заінтересованих сторін в Індонезії, Киргизстані та Нігерії. Виявлено високий рівень прийнятності схеми BPaL і готовності до її впровадження, незважаючи на обмеження систем охорони здоров'я. BioMed Central **Операційний звіт KNCV / TB Alliance, 2021 р.** Дослідження прийнятності та здійсненності впровадження в трьох країнах із високим тягарем захворювання; отримано подібні висновки: заінтересовані сторони та пацієнти загалом позитивно ставилися до впровадження схеми BPaL. kncvtbplus. com	Прийнятність розглядалася ГРН у 2022 році на підставі відповідних доказових даних. На підставі міркувань попередньої ГРН та нових оцінок ГРН визначила пацієнтів, надавачів медичної допомоги та систему охорони здоров'я як ключові заінтересовані сторони. Для людей, які живуть з ТБ, група вважала такі аспекти критично важливими з точки зору прийнятності: тривалість схеми та необхідність моніторингу безпеки препаратів (обидва пов'язані з необхідними поїздками, втратою доходу та загальним порушенням життя пацієнтів; робочим навантаженням для системи охорони здоров'я), необхідністю тестування медикаментозної чутливості. Група експертів дійшла висновку, що схема лікування BPaL, імовірно, буде прийнятною для пацієнтів, надавачів медичної допомоги та осіб, які формують політику.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Імовірно, ні • Ймовірно, так ○ Так ○ Коливаються ○ Невідомо	ВООЗ отримала дані щодо невеликої когорти пацієнтів, яких лікували за схемою BPaL в умовах програмного впровадження на одному медичному закладі в Італії. До когорти увійшла обмежена кількість пацієнтів із МЛС-ТБ, дані щодо яких містилися в наборі індивідуальних даних пацієнтів (ІДП) ВООЗ. У жодного з них не було пре-ШЛС-ТБ. Результати лікування загалом узгоджувалися з результатами, отриманими в групі BPaL у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL. Ці результати також підтверджують можливість застосування схеми BPaL у закладах, що надають рутинну медичну допомогу.	На підставі міркувань, викладених попередньою ГРН (2022 р.), та нових оцінювань ГРН визначила такі аспекти, що впливають на здійсненність упровадження (тобто можуть бути потенційними перешкодами для впровадження): вимоги до моніторингу безпеки лікарських засобів і вимоги до тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ). Група експертів зазначила, що обмежена доступність препаратів, які входять до схеми лікування BPaL, для використання під час ТМЧ може бути потенційною перешкодою для впровадження. Також було зазначено, що дані щодо критичної концентрації претоманіду для використання під час ТМЧ є обмеженими. Однак, враховуючи скорочену тривалість, складність та пов'язане з цим робоче навантаження, група визнала, що схема, ймовірно, придатна до впровадження.

Результат	**ВООЗ IPD BPaL**		**TB-PRACTECAL BPaL**		**TB-PRACTECAL Control**	
	n	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***
Всього включено	**16**		**111**		**143**	
Успіх лікування	**14**	**(88)**	**96**	**(87)**	**85**	**(59)**
Виліковність	**6**	**(38)**	**0**	**(0)**	**0**	**(0)**
Лікування завершено	**8**	**(50)**	**0**	**(0)**	**0**	**(0)**
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження	**1**	**(6)**	**11**	**(11)**	**1**	**(1)**
Невдача лікування	**0**	**(0)**	**1**	**(1)**	**39**	**(27)**
Смерть	**1**	**(6)**	**3**	**(3)**	**5**	**(3)**

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірний	**Великий**		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Великі	Помірні	**Малі**	Незначні		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ	**Дуже низька**	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
ЦІННІСТЬ	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	**Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності**	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	**Ймовірно, сприяє втручанню**	Сприяє втручанню	Коливаються	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	**Велика економія**	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	**Низька**	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	**Ймовірно, сприяє втручанню**	Сприяє втручанню	Коливаються	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	**Ймовірно, більший**	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	**Ймовірно, так**	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	**Ймовірно, так**	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	**Умовна рекомендація за втручання**	Сильна рекомендація за втручання
○	○	○	●	○

Висновки

Рекомендація
Рекомендується застосовувати у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ 6-місячну схему лікування бедаквіліном, претоманідом і лінезолідом (BPaL) замість тривалішої (18-місячної) схеми, якщо вони раніше не отримували бедаквілін і лінезолід або отримували їх протягом періоду менш ніж 1 місяць *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*.
Обґрунтування
ГРН оцінила користь схеми BPaL як велику, а небажані ефекти – як малі порівняно зі схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ і застосованими в клінічному випробуванні TB-PRACTECAL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaL. Було надано умовну рекомендацію, оскільки достовірність доказів є дуже низькою, а доказові дані щодо набутої лікарської резистентності в підгрупі пацієнтів із тяжким перебігом ТБ досі відсутні. Водночас економічна ефективність та інші чинники свідчать на користь BPaL.
Міркування щодо підгруп
Група експертів визначила підгрупи людей, на яких ця рекомендація може впливати інакше, ніж на більшість пацієнтів; до цих підгруп належать люди, які живуть із ВІЛ, діти, вагітні жінки, жінки, які годують грудьми, та пацієнти з поширеним туберкульозним ураженням. Було розглянуто нещодавню нову рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф-ТБ у віці до 6 років *(29)*. Отже, група експертів зазначила особливі міркування щодо наведених нижче підгруп населення. **Люди, які живуть з ВІЛ** Не виявлено жодних обмежень щодо застосування цього втручання серед людей, які живуть із ВІЛ. **Діти та підлітки** Доказові дані клінічних випробувань охоплювали учасників віком ≥14 років. **Вагітні та жінки, які годують грудьми** Не виявлено жодних обмежень щодо застосування препарату деламанід. Застосування препарату претоманід обмежене через недостатність даних щодо безпеки в цій популяції **Поширений ТБ (відповідно до визначення, використаного в дослідженні endTB-Q).** Пацієнти з ЛС-ТБ і розповсюдженим процесом мають більші труднощі в лікуванні за будь-якою схемою і перебувають у групі підвищеного ризику несприятливих результатів та підсилення стійкості до препаратів. Цей ризик ще більше зростає у пацієнтів, інфікованих збудниками з поширеними профілями стійкості, особливо з додатковою стійкістю до фторхінолонів. Такі пацієнти можуть мати дещо гірші результати, ніж ті, хто не має pre-XDR, і можуть розвинути стійкість до компонентів схеми. У дослідженні BEAT-TB серед пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ результати також виявилися гіршими, ніж у пацієнтів з чутливістю до фторхінолонів. Зменшення частки пацієнтів з успішним результатом лікування було чисельно більшим у групі BDLLfxC, ніж у контрольній групі (14,3% проти 3,3%); однак ця різниця була в межах статистичної невизначеності, , і ГРН вирішила, що це не повинно вплинути на рекомендацію або зауваження. Частота набуття стійкості до бедаквіліну була подібною між двома групами (11% у групі BDLLfxC та 9,1% у контрольній групі). Дані з дослідження BEAT-TB недостатні для формулювання остаточних висновків щодо цього підгрупового аналізу через невелику вибірку та статистичну невизначеність. Попри це, клініцисти повинні залишатися пильними й ретельно моніторити відповідь на лікування в цієї групи пацієнтів і оперативно вживати необхідних заходів (подовження курсу або зміна схеми). **Коінфекція вірусом гепатиту С:** Попередня рекомендація ВООЗ, що ґрунтується на експертних даних, стосується пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ та коінфекцією вірусом гепатиту С (ВГС). ВООЗ пропонує одночасно призначати лікування HCV і ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення терапії МЛС/Риф-ТБ *(умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)*. **Недостатнє харчування та недостатня маса тіла:** У клінічні випробування було включено пацієнтів із тяжким недостатнім харчуванням, зокрема з індексом маси тіла (ІМТ) нижче 15. Не виявлено жодних обмежень щодо застосування схеми лікування в окремих підгрупах залежно від нутритивного статусу. (До клінічних випробувань не включали учасників із надмірною масою тіла) **Інші причини імуносупресії:** Для пацієнтів з імуносупресією, зумовленою причинами, не пов'язаними з ВІЛ, умовну рекомендацію слід тлумачити обережно, беручи до уваги основне захворювання та клінічний контекст.

Рекомендації щодо впровадження
Під час упровадження схеми лікування BPaL програми мають збирати дані.
Лікарські форми для дітей
Необхідно забезпечити наявність відповідних лікарських форм для дітей.
Перехід між схемами лікування
Необхідно розробити чіткі програмні настанови для забезпечення переходу між схемами лікування за наявності клінічних показань.
Тестування медикаментозної чутливості
Наполегливо рекомендується проводити тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів у людей із МЛС/Риф-ТБ. Хоча проведення ТМЧ не повинно затримувати початок лікування за схемою, його результати мають враховуватися під час ухвалення рішень щодо збереження левофлоксацину або клофазиміну у схемі лікування.
Дозування лінезоліду
Необхідні чіткі настанови та клінічна експертиза для забезпечення належного дозування лінезоліду; може виникнути потреба в коригуванні дози.
Оцінка ТБ
Необхідно забезпечити доступність рентгенографії органів грудної клітки (РГ ОГК) для оцінювання захворювання та його тяжкості.
Посилення потенціалу
Необхідно проводити навчання медичних працівників для забезпечення стандартизованого оцінювання тяжкості захворювання.
Взаємодія лікарських засобів
Потенційні лікарські взаємодії необхідно систематично оцінювати та контролювати.
Постачання лікарських засобів
Необхідно забезпечити надійне всіх компонентів схеми лікування, зокрема створення достатніх резервних запасів, щоб запобігти дефіциту лікарських засобів і перериванню лікування.
Оцінювання тяжкості захворювання
До настанов із впровадження необхідно включити стандартизоване визначення тяжкості захворювання та підходи до її оцінювання.
Моніторинг безпеки
Необхідно створити системи для рутинного моніторингу небажаних явищ та управління ними.
Додаткові аспекти
Для схем лікування на основі деламаніду слід розглянути можливість оцінювання рівня альбуміну в сироватці крові.
Пацієнт-орієнтований підхід
Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування. Необхідно забезпечити доступ до послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки. Також слід розглянути питання страхового покриття та механізмів фінансування.
Моніторинг та оцінювання
Необхідно створити системи для моніторингу рецидивів захворювання та появи медикаментозної резистентності, особливо у випадках невдачі лікування або рецидиву.
Необхідно забезпечити рутинний моніторинг небажаних явищ та управління ними.
У пацієнтів, які отримують схеми лікування, що містять BDLLC, необхідно регулярно контролювати інтервал QTc.

Пріоритети досліджень
ГРН обговорила та визначила такі пріоритети досліджень щодо цієї рекомендації
Втручання, популяції та співвідношення бажаних і небажаних наслідків для здоров'я:
Потрібно подальше дослідження для уточнення визначень тяжкості захворювання та моделі оцінювання ризику (RAM) з метою розмежування пацієнтів із тяжким і нетяжким перебігом захворювання; Необхідні додаткові доказові дані щодо застосування схем лікування у дітей, зокрема щодо безпеки та дозування претоманіду (Pa) у дітей віком до 14 років.
Необхідно отримати більше програмних даних і даних із реальної клінічної практики, зокрема щодо результатів лікування в ключових підгрупах населення, таких як люди з недостатнім харчуванням. У дослідженнях слід оцінювати біомаркери для індивідуалізації тривалості лікування незалежно від профілю лікарської резистентності чи схеми лікування.
Оцінювання ефективності та безпеки застосування нижчих доз лінезоліду.
Визначення предикторів рецидиву захворювання.
Для подальшого вдосконалення рекомендацій необхідні масштабніші клінічні випробування та дані програмного впровадження щодо схем лікування BPaL і BPaLC. Дослідження, присвячені оцінюванню завершення лікування, потреб у підтримці прихильності до лікування та результатів щодо якості життя.
Цінності та вподобання: Необхідно провести дослідження для оцінювання цінностей і вподобань пацієнтів.
Рівність: Потрібні дослідження витрат пацієнтів, які охоплюватимуть як прямі, так і непрямі витрати, щоб краще зрозуміти фінансовий тягар лікування, а також оцінювання справедливості доступу до нових схем лікування ТБ у різних групах населення.
Ресурси: Дані про ефективність, отримані в результаті прямих порівнянь схем лікування, матимуть вирішальне значення для проведення аналізів економічної ефективності та розширених аналізів економічної ефективності, зокрема для оцінювання потенціалу зменшення катастрофічних витрат для пацієнтів та їхніх домогосподарств.
Прийнятність: Необхідні дослідження, що оцінюють прийнятність нових схем лікування ТБ як серед пацієнтів, так і серед надавачів медичної допомоги, а також вивчають причини затримок із переходом на ці схеми та їх упровадженням попри рекомендації, викладені в настановах.
Здійсненність: Основні проблеми, пов'язані зі здійсненністю впровадження, охоплюють перешкоди у сфері закупівель і ланцюгів постачання, впровадження та отримання регуляторних дозволів

Профіль доказових даних для питання PICO 3

BPaLC порівняно зі схемами лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 3)

Список літератури:											
Оцінка вірогідності							Огляд результатів				
Учасники (дослідження) Подальше спостереження	Ризик систематична похибка	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Публікації систематична похибка	Загальний рівень достовірності доказів	Частота подій у дослідженні (%)		Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти	
							З TB-PRACTECAL порівняння схем	З BPaLC		Ризик з TB-PRACTECAL порівняння схем	Різниця ризиків для BPaLC
Невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)											
258 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна [a]	дуже серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b]	40/143 (28,0%)	16/115 (13,9%)	**RR 0,50** (від 0,30 до 0,85)	40/143 (28,0%)	**на 138 менше на 1000** (від 234 випадків менше до до на 41 менше)[c]
Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)											
258 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна [a]	надзвичайно серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b]	6/143 (4,2%)	1/115 (0,9%)	**RR 0,21** (від 0,03 до 1,28)	6/143 (4,2%)	**на 33 менше на 1000** (від на 81 менше до на 10 більше) [d]
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 108 тижнів)											
258 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна [a]	дуже серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b]	6/143 (4,2%)	10/115 (87%)	**RR 2,10** (від 078 до 5,64)	6/143 (4,2%)	**на 46 більше на 1000** (від на 16 менше до на 107 більше) [d]
Небажані явища (3–4-го ступеня) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 108 тижнів)											
258 (1 РКВ)	серйозна[e]	не серйозна	серйозна [a]	дуже серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b,e]	69/143 (48,3%)	36/115 (31,3%)	**RR 0,64** (від 0,47 до 0,89)	69/143 (48,3%)	**на 172 менше на 1000** (від на 290 менше до на 55 менше) с
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)											
258 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна [a]	несерйозна[b]	немає	⨁⨁⨁◯ Помірний[a,b]	0/143 (0,0%)	0/115 (0,0%)	не піддається оцінці	0/143 (0,0%)	**на 0 менше на 1000** (від 26 випадків менше до 32 більше)[d]

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

Пояснення

a. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

b. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за деякими досліджуваними наслідками зумовила неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів відповідно до кількості порогів прийняття рішень, перетнутих межами 95% довірчого інтервалу для кожного наслідку.

c. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.

d. Коригування не проводили через малу кількість подій.

e. Описові аналізи загалом були добре збалансованими. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях. Ми знизили оцінку достовірності доказів через ризик систематичної похибки щодо наслідків, оцінювання яких може бути суб'єктивним і здійснюватися незасліпленими особами (втрата для подальшого спостереження та небажані явища 3–4-го ступеня).

PICO 3. Перехід від доказів до рішення

Запитання	
Чи слід застосовувати схему лікування BPaLC порівняно зі схемами лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 3)?	
ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 3)
ВТРУЧАННЯ:	BPaLC
ПОРІВНЯННЯ:	схеми лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів); Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів); Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 108 тижнів); Небажані явища (3– 4-го ступеня) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 108 тижнів); Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів); невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу ТБ: для МЛС-ТБ, чутливого та резистентного до фторхінолонів (FQ-S і FQ-R), у групі BPaLC та для МЛС-ТБ, резистентного до фторхінолонів (лише FQ-R), у групі стандарту лікування (СЛ) (108 тижнів); смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу ТБ: для МЛС-ТБ, чутливого та резистентного до фторхінолонів (FQ-S і FQ-R), у групі BPaLC та для МЛС-ТБ, резистентного до фторхінолонів (лише FQ-R), у групі СЛ (108 тижнів); втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу ТБ: для МЛС-ТБ, чутливого та резистентного до фторхінолонів (FQ-S і FQ-R), у групі BPaLC та для МЛС-ТБ, резистентного до фторхінолонів (лише FQ-R), у групі СЛ (108 тижнів); небажані явища (3–4-го ступеня під час лікування, як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу ТБ: для МЛС-ТБ, чутливого та резистентного до фторхінолонів (FQ-S і FQ-R), у групі BPaLC та для МЛС-ТБ, резистентного до фторхінолонів (лише FQ-R), у групі СЛ (108 тижнів); посилення резистентності (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу ТБ: для МЛС-ТБ, чутливого та резистентного до фторхінолонів (FQ-S і FQ-R), у групі BPaLC та для МЛС-ТБ, резистентного до фторхінолонів (лише FQ-R), у групі SoC (108 тижнів);
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація – популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Це питання стосується ефективності та безпеки 6-місячної схеми лікування BPaLC пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень порівняно з чинним стандартом лікування.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ із залучення громадянського суспільства до боротьби з туберкульозом; організація Survivors Against TB, Індія), Erlina Burhan (лікарня Persahabatan, Джакарта; медичний факультет Університету Індонезії), Muhwa Chakaya (Національна програма боротьби з туберкульозом Кенії), Gerry Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (референс-центр Міністерства охорони здоров'я Бразилії з питань МЛС-ТБ), Kelly Dooley (Медичний центр Університету Вандербільта, США), Sobia Faisal (Greenstar Social Marketing, Пакистан), Elmira Gurbanova (пульмонологічна клініка Тартуського університету, Естонія), Eric Krakauer (Гарвардська медична школа, США), Christoph Lange (Дослідницький центр Борстель, Німеччина), Yuhong Liu (Пекінська грудна лікарня, Китай), Andrey Maryandyshev (підрозділ фтизіопульмонології Північного державного медичного університету, Архангельськ, Російська Федерація), Graeme Meintjes (Кейптаунський університет, Південна Африка), Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з туберкульозом Ісламської Республіки Іран), Mamel Quelapio (незалежний консультант, Філіппіни), Moorine Sekkade (Національна програма боротьби з туберкульозом Уганди), Wei Sha (Шанхайська пульмонологічна лікарня, Китай), Urvashi Singh (Національна програма боротьби з туберкульозом Міністерства охорони здоров'я Індії), Shaheed Vally Omar (Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу Південної Африки), Luan Vo (Friends for International Tuberculosis Relief, В'єтнам). Жоден член ГРН не мав суттєвих конфліктів інтересів, які б унеможливлювали його участь.

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ● Так ○ Коливається ○ Невідомо	Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2024 році, за оцінками, 10,7 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,23 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2024 році буде діагностовано близько 390 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповідали критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 165 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Останніми роками досягнуто значного прогресу завдяки впровадженню вдосконалених методів діагностики та ефективніших лікарських засобів, що дало змогу раніше виявляти захворювання та підвищити частоту успішного лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах; серед пацієнтів, включених до програм лікування у 2022 році, показник успішності лікування становив 71 %. МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довшими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. У 2019 році ВООЗ розглянула та рекомендувала 9-місячну схему лікування, що містила бедаквілін і передбачала застосування виключно пероральних препаратів. Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат – претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Останні настанови, засновані на доказових даних, щодо лікування та надання допомоги при ТБ і лікарсько-стійкому ТБ, зокрема МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ, були опубліковані ВООЗ у квітні 2025 року під назвою «Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу: модуль 4. Лікування та надання допомоги». ВООЗ об'єднала всі рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, лікарсько-чутливого ТБ, а також надання допомоги та підтримки пацієнтам із ТБ у трьох окремих розділах консолідованих настанов. Рекомендацію щодо застосування ще однієї 6-місячної схеми лікування BDLLfxC, розроблену на підставі доказових даних дослідження BEAT Tuberculosis, проведеного в Південній Африці, було включено до оновленої версії настанов 2025 року.	**Інформація, наведена за результатами попереднього засідання ГРН (2022 р.) щодо під-PICO 6.4, була такою; ця інформація залишається актуальною:** Групу лікування BPaLC у дослідженні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з групою порівняння цього дослідження, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували різні схеми стандарту лікування (СЛ), рекомендовані ВООЗ на момент проведення дослідження (зокрема, схему тривалістю 9–12 місяців із включенням ін'єкційного препарату; рекомендовану ВООЗ схему тривалістю 18–24 місяці [до 2019 року]; повністю пероральну схему тривалістю 9–12 місяців; і повністю пероральну схему тривалістю 18–20 місяців). Первинний аналіз проводили через 72 тижні після початку лікування. Учасники з **МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї)**, які отримували BPaLC (*n*=64), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=66), мали: • вищий успіх лікування (81% проти 52%); тобто відносне збільшення на 55% (cВР=1,55, 95% ДІ: 1,15 до 2,11); • нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (9,4% проти 26%); тобто відносне зменшення на 66% (cВР=0,34, 95% ДІ: від 0,14 до 0,87); • нижчий рівень смертності (1,6% проти 3,0%); тобто відносне зменшення на 48% (ВР=0,52, 95% ДІ: 0,07 до 3,85);

Після нещодавнього оновлення рекомендацій ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ з'явилися нові або повніші доказові дані клінічних випробувань чи операційних досліджень щодо застосування комбінацій лікарських засобів для лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які Група з розроблення настанов, скликана ВООЗ, ще не оцінювала. До цих схем лікування належать нова 6-місячна схема, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (дослідження endTB-Q та BEAT-TB у Південній Африці), а також 6-місячні схеми лікування BPaL і BPaLC (повніші дані дослідження TB-PRATECAL та додаткові дані операційних досліджень або програмного впровадження) для лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до хінолонів.

Доказові дані цих досліджень було передано ВООЗ, і цю Групу з розроблення настанов (ГРН) скликано для оцінювання нових доказових даних щодо лікування та паліативної допомоги пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, щоб забезпечити відображення найновіших варіантів лікування та надання допомоги в політиці ВООЗ.

- нижчі рівні ВПС (7,8% проти 20%); тобто відносне зменшення на 57% (cBP=0,43, 95% ДІ: 0,15 до 1,23);
- нижчі рівні ПР 3-5 ступеня (34% проти 51%); тобто відносне зменшення на 33% (cBP=0,67, 95% ДІ: від 0,46 до 0,97); і
- вищі рівні посилення лікарської стійкості (1,9% проти 1,9%); тобто відносне збільшення на 4% (BP=1,04, 95% ДІ: від 0,19 до 5,80).

Група ГРН визнала переваги BPaLC значними, а несприятливі ефекти незначними в порівнянні зі схемами стандарту лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaLC.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), а не 9-місячну або тривалішу (18-місячний) схему (скасовано висновками підпитань PICO 6.5 та PICO 6.6).

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

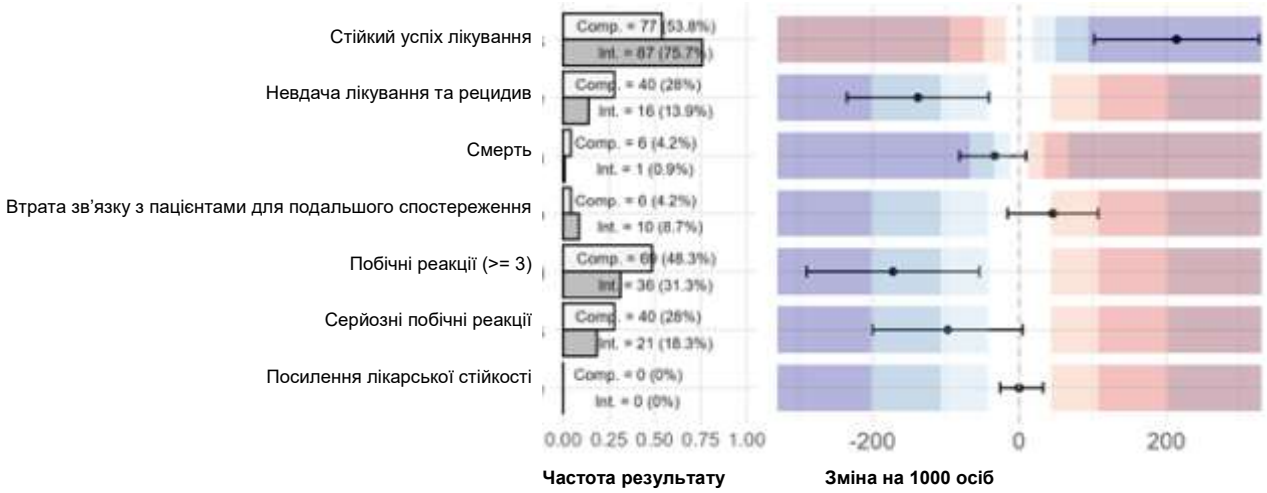
РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Незначні ○ Малі ○ Помірна ● Великий ○ Коливається ○ Невідомо	Групу BPaLC у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ), порівнювали з контрольною групою, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які отримували лікування за різними місцевими схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ на час проведення випробування. До цих схем належали схема тривалістю 9–12 місяців із включенням ін'єкційного препарату, схема тривалістю 18–24 місяці, рекомендована ВООЗ до 2019 року, повністю пероральна схема тривалістю 9–12 місяців і повністю пероральна схема тривалістю 18–20 місяців. Хоча дослідницьке питання стосувалося саме пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ, до аналізу включили пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ в обох групах щоб збільшити обсяг вибірки та підвищити статистичну точність, оскільки виключення випадків із чутливістю до фторхінолонів призвело б до формування надто малих когорт. У групі втручання застосовували схему BPaLC, яка не містить фторхінолонів, тому чутливість до фторхінолонів не впливала на користь лікування. Натомість у контрольній групі включення пацієнтів із чутливістю до фторхінолонів давало змогу застосовувати схеми лікування, які потенційно могли бути ефективнішими. Це зміщувало результати порівняння не на користь досліджуваного втручання, а проти нього. Такий підхід вважали прийнятним, оскільки метою було продемонструвати додаткову користь схеми BPaLC.. Первинний аналіз було проведено за 108 тижні після початку лікування. Учасники з МЛС/Риф-ТБ (зі стійкістю до фторхінолонів або без неї), які отримували BPaLC (*n*=115), в порівнянні з учасниками, які отримували рекомендовані ВООЗ схеми СЛ, використані в дослідженні TB-PRACTECAL (*n*=143), мали: • нижча частота невдач лікування та рецидивів захворювання (13,9 % проти 28 %); РР = на 138 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 234 випадків менше до 41 випадків менше на 1000 осіб); • нижча частота смертей (0,9 % проти 4,2 %); РР = на 33 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 81 випадків менше до 10 випадків більше на 1000 осіб); • вища частота ВПС (8,7 % проти 4,2 %); РР = на 46 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 16 випадків менше до 107 випадків більше на 1000 осіб); • нижча частота ПР 3–5-го ступеня тяжкості (31,3 % проти 48,3 %); РР = на 172 випадки менше на 1000 осіб, 95 % ДІ: від 290 випадків менше до 55 випадків менше на 1000 осіб); і • однакова частота посилення лікарської стійкості (0 % проти 0 %); РР = 0 випадків на 1000 осіб, 95 % ДІ: від на 26 менше до на 32 більше на 1000).	На підставі порогових значень для наведених нижче пріоритетних наслідків ГРН оцінила бажані ефекти схеми лікування BPaLC порівняно зі схемою лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL як значні. Додаткові переваги: Тривалість лікування скорочується на 12–18 місяців, тобто становить від 1/3 до 1/2 тривалості схеми лікування в групі порівняння (6–9 місяців проти 18–24 місяців). Кількість таблеток значно зменшується у 5–6 разів (у середньому з 3400 до 530). **Смерть** • Незначний ефект: на ≤12 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 12–34 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 34–67 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 67 менше або більше випадків на 1000 осіб **Неефективність лікування або рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічні реакції та посилення (набуття) лікарської стійкості** • Незначний ефект: на ≤41 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 41–107 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 107–202 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 202 менше або більше випадків на 1000 осіб

Рис. Візуальне зображення абсолютних ефектів відносно порогів прийняття рішень, що використовуються ГРН

Діаграма порогів прийняття рішень

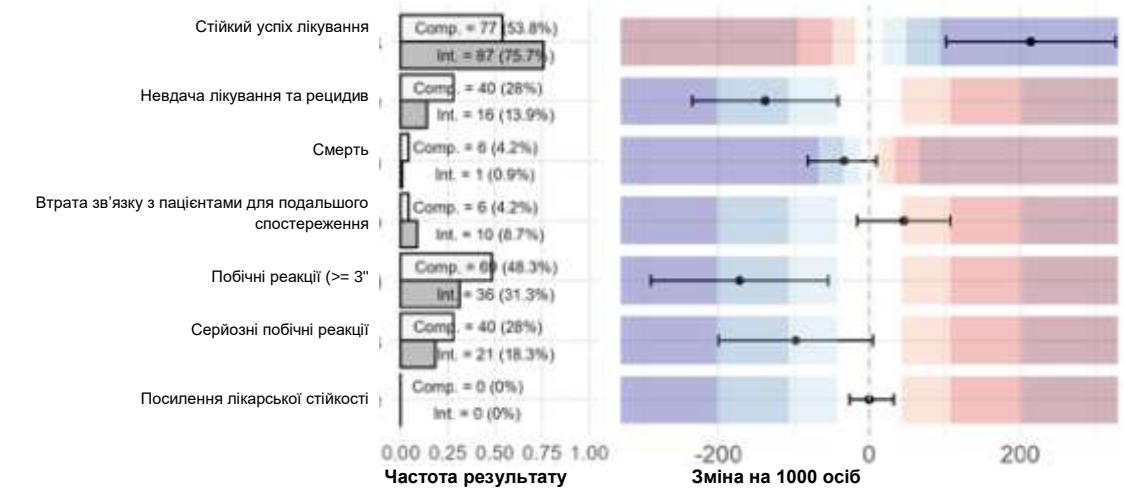
Усі

PICO 3 (FQрез + S + U, 108 тижнів)



Небажані ефекти

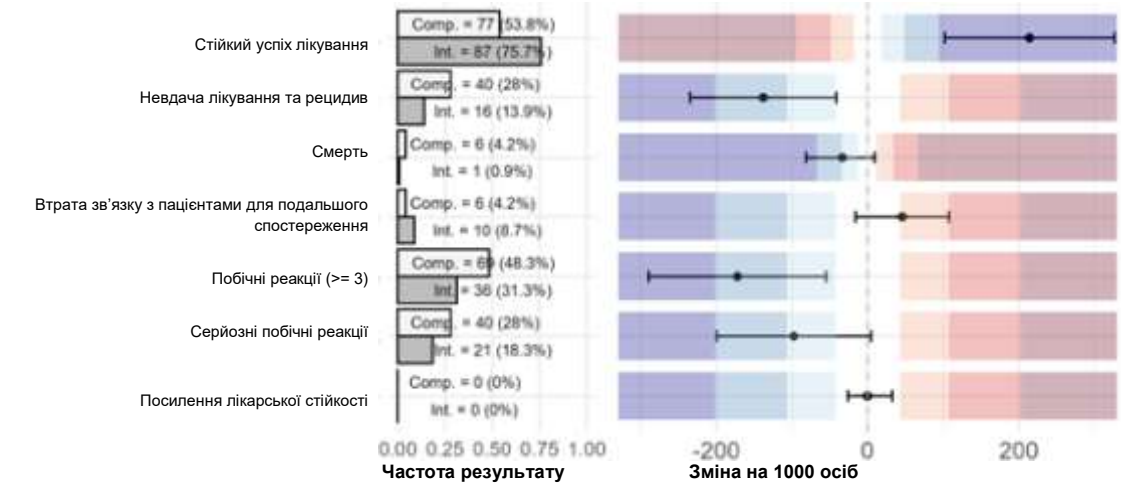
Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі ○ Помірні ● Малі ○ Незначні ○ Коливаються ○ Невідомо	**Усі** **PICO 3 (FQрез + S + U, 108 тижнів)**  	На підставі порогових значень для наведених нижче пріоритетних наслідків ГРН оцінила небажані ефекти для здоров'я схеми лікування BPaLC порівняно зі схемою лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL як незначні.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
● Дуже низька ○ Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	**PICO3(FQR+S+U,10aw)**	Існував ризик систематичної похибки через відсутність засліплення пацієнтів та осіб, які здійснювали догляд, непрямість доказових даних і дуже серйозну неточність, що знижують достовірність доказів щодо кількох наслідків.



Резюме результатів для схеми лікування BPaLC порівняно зі схемами лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 3)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогідність	Що відбувається
			TB-PRACTECAL порівняння схем	[a] BPaLC	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	**RR = 0,50** (від 0,30 до 0,85)	280 на 1000	**139 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 138 менше на 1000** (на 234 менше до на 41 менше)[a]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	**RR = 0,21** (від 0,03 до 1,28)	42 на 1000	**9 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 33 менше на 1000** (від 81 випадків менше до 10 більше)[d]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	**RR = 2,10** (від 0,78 до 5,64)	42 на 1000	**87 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 46 більше на 1000** (від 16 випадків менше до 107 більше)[d]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Побічні реакції (ступінь 3–4) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	**RR = 0,64** (від 0,47 до 0,89)	483 на 1000	**313 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 172 менше на 1000** (від 290 випадків менше до на 55 менше)[a]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b,c,e]	
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	не піддається оцінці	0 на 1000	**на 1000 (-- до--)[d]**	**на 0 менше на 1000** (від 26 випадків менше до 32 більше)[d]	⨁⨁◯◯ Помірна[b,c]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.

b. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

c. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за деякими досліджуваними наслідками зумовила неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів відповідно до кількості порогів прийняття рішень, перетнутих межами 95% довірчого інтервалу для кожного наслідку.

d. Коригування не проводили через малу кількість подій.

e. Описові аналізи загалом були добре збалансованими. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях. Ми знизили оцінку достовірності доказів через ризик систематичної похибки щодо наслідків, оцінювання яких може бути суб'єктивним і здійснюватися незасліпленими особами (втрата для подальшого спостереження та небажані явища 3–4-го ступеня).

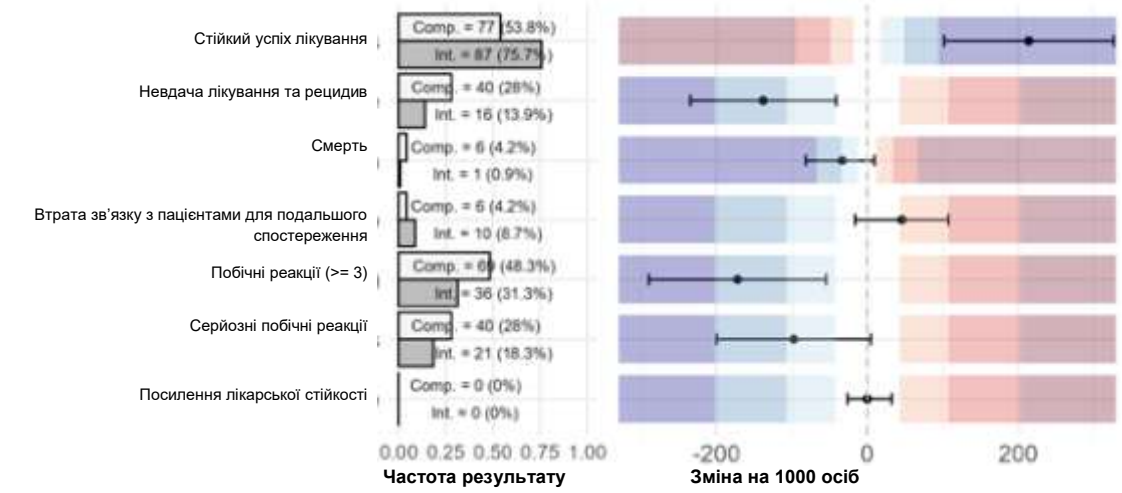
Показники

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність ● Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності	Доказові дані досліджень щодо цього питання не збирали.	ГРН зазначила, що пацієнти зазвичай надають перевагу вищій ефективності лікування, коротшій тривалості лікування, меншій кількості таблеток, які потрібно приймати, та меншій кількості небажаних явищ.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ● Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ○ Невідомо	**PICO 3 (FQрез + S + U, 108 тижнів)**  	ГРН оцінила користь схеми BPaLC як велику, а небажані ефекти – як малі порівняно зі схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ і застосованими в клінічному випробуванні TB-PRACTECAL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaLC.

Резюме результатів для схеми лікування BPaLC порівняно зі схемами лікування в групі порівняння дослідження TB-PRACTECAL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень (PICO 3)							
Результат та	**Пацієнти (дослідження), N**	**Відносний ефект (95% ДІ)**	**Абсолютні ефекти (95% ДІ)**			**Вірогідність**	**Що відбувається**
			TB-PRACTECAL порівняння схем	**[a] BPaLC**	**Різниця**		
Невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	**RR = 0,50** (від 0,30 до 0,85)	280 на 1000	**139 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 138 менше на 1000** (на 234 менше до на 41 менше) a	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	**RR = 0,21** (від 0,03 до 1,28)	42 на 1000	**9 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 33 менше на 1000** (від 81 випадків менше до 10 більше)[d]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	**RR = 2,10** (від 0,78 до 5,64)	42 на 1000	**87 на 1000 (-- до--)[d]**	**на 46 більше на 1000** (від 16 випадків менше до 107 більше)[d]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Побічні реакції (ступінь 3–4) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	**RR = 0,64** (від 0,47 до 0,89)	483 на 1000	**313 на 1000 (-- до--)[a]**	**на 172 менше на 1000** (від 290 випадків менше до на 55 менше)[a]	⨁◯◯◯ Дуже низька[b,c,e]	
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 108 тижнів)	258 (1 РКВ)	не піддається оцінці	0 на 1000	**-- на 1000 (-- до--)[d]**	**на 0 менше на 1000** (від 26 випадків менше до 32 більше)[d]	⨁⨁◯◯ Помірна[b,c]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.
b. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.
c. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за деякими досліджуваними наслідками зумовила неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів відповідно до кількості порогів прийняття рішень, перетнутих межами 95% довірчого інтервалу для кожного наслідку.
d. Коригування не проводили через малу кількість подій.
e. Описові аналізи загалом були добре збалансованими. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях. Ми знизили оцінку достовірності доказів через ризик систематичної похибки щодо наслідків, оцінювання яких може бути суб'єктивним і здійснюватися незасліпленими особами (втрата для подальшого спостереження та небажані явища 3–4-го ступеня).

Необхідні ресурси

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі витрати ○ Помірні витрати ○ Незначні витрати та економія ○ Помірна економія • Велика економія ○ Коливаються ○ Невідомо	Вартість препаратів: 6BPaLC – 338 дол. США • Передбачається застосування LZD у дозі 600 мг щодня протягом усього курсу лікування • Звичайні дози всіх інших препаратів • Тривалість лікування – 26 тижнів • 9BPaLC – 499 дол. США • Передбачається застосування BDQ протягом 9 місяців у «звичайному» режимі дозування та LZD у дозі 600 мг щодня протягом усього курсу лікування • Звичайне дозування претоманіду • Тривалість лікування – 39 тижнів Витрати системи охорони здоров'я та пацієнтів:	ГРН дійшла висновку, що різниця у витратах на схему лікування BPaLC порівняно зі схемою лікування тривалістю 18 місяців забезпечує значну економію коштів для систем охорони здоров'я.

Вартість лікарських засобів

BPaLC	
6 місяців	338 дол. США
9 місяців	499 дол. США

Схема 18 місяців	
Без Dlm	795 дол. США
3 Dlm	1195 дол. США

Витрати, не пов'язані з лікарськими засобами

	BPaLC за 6 місяців		
	Пацієнт	**Система охорони здоров'я**	**Всього**
Індія	966	174	**1140**
Філіппіни	1043	468	**1511**
ПАР	824	1 284	**2108**

	Схема 18 місяців за 18 місяців		
	Пацієнт	**Система охорони здоров'я**	**Всього**
Індія	2502	522	**3024**
Філіппіни	2951	1404	**4355**
ПАР	2192	3852	**6044**

Різниця у витратах: на лікарські засоби + на нелікарські витрати			Коментар
Від	644 дол. США	менше	BPaLC протягом 9 місяців порівняно зі схемою лікування тривалістю 18 місяців без Dlm; лише витрати системи охорони здоров'я; BPaL протягом 9 місяців; Індія
До	4793 дол. США	менше	BPaLC протягом 6 місяців порівняно зі схемою лікування тривалістю 18 місяців із Dlm; витрати системи охорони здоров'я та пацієнта; BPaL протягом 6 місяців; Південна Африка

Різниця у витратах на лікарські засоби			Коментар
Від	296 дол. США	менше	BPaLC протягом 9 місяців порівняно з 18-місячною схемою без Dlm
До	857 дол. США	менше	BPaLC протягом 6 місяців порівняно з 18-місячною схемою з Dlm

Різниця у витратах, НЕ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ВАРТІСТЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ			Коментар
Від	348 дол. США	менше	лише витрати системи охорони здоров'я; BPaLC протягом 9 місяців; Індія
До	3936 дол. США	менше	витрати системи охорони здоров'я та пацієнта; BPaLC протягом 6 місяців; Південна Африка

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька ● Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Ціни на препарати для схем були отримані з Глобального механізму із забезпечення лікарськими засобами Партнерства «Покласти край ТБ» та системи охорони здоров'я, а витрати пацієнтів у трьох умовах були оцінені на основі даних аналізу економічного моделювання (Ryckman et al. 2024) та екстраполовані на 3-місячний період часу для різниці у тривалості лікування. Оцінені витрати з аналізу економічного моделювання не враховують можливу неточність в оцінках витрат і надати непрямі дані для інших умов, де буде використовуватися режим лікування BEAT - TB. Отже, достовірність цих доказових даних є низькою.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ● Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ○ Немає включених досліджень	**Sweeney et al., 2022.** Багатокраїнна модель економічної ефективності. Імовірно, BPaL і BPaLM забезпечували економію коштів і вищу ефективність порівняно зі стандартом лікування в різних умовах. BPaL найчастіше забезпечувала найбільшу економію коштів. **PMC** **James et al., 2024 / PubMed.** Моделювання витрат протягом життя пацієнта показало, що 6-місячна схема лікування BPaLM є економічно ефективною порівняно зі стандартом лікування та забезпечує значне зниження витрат на одного пацієнта за базовим сценарієм. **PubMed** **Національні економічні аналізи та моделювання (приклади)**. Аналізи в Індії та на Філіппінах показали, що BPaL/BPaLM забезпечують економію коштів або є високоефективними з економічного погляду за місцевих припущень. Див. моделювання для Індії (2025 р.) та дослідження на Філіппінах (2024 р.). **Cambridge Core** **PLOS Global Public Health, 2025.** Аналіз впливу резистентності до фторхінолонів на економічну ефективність. Згідно з висновками, BPaLM може бути економічно ефективною в умовах емпіричного призначення лікування та, залежно від поширеності резистентності, може замінити BPaL. **PLOS Journals**	З огляду на те, що співвідношення ефектів, імовірно, свідчить на користь втручання, а застосування BPaLC забезпечує значну економію коштів, ГРН дійшла висновку, що економічна ефективність втручання, імовірно, свідчить на його користь.

Рівність

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший ○ Ймовірно, менший ○ Ймовірно, немає впливу ● Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливається ○ Невідомо	Не виконано пошуку дослідницьких доказів.	ГРН визнала, що тривалість лікування та можливість децентралізації лікування (щоб забезпечити доступ для віддалених, недостатньо обслуговуваних та неблагополучних груп населення) впливають на рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я. Незважаючи на те, що експерти не змогли виявити відповідні дослідницькі докази, вони, спираючись на свій колективний досвід, дійшли висновку, що використання схеми BPaLC, ймовірно, матиме переваги, пов'язані з меншою складністю та коротшою тривалістю лікування. Група дійшла висновку, що використання схеми BPaLC, ймовірно, збільшить рівність пацієнтів у питаннях охорони здоров'я.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ● Ймовірно, так ○ Так ○ Коливається ○ Невідомо	Одне дослідження показало, що загальний рівень прийнятності був високим: за різними аспектами прийнятність оцінювали як високу понад 80 % респондентів. **van de Berg et al., BMC Public Health, 2021.** Багатокраїнове якісне дослідження за участю заінтересованих сторін в Індонезії, Киргизстані та Нігерії. Виявлено високий рівень прийнятності схеми BPaL і готовності до її впровадження, незважаючи на обмеження систем охорони здоров'я. BioMed Central **Операційний звіт KNCV / TB Alliance, 2021 р.** Дослідження прийнятності та здійсненності впровадження в трьох країнах із високим тягарем захворювання; отримано подібні висновки: заінтересовані сторони та пацієнти загалом позитивно ставилися до впровадження схеми BPaL. kncvtbplus.com	Прийнятність розглядалася ГРН у 2022 році на підставі відповідних доказових даних. На підставі міркувань попередньої ГРН та нових оцінок ГРН визначила пацієнтів, надавачів медичної допомоги та систему охорони здоров'я як ключові заінтересовані сторони. Для людей, які живуть з ТБ, група вважала такі аспекти критично важливими з точки зору прийнятності: тривалість схеми та необхідність моніторингу безпеки препаратів (обидва пов'язані з необхідними поїздками, втратою доходу та загальним порушенням життя пацієнтів; робочим навантаженням для системи охорони здоров'я), необхідністю тестування медикаментозної чутливості. Група експертів дійшла висновку, що схема лікування BPaLC, імовірно, буде прийнятною для пацієнтів, надавачів медичної допомоги та осіб, які формують політику.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Імовірно, ні • Ймовірно, так ○ Так ○ Коливаються ○ Невідомо	ГРН також розглянула дані, отримані в закладах, де лікування проводили в межах національних програм у Білорусі (n = 261) та Узбекистані (n = 42). У більшості пацієнтів був пре-ШЛСТБ; вони отримували лікування за схемою BPaLC. Лікування проводили в межах звичайної програмної діяльності. Результати лікування загалом узгоджувалися з результатами, отриманими в умовах клінічних випробувань, що підтверджує можливість застосування схеми BPaLC у закладах, які надають рутинну медичну допомогу.	ГРН розглянула такі аспекти, які можуть вплинути на здійсненність (тобто стати потенційними бар'єрами для впровадження): вимоги до моніторингу безпеки препаратів та вимоги до тестування медикаментозної чутливості. Група експертів зазначила, що обмежена доступність препаратів, які входять до схеми лікування BPaLC, для використання під час ТМЧ може бути потенційною перешкодою для впровадження. Також було зазначено, що дані щодо критичної концентрації претоманіду для використання під час ТМЧ є обмеженими. Однак, враховуючи скорочену тривалість, складність та пов'язане з цим робоче навантаження, група визнала, що схема, ймовірно, придатна до впровадження. Додати дані з когорт оперативних досліджень «Лікарів без кордонів» (MSF) в Узбекистані та Білорусі.

Результат	**Білорусь**		**Узбекистан**	
	n	***(%)***	***n***	***(%)***
Всього включено	**261**	**(0)**	**42**	**(0)**
Успіх лікування	**220**	**(84)**	**36**	**(86)**
Виліковність	**193**	**(74)**	**35**	**(83)**
Лікування завершено	**27**	**(10)**	**1**	**(2)**
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження	**14**	**(5)**	**0**	**(0)**
Невдача лікування	**6**	**(2)**	**0**	**(0)**
Смерть	**17**	**(7)**	**2**	**(5)**

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	Помірний	**Великий**		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Великі	Помірні	**Малі**	Незначні		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ	**Дуже низька**	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
ЦІННІСТЬ	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	**Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності**	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	**Ймовірно, сприяє втручанню**	Сприяє втручанню	Коливаються	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	Незначні витрати та економія	Помірна економія	**Велика економія**	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	**Низька**	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	**Ймовірно, сприяє втручанню**	Сприяє втручанню	Коливаються	Немає включених досліджень
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	**Ймовірно, більший**	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	**Ймовірно, так**	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	**Ймовірно, так**	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	**Умовна рекомендація за втручання**	Сильна рекомендація за втручання
○	○	○	●	○

Висновки

Рекомендація
Рекомендується застосовувати у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ 6-місячну схему лікування бедаквіліном, претоманідом, лінезолідом і клофазиміном (BPaLC) замість тривалішої (18-місячної) схеми, якщо вони раніше не отримували бедаквілін і лінезолід або отримували їх протягом періоду менш ніж 1 місяць *(Умовна рекомендація, дуже низька вірогідність доказів)*.
Обґрунтування
ГРН оцінила користь схеми BPaLC як велику, а небажані ефекти – як малі порівняно зі схемами стандартного лікування (СЛ), рекомендованими ВООЗ і застосованими в клінічному випробуванні TB-PRACTECAL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. На підставі цього група визначила, що баланс впливу на здоров'я, ймовірно, на користь схеми BPaLC.
Міркування щодо підгруп
Група експертів визначила підгрупи людей, на яких ця рекомендація може впливати інакше, ніж на більшість пацієнтів; до цих підгруп належать люди, які живуть із ВІЛ, діти, вагітні жінки, жінки, які годують грудьми, та пацієнти з поширеним туберкульозним ураженням. Було розглянуто нещодавню нову рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф-ТБ у віці до 6 років *(29)*. ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче. **Люди, які живуть з ВІЛ** Не виявлено жодних обмежень щодо застосування цього втручання серед людей, які живуть із ВІЛ. **Діти та підлітки** Доказові дані клінічних випробувань охоплювали учасників віком ≥14 років. **Вагітні та жінки, які годують грудьми** Не виявлено жодних обмежень щодо застосування препарату деламанід. Застосування препарату претоманід обмежене через недостатність даних щодо безпеки в цій популяції **Поширений ТБ (відповідно до визначення, використаного в дослідженні endTB-Q).** Пацієнти з ЛС-ТБ і розповсюдженим процесом мають більші труднощі в лікуванні за будь-якою схемою і перебувають у групі підвищеного ризику несприятливих результатів та підсилення стійкості до препаратів. Цей ризик ще більше зростає у пацієнтів, інфікованих збудниками з поширеними профілями стійкості, особливо з додатковою стійкістю до фторхінолонів. Такі пацієнти можуть мати дещо гірші результати, ніж ті, хто не має pre-XDR, і можуть розвинути стійкість до компонентів схеми. У дослідженні BEAT-TB серед пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ результати також виявилися гіршими, ніж у пацієнтів з чутливістю до фторхінолонів. Зменшення частки пацієнтів з успішним результатом лікування було чисельно більшим у групі BDLLfxC, ніж у контрольній групі (14,3% проти 3,3%); однак ця різниця була в межах статистичної невизначеності, , і ГРН вирішила, що це не повинно вплинути на рекомендацію або зауваження. Частота набуття стійкості до бедаквіліну була подібною між двома групами (11% у групі BDLLfxC та 9,1% у контрольній групі). Дані з дослідження BEAT-TB недостатні для формулювання остаточних висновків щодо цього підгрупового аналізу через невелику вибірку та статистичну невизначеність. Попри це, клініцисти повинні залишатися пильними й ретельно моніторити відповідь на лікування в цієї групи пацієнтів і оперативно вживати необхідних заходів (подовження курсу або зміна схеми). **Коінфекція вірусом гепатиту С** Попередня рекомендація ВООЗ, що ґрунтується на експертних даних, стосується пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ та коінфекцією вірусом гепатиту С (ВГС). ВООЗ пропонує одночасно призначати лікування HCV і ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення терапії МЛС/Риф-ТБ *(умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)*. **Недостатнє харчування та недостатня маса тіла** У клінічні випробування було включено пацієнтів із тяжким недостатнім харчуванням, зокрема з індексом маси тіла (ІМТ) нижче 15. Не виявлено жодних обмежень щодо застосування схеми лікування в окремих підгрупах залежно від нутритивного статусу. (До клінічних випробувань не включали учасників із надмірною масою тіла) **Інші причини імуносупресії** Для пацієнтів з імуносупресією, зумовленою причинами, не пов'язаними з ВІЛ, умовну рекомендацію слід тлумачити обережно, беручи до уваги основне захворювання та клінічний контекст.

Рекомендації щодо впровадження
Лікарські форми для дітей
Необхідно забезпечити наявність відповідних лікарських форм для дітей.
Перехід між схемами лікування
Необхідно розробити чіткі програмні настанови для забезпечення переходу між схемами лікування за наявності клінічних показань.
Тестування медикаментозної чутливості
Наполегливо рекомендується проводити тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів у людей із МЛС/Риф-ТБ. Хоча проведення ТМЧ не повинно затримувати початок лікування за схемою BDLLfxC, його результати мають враховуватися під час ухвалення рішень щодо збереження левофлоксацину або клофазиміну у схемі лікування.
Дозування лінезоліду
Необхідні чіткі настанови та клінічна експертиза для забезпечення належного дозування лінезоліду; може виникнути потреба в коригуванні дози.
Оцінка ТБ
Необхідно забезпечити доступність рентгенографії органів грудної клітки (РГ ОГК) для оцінювання захворювання та його тяжкості.
Посилення потенціалу
Необхідно проводити навчання медичних працівників для забезпечення стандартизованого оцінювання тяжкості захворювання.
Взаємодія лікарських засобів
Потенційні лікарські взаємодії необхідно систематично оцінювати та контролювати.
Постачання лікарських засобів
Необхідно забезпечити надійне всіх компонентів схеми лікування, зокрема створення достатніх резервних запасів, щоб запобігти дефіциту лікарських засобів і перериванню лікування.
Оцінювання тяжкості захворювання
До настанов із впровадження необхідно включити стандартизоване визначення тяжкості захворювання та підходи до її оцінювання.
Моніторинг безпеки
Необхідно створити системи для рутинного моніторингу небажаних явищ та управління ними.
Додаткові аспекти
Для схем лікування на основі деламаніду слід розглянути можливість оцінювання рівня альбуміну в сироватці крові.
Пацієнт-орієнтований підхід
Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування. Необхідно забезпечити доступ до послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки. Також слід розглянути питання страхового покриття та механізмів фінансування.
Моніторинг та оцінювання
Необхідно створити системи для моніторингу рецидивів захворювання та появи медикаментозної резистентності, особливо у випадках невдачі лікування або рецидиву.
Необхідно забезпечити рутинний моніторинг небажаних явищ та управління ними.

Пріоритети досліджень
ГРН обговорила та визначила такі пріоритети досліджень щодо цієї рекомендації. **Втручання, популяції та співвідношення бажаних і небажаних наслідків для здоров'я:** Потрібно подальше дослідження для уточнення визначень тяжкості захворювання та моделі оцінювання ризику (RAM) з метою розмежування пацієнтів із тяжким і нетяжким перебігом захворювання; Пріоритетом є проведення прямих порівняльних клінічних випробувань схем BDLC та BPaLC у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, зокрема для оцінювання оптимальної тривалості лікування в цій підгрупі. Необхідні додаткові доказові дані щодо застосування схем лікування у дітей, зокрема щодо безпеки та дозування претоманіду (Pa) у дітей віком до 14 років. Необхідно отримати більше програмних даних і даних із реальної клінічної практики, зокрема щодо результатів лікування в ключових підгрупах населення, таких як люди з недостатнім харчуванням. У дослідженнях слід оцінювати біомаркери для індивідуалізації тривалості лікування незалежно від профілю лікарської резистентності чи схеми лікування. Оцінювання ефективності та безпеки застосування нижчих доз лінезоліду. Визначення предикторів рецидиву захворювання. Необхідні масштабніші клінічні випробування та програмні дані щодо схем лікування BPAL і BPALC. Дослідження, присвячені оцінюванню завершення лікування, потреб у підтримці прихильності до лікування та результатів щодо якості життя. **Показники:** Необхідні додаткові дослідження для отримання доказових даних із вищою достовірністю щодо показників пацієнтів стосовно результатів, які становлять інтерес. **Рівність:** Оцінювання справедливості буде більш обґрунтованим завдяки дослідженням, які враховують як прямі, так і непрямі витрати пацієнтів, що дасть змогу краще зрозуміти фінансовий тягар лікування, а також завдяки оцінюванню справедливості доступу до нових схем лікування ТБ для різних груп населення. **Ресурси:** Дані про ефективність, отримані в результаті прямих порівнянь схем лікування, матимуть вирішальне значення для проведення аналізів економічної ефективності та розширених аналізів економічної ефективності, зокрема для оцінювання потенціалу зменшення катастрофічних витрат для пацієнтів та їхніх домогосподарств. **Прийнятність:** Необхідні дослідження, що оцінюють прийнятність нових схем лікування ТБ як серед пацієнтів, так і серед надавачів медичної допомоги, а також вивчають причини затримок із переходом на ці схеми та їх упровадженням попри рекомендації, викладені в настановах. **Здійсненність:** До ключових проблем, пов'язаних зі здійсненністю, належать перешкоди у сфері закупівель і ланцюгів постачання, отримання регуляторних дозволів, а також обмежені можливості діагностики та моніторингу.

Профіль доказових даних для питання PICO 6a.

BPaLC порівняно з BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (PICO 6a)

Список літератури:											
Оцінка вірогідності							Огляд результатів				
Учасники (дослідження) Подальше спостереження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Публікаційне упередження	Загальний рівень достовірності доказів	Частота подій у дослідженні (%)		Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти	
							3 BPaL	3 BPaLC		Ризик з BPaL	Різниця ризиків для BPaLC
Невдача лікування та рецидив (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
91 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна[a]	серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	1/46 (2,2%)	9/45 (20,0%)	**RR 9,20** (від 1,61 до 55,15)	1/46 (2,2%)	**на 178 більше на 1000** (від 59 більше до на 321 більше)[c]
Смерть (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
91 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна[a]	серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	1/46 (2,2%)	0/45 (0,0%)	**RR 0,00** (від 0,00 до 3,86)	1/46 (2,2%)	**на 22 менше на 1000** (від на 114 менше до на 59 більше) [d]
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
91 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна[a]	серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	4/46 (87%)	6/45 (13,3%)	**RR 1,53** (від 0,46 до 5,07)	4/46 (87%)	**на 46 більше на 1000** (від на 82 менше до на 175 більше) [d]
Небажані явища (3–4-го ступеня) під час лікування (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
91 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна[a]	серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	11/46 (23,9%)	15/45 (33,3%)	**RR 1,39** (від 072 до 270)	11/46 (23,9%)	**на 94 менше на 1000** (від на 91 менше до на 279 більше) [d]
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
91 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна[a]	серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	0/46 (0,0%)	0/45 (0,0%)	не піддається оцінці	0/46 (0,0%)	**на 0 менше на 1000** (від 78 випадків менше до 80 більше)[d]

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

Пояснення

a. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

b. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.

c. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.

d. Коригування не проводили через малу кількість подій.

PICO 6a. Перехід від доказів до рішення

Запитання **Чи слід застосовувати схему лікування BPaLC порівняно з BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (PICO 6a)?**	
ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (питання PICO 6a)
ВТРУЧАННЯ:	BPaLC
ПОРІВНЯННЯ:	BPaL
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Невдача лікування та рецидив (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів) (FQ-S і FQ-R); смерть (нетяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів) (FQ-S і FQ-R); втрата для подальшого спостереження під час лікування (нетяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); небажані явища (3–4-го ступеня) під час лікування (нетяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); посилення резистентності до досліджуваних препаратів (нетяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); невдача лікування та рецидив (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Смерть (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Втрата для подальшого спостереження під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Небажані явища (3–4 ступеня тяжкості) під час лікування (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (як за нетяжкого, так і за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів);
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація – популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Це питання стосується ефективності та безпеки 6-місячної схеми лікування BPaLC порівняно зі схемою BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ із залучення громадянського суспільства до боротьби з туберкульозом; організація Survivors Against TB, Індія), Erlina Burhan (лікарня Persahabatan, Джакарта; медичний факультет Університету Індонезії), Muhwa Chakaya (Національна програма боротьби з туберкульозом Кенії), Gerry Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (референс-центр Міністерства охорони здоров'я Бразилії з питань МЛС-ТБ), Kelly Dooley (Медичний центр Університету Вандербільта, США), Sobia Faisal (Greenstar Social Marketing, Пакистан), Elmira Gurbanova (пульмонологічна клініка Тартуського університету, Естонія), Eric Krakauer (Гарвардська медична школа, США), Christoph Lange (Дослідницький центр Борстель, Німеччина), Yuhong Liu (Пекінська грудна лікарня, Китай), Andrey Maryandyshev (підрозділ фтизіопульмонології Північного державного медичного університету, Архангельськ, Російська Федерація), Graeme Meintjes (Кейптаунський університет, Південна Африка), Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з туберкульозом Ісламської Республіки Іран), Mamel Quelapio (незалежний консультант, Філіппіни), Moorine Sekkade (Національна програма боротьби з туберкульозом Уганди), Wei Sha (Шанхайська пульмонологічна лікарня, Китай), Urvashi Singh (Національна програма боротьби з туберкульозом Міністерства охорони здоров'я Індії), Shaheed Vally Omar (Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу Південної Африки), Luan Vo (Friends for International Tuberculosis Relief, В'єтнам). Жоден член ГРН не мав суттєвих конфліктів інтересів, які б унеможливлювали його участь.

Оцінка

Проблема
Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Імовірно, ні ○ Імовірно, так • Так ○ Коливаються ○ Невідомо	Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2024 році, за оцінками, 10,7 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,23 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2024 році буде діагностовано близько 390 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповідали критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 165 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Останніми роками досягнуто значного прогресу завдяки впровадженню вдосконалених методів діагностики та ефективніших лікарських засобів, що дало змогу раніше виявляти захворювання та підвищити частоту успішного лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах; серед пацієнтів, включених до програм лікування у 2022 році, показник успішності лікування становив 71 %. МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довшими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. У 2019 році ВООЗ розглянула та рекомендувала 9-місячну схему лікування, що містила бедаквілін і передбачала застосування виключно пероральних препаратів. Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат – претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Останні настанови, засновані на доказових даних, щодо лікування та надання допомоги при ТБ і лікарсько-стійкому ТБ, зокрема МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ, були опубліковані ВООЗ у квітні 2025 року під назвою «Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу: модуль 4. Лікування та надання допомоги». ВООЗ об'єднала всі рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, лікарсько-чутливого ТБ, а також надання допомоги та підтримки пацієнтам із ТБ у трьох окремих розділах консолідованих настанов. Рекомендацію щодо застосування ще однієї 6-місячної схеми лікування BDLLfxC, розроблену на підставі доказових даних дослідження BEAT Tuberculosis, проведеного в Південній Африці, було включено до оновленої версії настанов 2025 року.	**Інформація, наведена за результатами попереднього засідання ГРН (2022 р.) щодо під-PICO 6.5, була такою; ця інформація залишається актуальною:** **Підпитання PICO 6.5** Група схеми BPaLC дослідження TB-PRACTECAL з учасниками дослідження, що включають пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, **зі стійкістю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ)**, порівнювали з групою BPaL дослідження TB-PRACTECAL, що складалася з пацієнтів в з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування. Учасники з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ легень, які отримували BPaLC (*n*=64), в порівнянні з учасниками, які отримували BPaL 600–300 (*n*=60), мали: • вищий рівень успіху лікування (81% проти 77%); тобто відносне збільшення на 4% (cBP=1,04, 95% ДІ: від 0,84 до 1,30); • нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (9,4% проти 13%); тобто відносне зменшення на 14% (cBP=0,86, 95% ДІ: від 0,28 до 2,69); • вищий рівень смертності (1,6% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% (PP=0,02, 95% ДІ: від -0,05 до 0,08); • нижчі рівні ВПС (7,8% проти 10%); тобто відносне зменшення на 28% (cBP=0,72, 95% ДІ: від 0,21 до 2,47); • вищий рівень ПР (34% проти 20%); тобто відносне збільшення на 64% (cBP=1,64, 95% ДІ: від 0,97 до 2,79); і • нижчі рівні посилення лікарської стійкості (1,9% проти 2,9%); тобто відносне зменшення на 35% (BP=0,65, 95% ДІ: 0,13 до 3,21).

Після нещодавнього оновлення рекомендацій ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ з'явилися нові або повніші доказові дані клінічних випробувань чи операційних досліджень щодо застосування комбінацій лікарських засобів для лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які Група з розроблення настанов, скликана ВООЗ, ще не оцінювала. До цих схем лікування належать нова 6-місячна схема, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (дослідження endTB-Q та BEAT-TB у Південній Африці), а також 6-місячні схеми лікування BPaL і BPaLC (повніші дані дослідження TB-PRATECAL та додаткові дані операційних досліджень або програмного впровадження) для лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до хінолонів.

Доказові дані цих досліджень було передано ВООЗ, і цю Групу з розроблення настанов (ГРН) скликано для оцінювання нових доказових даних щодо лікування та паліативної допомоги пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, щоб забезпечити відображення найновіших варіантів лікування та надання допомоги в політиці ВООЗ.

ГРН оцінила як бажані, і несприятливі ефекти BPaLC як незначні в порівнянні з BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Баланс впливу на здоров'я не на користь ні схеми втручання, ні схеми порівняння; однак, беручи до уваги вищу вартість схеми, більше добову кількість таблеток, меншу прийнятність через знебарвлення шкіри та інші потенційні побічні ефекти, пов'язані з клофазіміном, без помітної чистої користі з погляду впливу на здоров'я, ГРН відхилила схему втручання.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL),а не BPaLC.

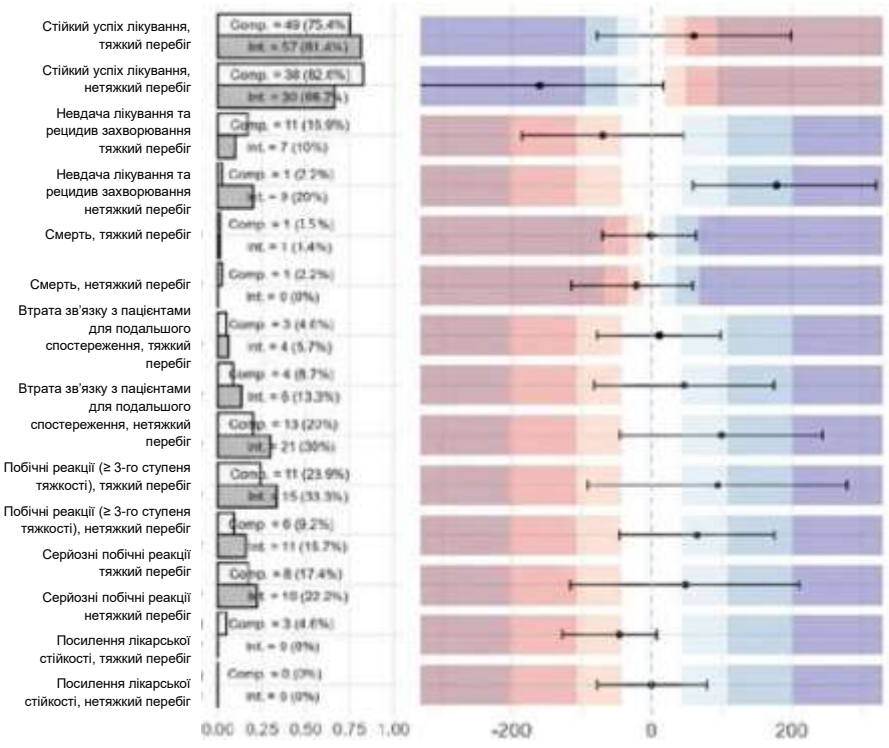
Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
● Незначні ○ Малі ○ Помірна ○ Великий ○ Коливається ○ Невідомо	Групу BPaLC у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ порівнювали з групою BPaL у тому самому клінічному випробуванні, до якої також входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 108 тижні після початку лікування. Когорту пацієнтів стратифікували за тяжкістю пре-ШЛС-ТБ, виокремивши пацієнтів із нетяжким і тяжким перебігом захворювання. У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу, які отримували лікування за схемою BPaLC (*n* = 115), порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за схемою BPaL (*n* = 111), спостерігали: У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу, які отримували лікування за схемою BPaLC (*n* = 45), порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за схемою BPaL (*n* = 46), спостерігали: • вищу частоту невдач лікування та рецидивів захворювання (20 % проти 2,2 %); РР = на 178 випадків більше на 1000 осіб, 95 % ДІ: від 59 випадків більше до 321 випадку більше на 1000 осіб); • нижча частота смертей (0 % проти 2,2 %); РР = на 22 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 114 випадків менше до 59 випадків більше на 1000 осіб); • вища частота ВПС (13,3 % проти 8,7 %); РР = на 46 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 82 випадків менше до 175 випадків більше на 1000 осіб); • вища частота ПР (33,3 % проти 23,9 %); РР = на 94 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від на 91 менше до на 279 більше на 1000); і • однакову частоту посилення лікарської стійкості (0 % проти 0 %); РР = 0 випадків на 1000 осіб, 95 % ДІ: від на 78 менше до на 80 більше на 1000).	На підставі порогових значень для наведених нижче пріоритетних наслідків ГРН оцінила небажані ефекти для здоров'я від застосування BPaLC порівняно з BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу як незначні. **Смерть** • Незначний ефект: на ≤12 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 12–34 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 34–67 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 67 менше або більше випадків на 1000 осіб

Діаграма порогів прийняття рішень

PICO 6 (усі пацієнти, 108 тижнів), зі стратифікацією за тяжкістю захворювання



Результати	Кількість учасників (досліджень) Подальше спостереження	Вірогідність доказів (GRADE)	Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик з BPaL	Різниця ризиків для BPaLC
Смерть (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⊕⊕◯◯ Низький[a,b]	**RR 0,00** (від 0,00 до 3,86)	**Досліджувана популяція**	
				22 на 1000	**на 22 менше на 1000** (від на 22 менше до на 62 більше)
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (нетяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⊕⊕◯◯ Низький[a,b]	не піддається оцінці	**Досліджувана популяція**	
				0 на 1000	**на 0 менше на 1000** (від на 0 менше до на 0 менше)

Неефективність лікування або рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічні реакції та посилення (набуття) лікарської стійкості

- Незначний ефект: на ≤41 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Малий ефект: на 41–107 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Помірний ефект: на 107–202 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Великий ефект: на > 202 менше чи більше випадків на 1000 осіб

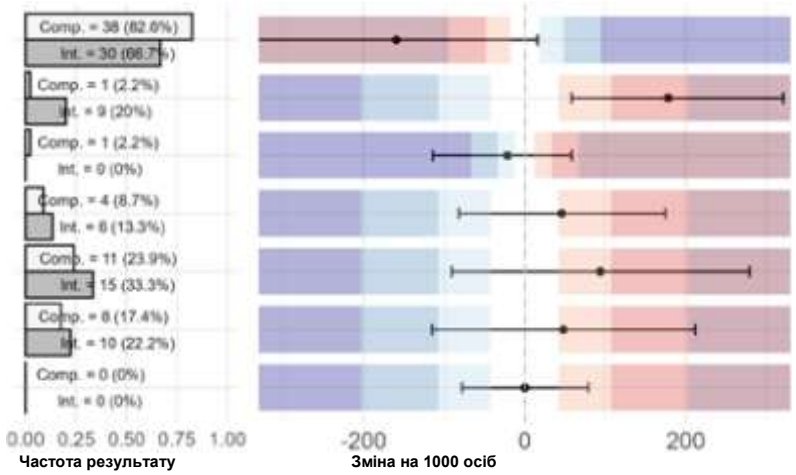
a. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

b. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі ● Помірні ○ Малі ○ Незначні ○ Коливаються ○ Невідомо	**PICO 6 (Всі, 108 тижнів) Нетяжкий**	На підставі порогових значень для наведених нижче пріоритетних наслідків ГРН оцінила небажані ефекти для здоров'я від застосування BPaLC порівняно з BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу як незначні.



Неефективність лікування або рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічні реакції та посилення (набуття) лікарської стійкості

- Незначний ефект: на ≤41 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Малий ефект: на 41–107 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Помірний ефект: на 107–202 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Великий ефект: > на 202 менше або більше випадків на 1000 осіб

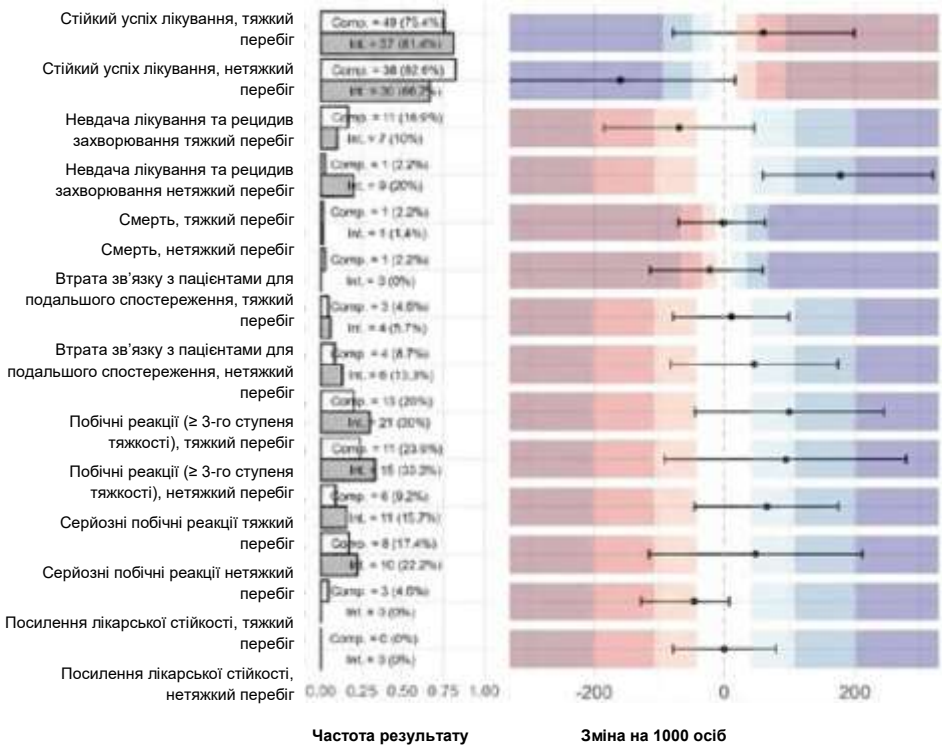
Результати	№ учасників (дослідження) Подальше спостереження	Вірогідність доказів (GRADE)	Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик з BPaL	Різниця ризиків для BPaLC
Невдача лікування та рецидив (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	**RR 9,20** (від 1,61 до 55,15)	**Досліджувана популяція**	
				22 на 1000	**на 178 більше на 1000** (від на 13 більше до на 1 177 більше)
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	**RR 1,53** (від 0,46 до 5,07)	**Досліджувана популяція**	
				87 на 1000	**на 46 більше на 1000** (від на 47 менше до на 354 більше)
Небажані явища (3–4-го ступеня) під час лікування (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	**RR 1,39** (від 0,72 до 2,70)	**Досліджувана популяція**	
				239 на 1000	**на 93 більше на 1000** (від на 67 менше до на 407 більше)

a. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

b. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
● Дуже низька ○ Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	**PICO 6 (усі пацієнти, 108 тижнів), зі стратифікацією за тяжкістю захворювання**  	Існував ризик систематичної похибки через відсутність засліплення пацієнтів та осіб, які здійснювали догляд, непрямість доказових даних і дуже серйозну неточність, що знижують достовірність доказів щодо кількох наслідків. Неточність посилювалася через поділ на підгрупи пацієнтів із тяжким і нетяжким перебігом захворювання.

Резюме результатів для схеми лікування BPaLC порівняно зі схемою BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень нетяжкого перебігу (PICO 6a)

Результат і період спостереження	Пацієнти (дослідження), N	Відносний ефект (95% ДІ)	Абсолютні ефекти (95% ДІ)			Вірогідність	Що відбувається
			BPaL	BPaLC	Різниця		
Невдача лікування та рецидив (лише нетяжкий перебіг) (спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	**RR = 9,20** (1,61 - 55,15)	22 на 1000	**200 на 1000** (-- до--)[a]	**на 178 більше на 1000** (від на 59 більше до на 321 більше) [a]	⊕⊕◯◯ Низька[b,d]	
Смерть (нетяжкий захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	91 (1 РКВ)	**RR = 0,00** (від 0,00 до 3,86)	22 на 1000	**-- на 1000** (-- до--)[d]	**на 22 менше на 1000** (від 114 випадків менше 59 більше)[d]	⊕⊕◯◯ Низька[b,d]	
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (за нетяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	91 (1 РКВ)	**RR = 1,53** (0,46 - 5,07)	87 на 1000	**133 на 1000** (-- до--)[d]	**на 46 більше на 1000** (від на 82 менше до на 175 більше) [d]	⊕⊕◯◯ Низька[b,d]	
Небажані явища (3–4-го ступеня) під час лікування (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	**RR = 1,39** (від 0,72 до 2,70)	239 на 1000	**333 на 1000** (-- до--)[d]	**на 94 менше на 1000** (від на 91 менше до на 279 більше) [d]	⊕⊕◯◯ Низька[b,d]	
Посилення резистентності до досліджуваних лікарських засобів (лише нетяжкий перебіг) (спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	не піддається оцінці	0 на 1000	**-- на 1000** (-- до--)[d]	**на 0 менше на 1000** (від на 78 менше до на 80 більше) [d]	⊕⊕◯◯ Низька[b,d]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.
b. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.
c. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.
d. Коригування не проводили через малу кількість подій.

e. Дисбаланс за виміряними коваріатами (стать, попереднє лікування лікарсько-резистентного ТБ, статус мазка, резистентність до фторхінолонів), імовірно, зумовлений малою кількістю учасників у кожній групі. Хоча скоригований аналіз враховує виміряні чинники змішування, імовірною є також наявність невиміряних чинників змішування.

f. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях.

Показники

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність ● Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності	Доказові дані досліджень щодо цього питання не збирали.	Майже немає сумнівів, що визначені наслідки є важливими для людей із ШЛС-ТБ, однак, оскільки пошук доказових даних не проводився, ця оцінка є певною мірою невизначеною.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

○ Сприяє порівнянню

• Ймовірно, сприяє порівнянню

○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню

○ Ймовірно, сприяє втручанню

○ Сприяє втручанню

○ Коливаються

○ Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Результати	№ учасників (дослідження) Подальше спостере-ження	Вірогідність доказів (GRADE)	Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик з BPaL	Різниця ризиків для BPaLC
Невдача лікування та рецидив (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⊕⊕○○ Низький[a,b]	**RR 9,20** (від 1,61 до 55,15)	**Досліджувана популяція** **22 на 1000**	**на 178 більше на 1000 (від на 13 більше до на 1 177 більше)**
Смерть (за нетяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⊕⊕○○ Низький[a,b]	**RR 0,00** (від 0,00 до 3,86)	**Досліджувана популяція** **22 на 1000**	**на 22 менше на 1000 (від на 22 менше до на 62 більше)**
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження під час лікування (лише нетяжкий перебіг) (спостереження: 24 місяці) при при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⊕⊕○○ Низький[a,b]	**RR 1,53** (від 0,46 до 5,07)	**Досліджувана популяція** **87 на 1000**	**на 46 більше на 1000 (від на 47 менше до на 354 більше)**
Побічні реакції (ступінь 3–4) під час лікування (за нетяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⊕⊕○○ Низький[a,b]	**RR 1,39** (від 0,72 до 2,70)	**Досліджувана популяція** **239 на 1000**	**на 93 більше на 1000 (від на 67 менше до на 407 більше)**
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (нетяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	91 (1 РКВ)	⊕⊕○○ Низький[a,b]	не піддається оцінці	**Досліджувана популяція** **0 на 1000**	**на 0 менше на 1000 (від на 0 менше до на 0 менше)**

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН оцінила бажані ефекти як незначні, а небажані ефекти схеми BPaLC – як помірні порівняно зі схемою BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Співвідношення впливу на здоров'я було оцінено як таке, що свідчить на користь схеми BPaL: у пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання очікувана чиста користь була невеликою (або чиста шкода від застосування схеми BPaLC у цій популяції була невеликою), що свідчило на користь схеми порівняння (BPaL), хоча рівень достовірності доказів був дуже низьким через непрямість доказів і значну неточність оцінок, особливо в підгрупі пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання. Крім того, імовірно, не було суттєвої невизначеності або варіабельності щодо цінніснх переваг.

a. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

b. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.

Необхідні ресурси

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі витрати ○ Помірні витрати ● Незначні витрати та економія ○ Помірна економія ○ Велика економія ○ Коливається ○ Невідомо		Різниця у витратах незначна, оскільки вартість додаткового лікарського засобу дуже низька.

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька ○ Низька ○ Помірна ● Висока ○ Немає включених досліджень	Хоча пошук доказових даних не проводився, повідомляється, що додаткові витрати на застосування BPaLC становлять: Орієнтовна вартість схем лікування для дорослих за цінами GDF становить близько 278 доларів США для BPaL, 304 доларів США для BPaLM, 365 доларів США для BPaLC, у середньому 475 доларів США для тривалішої схеми лікування (залежно від її тривалості та складу) та від 205 до 1 748 доларів США для 9-місячної схеми лікування.	Розрахункові ціни на схеми були розраховані з використанням середньозваженої ціни для кожного лікарського засобу (середньозважена ціна враховує різні ціни для кожного постачальника цих препаратів, зважені за часткою ринку, отриманою в результаті кожного тендеру GDF), зазначеною тривалістю (у місяцях) та з розрахунку 30 днів лікування на місяць. Фактичні остаточні витрати можуть відрізнятися залежно від лікарських засобів, що постачаються. https://www.stoptb.org/what-we-do/facilitate-access-tb-drugs-diagnostics/ global-drug-facility-gdf/buyers/plan-order, переглянуто 13 лютого 2026 року.

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ○ Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ● Немає включених досліджень	Посилення лікарської резистентності не враховується в наявному аналізі економічної ефективності. Додаткових доказових даних не виявлено.	**Через невизначеність щодо результатів оцінювання ефективності неможливо зробити логічно обґрунтований висновок.** **Sweeney et al., 2022.** Багатокраїнна модель економічної ефективності. Імовірно, BPaL і BPaLM забезпечували економію коштів і вищу ефективність порівняно зі стандартом лікування в різних умовах. BPaL найчастіше забезпечувала найбільшу економію коштів. **PMC** **James et al., 2024 / PubMed.** Моделювання витрат протягом життя пацієнта показало, що 6-місячна схема лікування BPaLM є економічно ефективною порівняно зі стандартом лікування та забезпечує значне зниження витрат на одного пацієнта за базовим сценарієм. **PubMed** **Національні економічні аналізи та моделювання (приклади)**. Аналізи в Індії та на Філіппінах показали, що BPaL/BPaLM забезпечують економію коштів або є високоефективними з економічного погляду за місцевих припущень. Див. моделювання для Індії (2025 р.) та дослідження на Філіппінах (2024 р.). **Cambridge Core** **PLOS Global Public Health, 2025.** Аналіз впливу резистентності до фторхінолонів на співвідношення витрати / ефективність. Згідно з висновками, BPaLM може бути економічно ефективною в умовах емпіричного призначення лікування та, залежно від поширеності резистентності, може замінити BPaL. **PLOS Journals**

Рівність

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший ○ Ймовірно, менший ● Ймовірно, немає впливу ○ Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливається ○ Невідомо		Клофазимін широко доступний і не впливатиме на справедливість доступу.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ○ Так ● Коливається ○ Невідомо		Обидві схеми лікування є прийнятними, але прийнятність залежить від тяжкості захворювання (та пов'язаних із нею наслідків). За тяжкого перебігу захворювання схема BPaLC була б прийнятнішою за BPaL, а за нетяжкого перебігу – навпаки.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ● Так ○ Коливається ○ Невідомо	Схему лікування BPaLM та її варіанти впроваджено в багатьох умовах програмного лікування. Дані з програмних центрів у Білорусі (n=261) та Узбекистані (n=42), де застосовували BPaLC, а також дані з одного центру в Італії (n=16), де застосовували BPaL, свідчать про те, що результати загалом відповідають результатам, отриманим у клінічних випробуваннях, і підтверджують здійсненність упровадження BPaL/C у повсякденну медичну практику.	Обидві схеми лікування є здійсненними. Для застосування BPaLC потрібен додатковий лікарський засіб – клофазимін, що збільшує потреби в закупівлях. Патентний захист на цей препарат завершився; у країнах із високим тягарем захворювання він доступний через звичайні канали закупівель і коштує недорого. У деяких країнах ЄС є проблеми з його доступністю, однак така ситуація характерна для багатьох препаратів другого ряду.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	**Незначні**	Малі	Помірний	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Великі	**Помірні**	Малі	Незначні		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ	**Дуже низька**	Низька	Помірні	Висока			Немає включених досліджень
ЦІННІСТЬ	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	**Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності**	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	**Ймовірно, сприяє порівнянню**	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливаються	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	**Незначні витрати та економія**	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	Низька	Помірна	**Висока**			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливаються	**Немає включених досліджень**
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	**Ймовірно, немає впливу**	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	Так		**Коливається**	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Сильна рекомендація проти втручання	**Умовна рекомендація проти втручання**	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	Умовна рекомендація за втручання	Сильна рекомендація за втручання
○	●	○	○	○

Висновки

Рекомендація
Рекомендується застосовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL), а не BPaLC, у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу, які раніше не отримували бедаквілін і лінезолід або отримували їх протягом менш ніж 1 місяця (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів*).
Примітки
Для вибору схеми лікування тяжкий пре-ШЛС-ТБ легень визначають за наявністю порожнин розпаду на рентгенограмі органів грудної клітки та високого бактеріального навантаження, про яке свідчить позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння з градацією 1+ або вище, або результат 2+ чи вище (або еквівалентний результат молекулярного тесту, рекомендованого ВООЗ), навіть за відсутності порожнин розпаду. У цьому контексті нетяжким вважають пре-ШЛС-ТБ легень, який не відповідає наведеним вище критеріям тяжкого перебігу.
Обґрунтування
ГРН оцінила бажані ефекти як незначні, а небажані ефекти схеми BPaLC – як помірні порівняно зі схемою BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Співвідношення впливу на здоров'я було оцінено як таке, що свідчить на користь схеми BPaL: у пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання очікувана чиста користь була невеликою (або чиста шкода від застосування схеми BPaLC у цій популяції була невеликою), що свідчило на користь схеми порівняння (BPaL), хоча рівень достовірності доказів був дуже низьким через непрямість доказів і значну неточність оцінок, особливо в підгрупі пацієнтів із нетяжким перебігом захворювання. Крім того, імовірно, не було суттєвої невизначеності або варіабельності щодо ціннісних переваг.

Міркування щодо підгруп
Група експертів визначила підгрупи людей, на яких ця рекомендація може впливати інакше, ніж на більшість пацієнтів; до цих підгруп належать люди, які живуть із ВІЛ, діти, вагітні жінки, жінки, які годують грудьми, та пацієнти з поширеним туберкульозним ураженням. Було розглянуто нещодавню нову рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф-ТБ у віці до 6 років *(29)*. ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче.
Люди, які живуть з ВІЛ
Не виявлено жодних обмежень щодо застосування цього втручання серед людей, які живуть із ВІЛ.
Діти та підлітки
Доказові дані клінічних випробувань охоплювали учасників віком ≥14 років.
Вагітні та жінки, які годують грудьми
Не виявлено жодних обмежень щодо застосування препарату деламанід. Застосування препарату претоманід обмежене через недостатність даних щодо безпеки в цій популяції
Поширений ТБ (відповідно до визначення, використаного в дослідженні endTB-Q).
Пацієнти з ЛС-ТБ і розповсюдженим процесом мають більші труднощі в лікуванні за будь-якою схемою і перебувають у групі підвищеного ризику несприятливих результатів та підсилення стійкості до препаратів. Цей ризик ще більше зростає у пацієнтів, інфікованих збудниками з поширеними профілями стійкості, особливо з додатковою стійкістю до фторхінолонів. Такі пацієнти можуть мати дещо гірші результати, ніж ті, хто не має pre-XDR, і можуть розвинути стійкість до компонентів схеми. У дослідженні BEAT-TB серед пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ результати також виявилися гіршими, ніж у пацієнтів з чутливістю до фторхінолонів. Зменшення частки пацієнтів з успішним результатом лікування було чисельно більшим у групі BDLLfxC, ніж у контрольній групі (14,3% проти 3,3%); однак ця різниця була в межах статистичної невизначеності, , і ГРН вирішила, що це не повинно вплинути на рекомендацію або зауваження. Частота набуття стійкості до бедаквіліну була подібною між двома групами (11% у групі BDLLfxC та 9,1% у контрольній групі). Дані з дослідження BEAT-TB недостатні для формулювання остаточних висновків щодо цього підгрупового аналізу через невелику вибірку та статистичну невизначеність. Попри це, клініцисти повинні залишатися пильними й ретельно моніторити відповідь на лікування в цієї групи пацієнтів і оперативно вживати необхідних заходів (подовження курсу або зміна схеми).
Коінфекція вірусом гепатиту С
Попередня рекомендація ВООЗ, що ґрунтується на експертних даних, стосується пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ та коінфекцією вірусом гепатиту С (ВГС). ВООЗ пропонує одночасно призначати лікування HCV і ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення терапії МЛС/Риф-ТБ *(умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)*.
Недостатнє харчування та недостатня маса тіла
У клінічні випробування було включено пацієнтів із тяжким недостатнім харчуванням, зокрема з індексом маси тіла (ІМТ) нижче 15. Не виявлено жодних обмежень щодо застосування схеми лікування в окремих підгрупах залежно від нутритивного статусу. (До клінічних випробувань не включали учасників із надмірною масою тіла)
Інші причини імуносупресії
Для пацієнтів з імуносупресією, зумовленою причинами, не пов'язаними з ВІЛ, умовну рекомендацію слід тлумачити обережно, беручи до уваги основне захворювання та клінічний контекст.

Рекомендації щодо впровадження
Лікарські форми для дітей
Необхідно забезпечити наявність відповідних лікарських форм для дітей.
Перехід між схемами лікування
Необхідно розробити чіткі програмні настанови для забезпечення переходу між схемами лікування за наявності клінічних показань.
Тестування медикаментозної чутливості
Наполегливо рекомендується проводити тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів у людей із МЛС/Риф-ТБ. Хоча проведення ТМЧ не повинно затримувати початок лікування за схемою BDLLfxC, його результати мають враховуватися під час ухвалення рішень щодо збереження левофлоксацину або клофазиміну у схемі лікування.
Дозування лінезоліду
Необхідні чіткі настанови та клінічна експертиза для забезпечення належного дозування лінезоліду; може виникнути потреба в коригуванні дози.
Оцінка ТБ
Необхідно забезпечити доступність рентгенографії органів грудної клітки (РГ ОГК) для оцінювання захворювання та його тяжкості.
Посилення потенціалу
Необхідно проводити навчання медичних працівників для забезпечення стандартизованого оцінювання тяжкості захворювання.
Взаємодія лікарських засобів
Потенційні лікарські взаємодії необхідно систематично оцінювати та контролювати.
Постачання лікарських засобів
Необхідно забезпечити надійне всіх компонентів схеми лікування, зокрема створення достатніх резервних запасів, щоб запобігти дефіциту лікарських засобів і перериванню лікування.
Оцінювання тяжкості захворювання
До настанов із впровадження необхідно включити стандартизоване визначення тяжкості захворювання та підходи до її оцінювання.
Моніторинг безпеки
Необхідно створити системи для рутинного моніторингу небажаних явищ та управління ними.
Додаткові аспекти
Для схем лікування на основі деламаніду слід розглянути можливість оцінювання рівня альбуміну в сироватці крові.
Пацієнт-орієнтований підхід
Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування. Необхідно забезпечити доступ до послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки. Також слід розглянути питання страхового покриття та механізмів фінансування.
Моніторинг та оцінювання
Необхідно створити системи для моніторингу рецидивів захворювання та появи медикаментозної резистентності, особливо у випадках невдачі лікування або рецидиву.
Необхідно забезпечити рутинний моніторинг небажаних явищ та управління ними.
У пацієнтів, які отримують схеми лікування, що містять BDLLC, необхідно регулярно контролювати інтервал QTc.

Пріоритети досліджень
ГРН обговорила та визначила такі пріоритети досліджень щодо цієї рекомендації.
Втручання, популяції та співвідношення бажаних і небажаних наслідків для здоров'я:
Потрібно подальше дослідження для уточнення визначень тяжкості захворювання та моделі оцінювання ризику (RAM).
Пріоритетом є проведення прямих порівняльних клінічних випробувань схем BDLC та BPaLC у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, зокрема для оцінювання оптимальної тривалості лікування в цій підгрупі. Необхідні додаткові доказові дані щодо застосування схем лікування у дітей, зокрема щодо безпеки та дозування претоманіду (Pa) у дітей віком до 14 років. Необхідно отримати більше програмних даних і даних із реальної клінічної практики, зокрема щодо результатів лікування в ключових підгрупах населення, таких як люди з недостатнім харчуванням. У дослідженнях слід оцінювати біомаркери для індивідуалізації тривалості лікування незалежно від профілю лікарської резистентності чи схеми лікування. Оцінювання ефективності та безпеки застосування нижчих доз лінезоліду. Визначення предикторів рецидиву захворювання. Необхідні масштабніші клінічні випробування та програмні дані щодо схем лікування BPAL і BPALC.
Дослідження, присвячені оцінюванню завершення лікування, потреб у підтримці прихильності до лікування та результатів щодо якості життя.
Показники: Необхідні додаткові дослідження для отримання доказових даних із вищою достовірністю щодо показників пацієнтів стосовно результатів, які становлять інтерес.
Рівність: Оцінювання справедливості буде більш обґрунтованим завдяки дослідженням, які враховують як прямі, так і непрямі витрати пацієнтів, що дасть змогу краще зрозуміти фінансовий тягар лікування, а також завдяки оцінюванню справедливості доступу до нових схем лікування ТБ для різних груп населення.
Ресурси: Дані про ефективність, отримані в результаті прямих порівнянь схем лікування, матимуть вирішальне значення для проведення аналізів економічної ефективності та розширених аналізів економічної ефективності, зокрема для оцінювання потенціалу зменшення катастрофічних витрат для пацієнтів та їхніх домогосподарств.
Прийнятність: Необхідні дослідження, що оцінюють прийнятність нових схем лікування ТБ як серед пацієнтів, так і серед надавачів медичної допомоги, а також вивчають причини затримок із переходом на ці схеми та їх упровадженням попри рекомендації, викладені в настановах.
Здійсненність: До ключових проблем, пов'язаних зі здійсненністю, належать перешкоди у сфері закупівель і ланцюгів постачання, отримання регуляторних дозволів, а також обмежені можливості діагностики та моніторингу.

Профіль доказових даних для питання PICO 6b.

BPaLC порівняно з BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (PICO 6b)

Список літератури:											
Оцінка вірогідності							Огляд результатів				
Учасники (досліджень) Подальше спостереження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Публікаційне упередження	Загальний рівень достовірності доказів	Частота подій у дослідженні (%)		Відносний ефект (95 % ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти	
							З BPaL	З BPaLC		Ризик з BPaL	Різниця ризиків для BPaLC
Невдача лікування та рецидив (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
135 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна[a]	дуже серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b]	11/65 (16,9%)	7/70 (10,0%)	**RR 0,59** (від 0,24 до 1,43)	11/65 (16,9%)	**на 69 менше 1000 осіб** (від 416 випадків менше до до на 211 менше)[c]
Смерть (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
135 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна[a]	дуже серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b]	1/65 (1,5%)	1/70 (1,4%)	**RR 0,93** (від 0,10 до 8,79)	1/65 (1,5%)	**на 1 менше 1000 осіб** (від 222 випадків менше до 267 більше)[d]
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
135 (1 РКВ)	серйозна[e,f]	не серйозна	серйозна[a]	серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b,f]	3/65 (4,6%)	4/70 (5,7%)	**RR 1,24** (від 0,32 до 4,81)	3/65 (4,6%)	**На 11 випадків більше на 1000 осіб** (від 144 випадків менше до до на 384 більше)[c]
Небажані явища (3–4-го ступеня) під час лікування (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
135 (1 РКВ)	серйозна[e,f]	не серйозна	серйозна[a]	дуже серйозна[b]	немає	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b,f]	13/65 (20,0%)	21/70 (30,0%)	**RR 1,50** (від 0,82 до 2,74)	13/65 (20,0%)	**На 100 випадків більше на 1000 осіб** (від 198 випадків менше до до на 463 більше)[c]
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)											
135 (1 РКВ)	не серйозна	не серйозна	серйозна[a]	серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	3/65 (4,6%)	0/70 (0,0%)	**RR 1,70** (від 0,67 до 4,34)	3/65 (4,6%)	**на 46 менше 1000 осіб** (від 321 випадків менше до 205 більше)[d]

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

Пояснення

a. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

b. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.

c. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.

d. Коригування не проводили через малу кількість подій.

e. Дисбаланс за виміряними коваріатами (стать, попереднє лікування лікарсько-резистентного ТБ, статус мазка, резистентність до фторхінолонів), імовірно, зумовлений малою кількістю учасників у кожній групі. Хоча скоригований аналіз враховує виміряні чинники змішування, імовірною є також наявність невиміряних чинників змішування.

f. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях.

PICO 6b. Перехід від доказів до рішення

Запитання	
Чи слід застосовувати схему лікування BPaLC порівняно з BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (PICO 6b)?	
ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (питання PICO 6b)
ВТРУЧАННЯ:	BPaLC
ПОРІВНЯННЯ:	BPaL
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	Невдача лікування та рецидив (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів) (FQ-S і FQ-R); смерть (тяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів) (FQ-S і FQ-R); втрата для подальшого спостереження під час лікування (тяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); Небажані явища (3–4 ступеня тяжкості) під час лікування (за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів); посилення резистентності до досліджуваних препаратів (тяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів);
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Клінічна рекомендація – популяційна перспектива
ПЕРЕДУМОВА:	Це питання стосується ефективності та безпеки 6-місячної схеми лікування BPaLC порівняно зі схемою BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу.
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ із залучення громадянського суспільства до боротьби з туберкульозом; організація Survivors Against TB, Індія), Erlina Burhan (лікарня Persahabatan, Джакарта; медичний факультет Університету Індонезії), Muhwa Chakaya (Національна програма боротьби з туберкульозом Кенії), Gerry Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (референс-центр Міністерства охорони здоров'я Бразилії з питань МЛС-ТБ), Kelly Dooley (Медичний центр Університету Вандербільта, США), Sobia Faisal (Greenstar Social Marketing, Пакистан), Elmira Gurbanova (пульмонологічна клініка Тартуського університету, Естонія), Eric Krakauer (Гарвардська медична школа, США), Christoph Lange (Дослідницький центр Борстель, Німеччина), Yuhong Liu (Пекінська грудна лікарня, Китай), Andrey Maryandyshev (підрозділ фтизіопульмонології Північного державного медичного університету, Архангельськ, Російська Федерація), Graeme Meintjes (Кейптаунський університет, Південна Африка), Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з туберкульозом Ісламської Республіки Іран), Mamel Quelapio (незалежний консультант, Філіппіни), Moorine Sekkade (Національна програма боротьби з туберкульозом Уганди), Wei Sha (Шанхайська пульмонологічна лікарня, Китай), Urvashi Singh (Національна програма боротьби з туберкульозом Міністерства охорони здоров'я Індії), Shaheed Vally Omar (Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу Південної Африки), Luan Vo (Friends for International Tuberculosis Relief, В'єтнам). Жоден член ГРН не мав суттєвих конфліктів інтересів, які б унеможливлювали його участь.

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ● Так ○ Коливається ○ Невідомо	Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2024 році, за оцінками, 10,7 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,23 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2024 році буде діагностовано близько 390 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповідали критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 165 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Останніми роками досягнуто значного прогресу завдяки впровадженню вдосконалених методів діагностики та ефективніших лікарських засобів, що дало змогу раніше виявляти захворювання та підвищити частоту успішного лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах; серед пацієнтів, включених до програм лікування у 2022 році, показник успішності лікування становив 71 %. МЛС/Риф-ТБ піддається лікуванню, але потребує інших комбінацій схем лікування, які раніше були довшими за схеми для лікування чутливого туберкульозу і включали препарати, які потенційно більш токсичні. Інтерес до скорочення тривалості лікування МЛС/Риф-ТБ спонукав до постійного пошуку коротших та безпечніших схем. Схеми лікування МЛС/Риф-ТБ кардинально змінилися протягом останніх десяти років. До 2016 року схеми лікування ЛС-ТБ становили 24 місяці або довше та включали шість або більше місяців щоденних внутрішньом'язових ін'єкцій із значними побічними ефектами. У 2016 році на основі даних спостережних досліджень коротших схем у різних країнах Азії та Африки ВООЗ вперше рекомендувала стандартизовану 9-місячну схему, що включає ін'єкційний препарат, що забезпечує коротшу, ніж існуючий 18–20-місячний стандарт, допомогу для відповідних пацієнтів. Докази постійних ефектів, що приписуються токсичності ін'єкційних препаратів, спонукали до подальшого прогресу і розробці нових методів лікування, таких як коротші схеми без ін'єкційних препаратів. У 2019 році ВООЗ розглянула та рекомендувала 9-місячну схему лікування, що містила бедаквілін і передбачала застосування виключно пероральних препаратів. Нагальна потреба у ефективніших схемах лікування пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ, включаючи стійкість до фторхінолонів та ширші профілі лікарської стійкості, є рушійним чинником для низки досліджень та ініціатив для перевірки ефективніших та інноваційніших схем лікування, включаючи нові та перепрофільовані препарати. Дослідження Nix-TB, проведене TB Alliance, стало першопрохідцем 6-місячної схеми, що включає бедаквілін і новий препарат – претоманід, а комбінація BPaL успішно отримала схвалення регуляторного органу FDA. Два рандомізовані контрольовані випробування (РКВ), що завершилися в 2021 році (TB-PRACTECAL і ZeNix), надали нові докази та спонукали ВООЗ провести оцінку з метою розробки нових рекомендацій щодо широкого програмного використання схеми BPaLM/BPaL для лікування МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї. Останні настанови, засновані на доказових даних, щодо лікування та надання допомоги при ТБ і лікарсько-стійкому ТБ, зокрема МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ, були опубліковані ВООЗ у квітні 2025 року під назвою «Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу: модуль 4. Лікування та надання допомоги». ВООЗ об'єднала всі рекомендації щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ, лікарсько-чутливого ТБ, а також надання допомоги та підтримки пацієнтам із ТБ у трьох окремих розділах консолідованих настанов. Рекомендацію щодо застосування ще однієї 6-місячної схеми лікування BDLLfxC, розроблену на підставі доказових даних дослідження BEAT Tuberculosis, проведеного в Південній Африці, було включено до оновленої версії настанов 2025 року.	**Інформація, наведена за результатами попереднього засідання ГРН (2022 р.) щодо під-PICO 6.5, була такою; ця інформація залишається актуальною:** **Підпитання PICO 6.5** Групу лікування BPaLC у дослідженні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ **із резистентністю до фторхінолонів або без неї (МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ)**, порівнювали з групою лікування BPaL у цьому ж дослідженні, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 72 тижні після початку лікування. Учасники з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ легень, які отримували BPaLC (*n*=64), в порівнянні з учасниками, які отримували BPaL 600–300 (*n*=60), мали: • вищий рівень успіху лікування (81% проти 77%); тобто відносне збільшення на 4% (cBP=1,04, 95% ДІ: від 0,84 до 1,30); • нижчий рівень невдачі лікування та рецидивів (9,4% проти 13%); тобто відносне зменшення на 14% (cBP=0,86, 95% ДІ: від 0,28 до 2,69); • вищий рівень смертності (1,6% проти 0%); тобто абсолютне збільшення на 2% (PP=0,02, 95% ДІ: -0,05 до 0,08); • нижчі рівні ВПС (7,8% проти 10%); тобто відносне зменшення на 28% (cBP=0,72, 95% ДІ: 0,21 до 2,47); • вищий рівень ПР (34% проти 20%); тобто відносне збільшення на 64% (cBP=1,64, 95% ДІ: 0,97 до 2,79); та • нижчі рівні посилення лікарської стійкості (1,9% проти 2,9%); тобто відносне зменшення на 35% (BP=0,65, 95% ДІ: 0,13 до 3,21).

Після нещодавнього оновлення рекомендацій ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ з'явилися нові або повніші доказові дані клінічних випробувань чи операційних досліджень щодо застосування комбінацій лікарських засобів для лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, які Група з розроблення настанов, скликана ВООЗ, ще не оцінювала. До цих схем лікування належать нова 6-місячна схема, що включає бедаквілін, деламанід, лінезолід і клофазимін (дослідження endTB-Q та BEAT-TB у Південній Африці), а також 6-місячні схеми лікування BPaL і BPaLC (повніші дані дослідження TB-PRATECAL та додаткові дані операційних досліджень або програмного впровадження) для лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ із резистентністю до хінолонів.

Доказові дані цих досліджень було передано ВООЗ, і цю Групу з розроблення настанов (ГРН) скликано для оцінювання нових доказових даних щодо лікування та паліативної допомоги пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, щоб забезпечити відображення найновіших варіантів лікування та надання допомоги в політиці ВООЗ.

ГРН оцінила як бажані, і несприятливі ефекти BPaLC як незначні в порівнянні з BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Баланс впливу на здоров'я не на користь ні схеми втручання, ні схеми порівняння; однак, беручи до уваги вищу вартість схеми, більше добову кількість таблеток, меншу прийнятність через знебарвлення шкіри та інші потенційні побічні ефекти, пов'язані з клофазіміном, без помітної чистої користі з погляду впливу на здоров'я, ГРН відхилила схему втручання.

Висновок

У пацієнтів з МЛС/Риф-ТБ зі стійкістю до фторхінолонів або без неї, які або раніше не застосовували бедаквілін і лінезолід, або застосовували протягом менш ніж 1 місяця, пропонується використовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL),а не BPaLC.

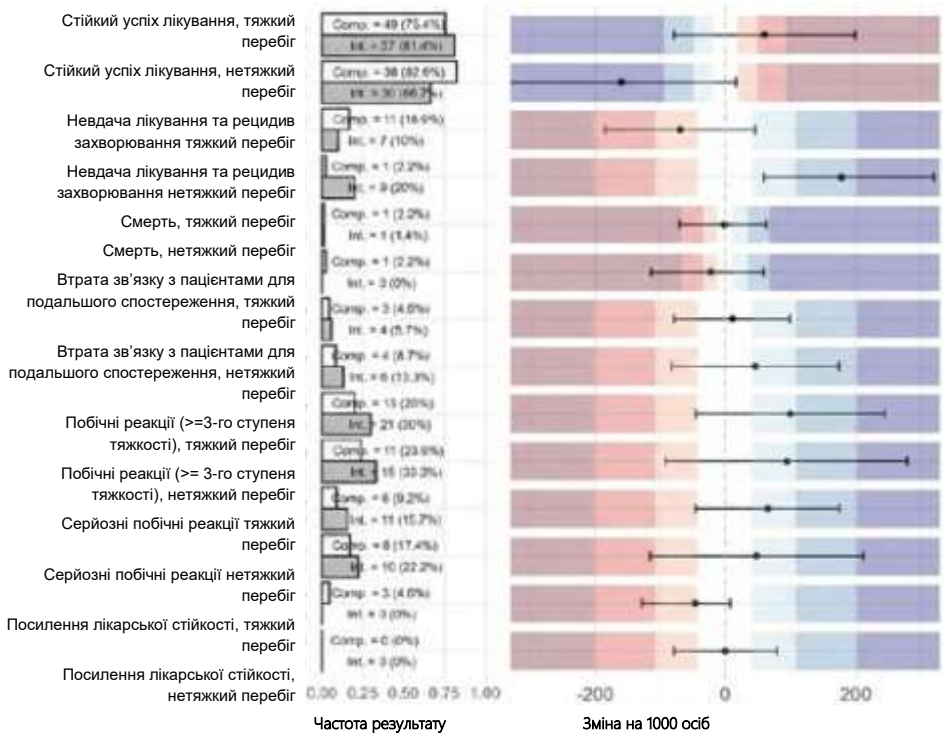
Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Незначні ○ Малі ● Помірна ○ Великий ○ Коливається ○ Невідомо	Групу BPaLC у клінічному випробуванні TB-PRACTECAL, до якої входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, порівнювали з групою BPaL у тому самому клінічному випробуванні, до якої також входили пацієнти з МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ. Первинний аналіз було проведено за 108 тижні після початку лікування. Когорту пацієнтів стратифікували за тяжкістю пре-ШЛС-ТБ, виокремивши пацієнтів із нетяжким і тяжким перебігом захворювання. У пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу, які отримували лікування за схемою BPaLC (*n* = 70), порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за схемою BPaL (*n* = 65), спостерігали: • нижча частота невдач лікування та рецидивів захворювання (10 % проти 16,9 %); PP = на 69 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 416 випадків менше до 211 випадків менше на 1000 осіб); • нижча частота смертей (1,4 % проти 1,5 %); PP = на 1 випадки менше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 222 випадків менше до 267 випадків більше на 1000 осіб); • вища частота ВПС (5,7 % проти 4,6 %); PP = на 11 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від 144 випадків менше до 384 випадків більше на 1000 осіб); • вища частота ПР (30 % проти 20 %); PP = на 100 випадок більше на 1000 осіб; 95 % ДІ: від на 198 менше до на 463 більше на 1000); і • нижчу частоту посилення лікарської стійкості (0 % проти 4,6 %); PP = на 46 випадків менше на 1000 осіб, 95 % ДІ: від на 321 менше до на 205 більше на 1000).	На підставі порогових значень для наведених нижче пріоритетних наслідків ГРН оцінила небажані ефекти для здоров'я від застосування BPaLC порівняно з BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу як помірні, з огляду на сукупний вплив на невдачу лікування та посилення лікарської резистентності. **Смерть** • Незначний ефект: на ≤12 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 12–34 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 34–67 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 67 менше або більше випадків на 1000 осіб

Діаграма порогів прийняття рішень

PICO 6 (усі пацієнти, 108 тижнів), зі стратифікацією за тяжкістю захворювання



Неефективність лікування або рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічні реакції та посилення (набуття) лікарської стійкості

- Незначний ефект: на ≤41 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Малий ефект: на 41–107 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Помірний ефект: на 107–202 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Великий ефект: > на 202 менше або більше випадків на 1000 осіб

Результати	№ учасників (дослідження) Подальше спостереження	Вірогідність доказів (GRADE)	Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик з BPaL	Різниця ризиків для BPaLC
Невдача лікування та рецидив захворювання (тяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⊕◯◯◯ Дуже низька[a,b]	**RR 0,59** (від 0,24 до 1,43)	**Досліджувана популяція**	
				169 на 1000	**на 69 менше на 1000 (від на 129 менше до на 73 більше)**
Смерть (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⊕◯◯◯ Дуже низька[a,b]	**RR 0,93** (від 0,10 до 8,79)	**Досліджувана популяція**	
				15 на 1000	**на 1 менше на 1000 (від на 14 менше до на 120 більше)**

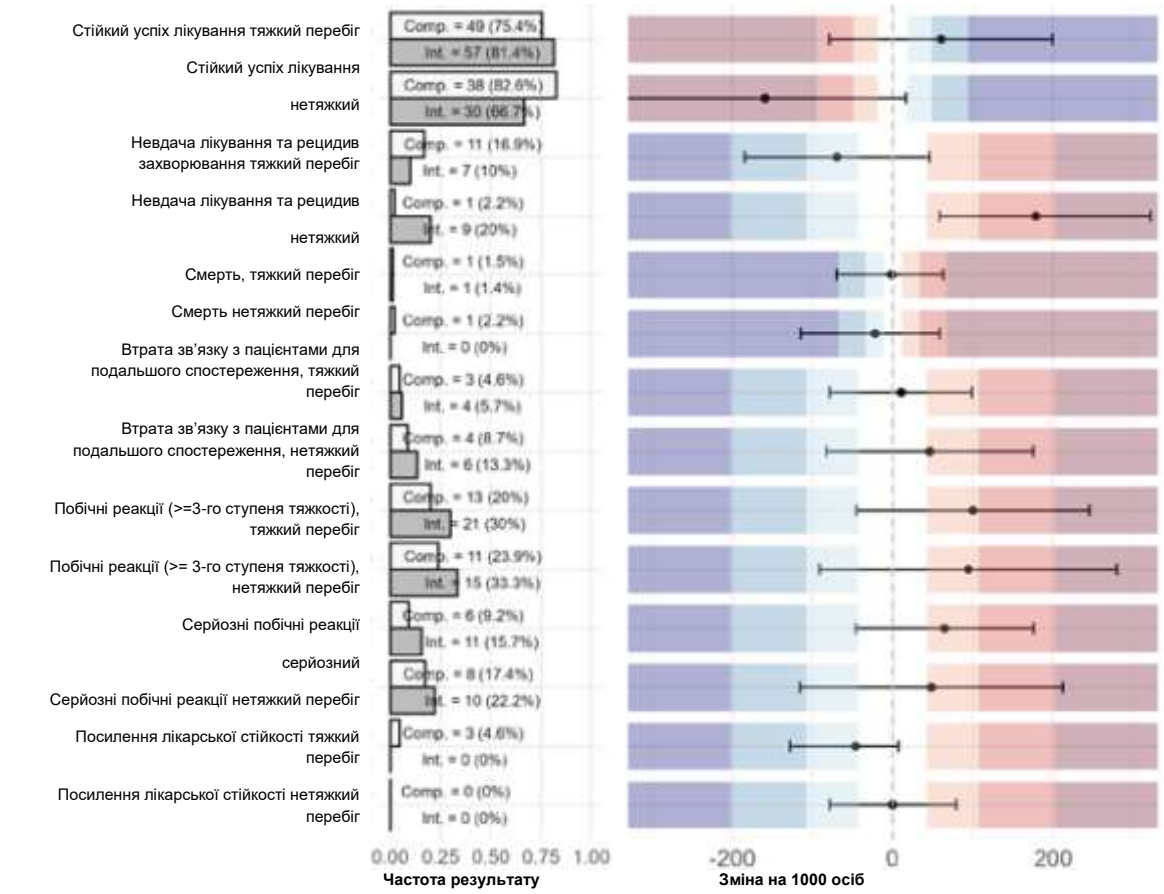
a. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

b. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.

Небажані ефекти

Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі ○ Помірні ● Малі ○ Незначні ○ Коливаються ○ Невідомо	**PICO 6 (усі пацієнти, 108 тижнів), зі стратифікацією за тяжкістю захворювання**	На підставі порогових значень для наведених нижче пріоритетних наслідків ГРН оцінила небажані ефекти для здоров'я від застосування BPaLC порівняно з BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ тяжкого перебігу як незначні. **Неефективність лікування або рецидив, втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження, побічні реакції та посилення (набуття) лікарської стійкості** • Незначний ефект: на ≤41 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Малий ефект: на 41–107 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Помірний ефект: на 107–202 менше чи більше випадків на 1000 осіб • Великий ефект: > на 202 менше або більше випадків на 1000 осіб



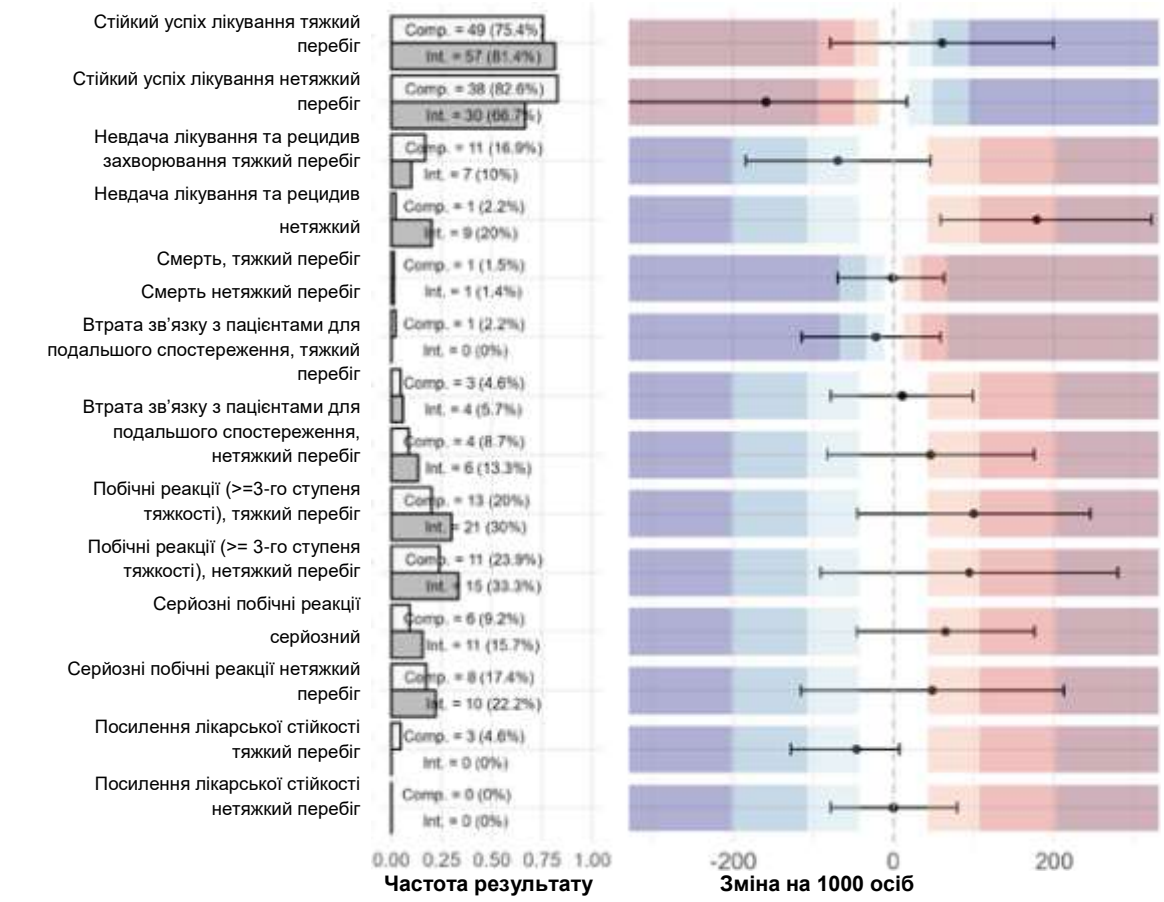
Результати	№ учасників (дослідження) Подальше спостереження	Вірогідність доказів (GRADE)	Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик з BPaL	Різниця ризиків для BPaLC
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⨁◯◯◯ Дуже низька [a,b,c,d]	**RR 1,24** (від 0,32 до 4,81)	**Досліджувана популяція**	
				46 на 1000	**на 11 більше на 1000 (від на 31 менше до на 176 більше)**
Побічні реакції (ступінь 3–4) під час лікування (за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⨁◯◯◯ Дуже низька [a,b,c,d]	**RR 1,50** (від 0,82 до 2,74)	**Досліджувана популяція**	
				200 на 1000	**на 100 більше на 1000 (від на 36 менше до на 348 більше)**
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (тяжкий перебіг захворювання) (спостереження: 24 місяці) при при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⨁◯◯◯ Низька [c,d]	**RR 1,70** (від 0,67 до 4,34)	**Досліджувана популяція**	
				46 на 1000	**на 32 більше на 1000 (від на 15 менше до на 154 більше)**

a. Дисбаланс за виміряними коваріатами (стать, попереднє лікування лікарсько-резистентного ТБ, статус мазка, резистентність до фторхінолонів), імовірно, зумовлений малою кількістю учасників у кожній групі. Хоча скоригований аналіз враховує виміряні чинники змішування, імовірною є також наявність невиміряних чинників змішування.
b. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях.
c. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.
d. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
● Дуже низька ○ Низька ○ Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	**PICO 6 (усі пацієнти, 108 тижнів), зі стратифікацією за тяжкістю захворювання**	Існував ризик систематичної похибки через відсутність засліплення пацієнтів та осіб, які здійснювали догляд, непрямість доказових даних і дуже серйозну неточність, що знижують достовірність доказів щодо кількох наслідків.



Резюме результатів для схеми лікування BPaLC порівняно зі схемою BPaL у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ легень тяжкого перебігу (PICO 6b)							
Результат і період спостереження	**Пацієнти (дослідження), N**	**Відносний ефект (95% ДІ)**	**Абсолютні ефекти (95% ДІ)**			**Вірогідність**	**Що відбувається**
			BPaL	**[a] BPaLC**	**Різниця**		
Невдача лікування та рецидив (лише тяжкий перебіг) (спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	**RR = 0,59** (від 0,24 до 1,43)	169 на 1000	**100 на 1000** (-- до--)[a]	**на 69 менше на 1000** (від на 416 менше до на 211 менше) [a]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Смерть (тяжкий перебіг захворювання) (спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	**RR = 0,93** (від 0,10 до 8,79)	15 на 1000	**14 на 1000** (-- до--)[d]	**на 1 менше на 1000** (від на 222 менше до на 267 більше) [d]	⨁◯◯◯ Дуже низький[b,c]	
Втрата зв'язку з пацієнтами для подальшого спостереження під час лікування (за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (FQ-S та FQ-R)	135 (1 РКВ)	**RR = 1,24** (від 0,32 до 4,81)	46 на 1000	**57 на 1000** (-- до--)[a]	**на 11 більше на 1000** (від на 144 менше до на 384 більше) [a]	⨁◯◯◯ Дуже низький [b,c,e,f]	
Побічні реакції (ступінь 3–4) під час лікування (лише тяжкий перебіг) (спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	**RR = 1,50** (від 0,82 до 2,74)	200 на 1000	**300 на 1000** (-- до--)[a]	**на 100 більше на 1000** (від на 198 менше до на 463 більше) [a]	⨁◯◯◯ Дуже низький [b,c,e,f]	
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (тяжкий перебіг захворювання) (спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	**RR = 1,70** (від 0,67 до 4,34)	46 на 1000	**-- на 1000** (-- до--)[d]	**на 46 менше на 1000** (від на 321 менше до на 205 більше) [d]	⨁⨁◯◯ Низька[b,d]	

ДІ – довірчий інтервал; **RR** – відношення ризиків

a. Проведено коригування з урахуванням вихідної тяжкості захворювання, туберкульозу в анамнезі, індексу маси тіла, віку, ВІЛ-статусу та місця проведення дослідження.
b. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.
c. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.
d. Коригування не проводили через малу кількість подій.
e. Дисбаланс за виміряними коваріатами (стать, попереднє лікування лікарсько-резистентного ТБ, статус мазка, резистентність до фторхінолонів), імовірно, зумовлений малою кількістю учасників у кожній групі. Хоча скоригований аналіз враховує виміряні чинники змішування, імовірною є також наявність невиміряних чинників змішування.
e. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях.

Показники

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність ● Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності	Доказові дані досліджень щодо цього питання не збирали.	Майже немає сумнівів, що визначені наслідки є важливими для людей із ШЛС-ТБ, однак, оскільки пошук доказових даних не проводився, ця оцінка є певною мірою невизначеною.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ

○ Сприяє порівнянню

○ Ймовірно, сприяє порівнянню

○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню

• Ймовірно, сприяє втручанню

○ Сприяє втручанню

○ Коливаються

○ Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Результати	№ учасників (дослідження) Подальше спостереження	Вірогідність доказів (GRADE)	Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)	
				Ризик з BPaL	Різниця ризиків для BPaLC
Невдача лікування та рецидив захворювання (тяжкий перебіг захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b]	**RR 0,59** (від 0,24 до 1,43)	**Досліджувана популяція** **169 на 1000**	**на 69 менше на 1000 (від на 129 менше до на 73 більше)**
Смерть (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b]	**RR 0,93** (від 0,10 до 8,79)	**Досліджувана популяція** **15 на 1000**	**на 1 менше на 1000 (від на 14 менше до на 120 більше)**
Втрата для подальшого спостереження під час лікування (за тяжкого перебігу захворювання) (період спостереження: 24 місяці) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b,c,d]	**RR 1,24** (від 0,32 до 4,81)	**Досліджувана популяція** **46 на 1000**	**на 11 більше на 1000 (від на 31 менше до на 176 більше)**
Побічні реакції (ступінь 3–4) під час лікування (за тяжкого перебігу захворювання) (період подальшого спостереження: 24 місяців) при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⨁◯◯◯ Дуже низька[a,b,c,d]	**RR 1,50** (від 0,82 до 2,74)	**Досліджувана популяція** **200 на 1000**	**на 100 більше на 1000 (від на 36 менше до на 348 більше)**
Посилення резистентності до досліджуваних препаратів (тяжкий перебіг захворювання) (спостереження: 24 місяці) при при МЛС-ТБ (чутливому та резистентному до фторхінолонів)	135 (1 РКВ)	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	**RR 1,70** (від 0,67 до 4,34)	**Досліджувана популяція** **46 на 1000**	**на 32 більше на 1000 (від на 15 менше до на 154 більше)**

a. Одне дослідження. Серйозна непрямість доказових даних. (i) Популяції: Відмінності між популяцією, включеною в дослідження, та популяцією, до якої застосовуватимуться настанови. (ii) Група порівняння: Деякі схеми лікування в групах порівняння є неоптимальними, не відповідають стандарту лікування ВООЗ (на той час або нині) та відрізняються залежно від країни. Знижено на один рівень.

b. Кількість учасників як в основній групі, так і в групі порівняння була невеликою. Дуже мала кількість подій за досліджуваними наслідками, що зумовлює серйозну або дуже серйозну неточність оцінок. Ми знизили оцінку достовірності доказів на два рівні через неточність для деяких наслідків і на один рівень – для інших.

c. Дисбаланс за виміряними коваріатами (стать, попереднє лікування лікарсько-резистентного ТБ, статус мазка, резистентність до фторхінолонів), імовірно, зумовлений малою кількістю учасників у кожній групі. Хоча скоригований аналіз враховує виміряні чинники змішування, імовірною є також наявність невиміряних чинників змішування.

d. Мала кількість подій за деякими наслідками унеможливлює коригування в окремих порівняннях.

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

ГРН оцінила бажані ефекти як помірні, а небажані ефекти схеми BPaLC – як малі порівняно зі схемою BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Було визначено, що співвідношення ефектів свідчить на користь BPaLC, забезпечуючи невелику чисту користь для пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, на користь втручання (BPaLC), хоча достовірність доказів була дуже низькою через непрямість доказових даних і значну неточність. Також, імовірно, не було суттєвої невизначеності чи варіабельності цінностей і вподобань.

Необхідні ресурси

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі витрати ○ Помірні витрати ● Незначні витрати та економія ○ Помірна економія ○ Велика економія ○ Коливається ○ Невідомо		Різниця у витратах незначна, оскільки вартість додаткового лікарського засобу дуже низька.

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька ○ Низька ○ Помірна ● Висока ○ Немає включених досліджень	Хоча пошук доказових даних не проводився, повідомляється, що додаткові витрати на застосування BPaLC становлять: Орієнтовна вартість схем лікування для дорослих за цінами GDF становить близько 278 доларів США для BPaL, 304 доларів США для BPaLM, 365 доларів США для BPaLC, у середньому 475 доларів США для тривалішої схеми лікування (залежно від її тривалості та складу) та від 205 до 1 748 доларів США для 9-місячної схеми лікування.	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ○ Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ● Немає включених досліджень	Посилення лікарської резистентності не враховується в наявному аналізі економічної ефективності. Додаткових доказових даних не виявлено.	**Через невизначеність щодо результатів оцінювання ефективності неможливо зробити логічно обґрунтований висновок.** **Sweeney et al., 2022.** Багатокраїнна модель економічної ефективності. Імовірно, BPaL і BPaLM забезпечували економію коштів і вищу ефективність порівняно зі стандартом лікування в різних умовах. BPaL найчастіше забезпечувала найбільшу економію коштів. **PMC** **James et al., 2024 / PubMed.** Моделювання витрат протягом життя пацієнта показало, що 6-місячна схема лікування BPaLM є економічно ефективною порівняно зі стандартом лікування та забезпечує значне зниження витрат на одного пацієнта за базовим сценарієм. **PubMed** **Національні економічні аналізи та моделювання (приклади)**. Аналізи в Індії та на Філіппінах показали, що BPaL/BPaLM забезпечують економію коштів або є високоефективними з економічного погляду за місцевих припущень. Див. моделювання для Індії (2025 р.) та дослідження на Філіппінах (2024 р.). **Cambridge Core** **PLOS Global Public Health, 2025.** Аналіз впливу резистентності до фторхінолонів на співвідношення витрати / ефективність. Згідно з висновками, BPaLM може бути економічно ефективною в умовах емпіричного призначення лікування та, залежно від поширеності резистентності, може замінити BPaL. **PLOS Journals**

Рівність

Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Менший ○ Ймовірно, менший ● Ймовірно, немає впливу ○ Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливається ○ Невідомо		С широко доступний і не впливатиме на справедливість доступу.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ● Ймовірно, так ○ Так ○ Коливається ○ Невідомо		Обидві схеми лікування є прийнятними, але прийнятність залежить від тяжкості захворювання (та пов'язаних із нею наслідків). За тяжкого перебігу захворювання схема BPaLC була б прийнятнішою за BPaL, а за нетяжкого перебігу – навпаки.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ● Так ○ Коливається ○ Невідомо	Схему лікування BPaLM та її варіанти впроваджено в багатьох умовах програмного лікування. Дані з програмних центрів у Білорусі (n=261) та Узбекистані (n=42), де застосовували BPaLC, а також дані з одного центру в Італії (n=16), де застосовували BPaL, свідчать про те, що результати загалом відповідають результатам, отриманим у клінічних випробуваннях, і підтверджують здійсненність упровадження BPaL/C у повсякденну медичну практику.	Обидві схеми лікування є здійсненними. Доступність клофазиміну (та інших нових лікарських засобів) може дещо ускладнювати впровадження в країнах зі складною регуляторною системою, зокрема в країнах ЄС. Усі лікарські засоби, що входять до складу цих схем лікування, доступні в країнах із високим тягарем ТБ, а доступ до них забезпечується за сприяння Глобального механізму забезпечення лікарськими засобами.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	**Помірний**	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Великі	Помірні	**Малі**	Незначні		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ	**Дуже низька**	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
ЦІННІСТЬ	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	**Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності**	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	**Ймовірно, сприяє втручанню**	Сприяє втручанню	Коливаються	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	Помірні витрати	**Незначні витрати та економія**	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	Дуже низька	Низька	Помірна	**Висока**			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливаються	**Немає включених досліджень**
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	**Ймовірно, немає впливу**	Ймовірно, більший	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	**Ймовірно, так**	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	**Умовна рекомендація за втручання**	Сильна рекомендація за втручання
○	○	○	●	○

Висновки

Рекомендація
Рекомендується застосовувати 6-місячну схему лікування, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду та клофазиміну (BPaLC), а не BPaL, у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ нетяжкого перебігу, які раніше не отримували бедаквілін і лінезолід або отримували їх протягом менш ніж 1 місяця (*умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)*
Примітки
Для вибору схеми лікування тяжкий пре-ШЛС-ТБ легень визначають за наявністю порожнин розпаду на рентгенограмі органів грудної клітки та високого бактеріального навантаження, про яке свідчить позитивний результат мікроскопії мазка мокротиння з градацією 1+ або вище, або результат 2+ чи вище (або еквівалентний результат молекулярного тесту, рекомендованого ВООЗ), навіть за відсутності порожнин розпаду. У цьому контексті нетяжким вважають пре-ШЛС-ТБ легень, який не відповідає наведеним вище критеріям тяжкого перебігу.

Обґрунтування
ГРН оцінила бажані ефекти як помірні, а небажані ефекти схеми BPaLC – як малі порівняно зі схемою BPaL. Рівень достовірності доказів було оцінено як дуже низький. Було визначено, що співвідношення ефектів свідчить на користь BPaLC, забезпечуючи невелику чисту користь для пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, на користь втручання (BPaLC), хоча достовірність доказів була дуже низькою через непрямість доказових даних і значну неточність. Також, імовірно, не було суттєвої невизначеності чи варіабельності цінностей і вподобань. Різниця у витратах є незначною. Обидві схеми лікування не відрізняються за прийнятністю (за винятком пацієнтів, які вважатимуть схему, що відповідає тяжкості їхнього захворювання, більш прийнятною), і обидві є здійсненними.

Міркування щодо підгруп
Група експертів визначила підгрупи людей, на яких ця рекомендація може впливати інакше, ніж на більшість пацієнтів; до цих підгруп належать люди, які живуть із ВІЛ, діти, вагітні жінки, жінки, які годують грудьми, та пацієнти з поширеним туберкульозним ураженням. Було розглянуто нещодавню нову рекомендацію щодо застосування бедаквіліну в дітей з МЛС/Риф-ТБ у віці до 6 років *(29)*. ГРН відзначила особливі міркування щодо підгруп, наведені нижче.
Люди, які живуть з ВІЛ
Не виявлено жодних обмежень щодо застосування цього втручання серед людей, які живуть із ВІЛ.
Діти та підлітки
Доказові дані клінічних випробувань охоплювали учасників віком ≥14 років.
Вагітні та жінки, які годують грудьми
Не виявлено жодних обмежень щодо застосування препарату деламанід. Застосування препарату претоманід обмежене через недостатність даних щодо безпеки в цій популяції
Поширений ТБ (відповідно до визначення, використаного в дослідженні endTB-Q).
Пацієнти з ЛС-ТБ і розповсюдженим процесом мають більші труднощі в лікуванні за будь-якою схемою і перебувають у групі підвищеного ризику несприятливих результатів та підсилення стійкості до препаратів. Цей ризик ще більше зростає у пацієнтів, інфікованих збудниками з поширеними профілями стійкості, особливо з додатковою стійкістю до фторхінолонів. Такі пацієнти можуть мати дещо гірші результати, ніж ті, хто не має pre-XDR, і можуть розвинути стійкість до компонентів схеми. У дослідженні BEAT-TB серед пацієнтів з пре-ШЛС-ТБ результати також виявилися гіршими, ніж у пацієнтів з чутливістю до фторхінолонів. Зменшення частки пацієнтів з успішним результатом лікування було чисельно більшим у групі BDLLfxC, ніж у контрольній групі (14,3% проти 3,3%); однак ця різниця була в межах статистичної невизначеності, , і ГРН вирішила, що це не повинно вплинути на рекомендацію або зауваження. Частота набуття стійкості до бедаквіліну була подібною між двома групами (11% у групі BDLLfxC та 9,1% у контрольній групі). Дані з дослідження BEAT-TB недостатні для формулювання остаточних висновків щодо цього підгрупового аналізу через невелику вибірку та статистичну невизначеність. Попри це, клініцисти повинні залишатися пильними й ретельно моніторити відповідь на лікування в цієї групи пацієнтів і оперативно вживати необхідних заходів (подовження курсу або зміна схеми).
Коінфекція вірусом гепатиту С
Попередня рекомендація ВООЗ, що ґрунтується на експертних даних, стосується пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ та коінфекцією вірусом гепатиту С (ВГС). ВООЗ пропонує одночасно призначати лікування HCV і ТБ, а не відкладати лікування ВГС до завершення терапії МЛС/Риф-ТБ *(умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)*.

Недостатнє харчування та недостатня маса тіла

У клінічні випробування було включено пацієнтів із тяжким недостатнім харчуванням, зокрема з індексом маси тіла (ІМТ) нижче 15. Не виявлено жодних обмежень щодо застосування схеми лікування в окремих підгрупах залежно від нутритивного статусу. (До клінічних випробувань не включали учасників із надмірною масою тіла)

Інші причини імуносупресії

Для пацієнтів з імуносупресією, зумовленою причинами, не пов'язаними з ВІЛ, умовну рекомендацію слід тлумачити обережно, беручи до уваги основне захворювання та клінічний контекст.

Рекомендації щодо впровадження

Лікарські форми для дітей

Необхідно забезпечити наявність відповідних лікарських форм для дітей.

Перехід між схемами лікування

Необхідно розробити чіткі програмні настанови для забезпечення переходу між схемами лікування за наявності клінічних показань.

Тестування медикаментозної чутливості

Наполегливо рекомендується проводити тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів у людей із МЛС/Риф-ТБ. Хоча проведення ТМЧ не повинно затримувати початок лікування за схемою BDLLfxC, його результати мають враховуватися під час ухвалення рішень щодо збереження левофлоксацину або клофазиміну у схемі лікування.

Дозування лінезоліду

Необхідні чіткі настанови та клінічна експертиза для забезпечення належного дозування лінезоліду; може виникнути потреба в коригуванні дози.

Оцінка ТБ

Необхідно забезпечити доступність рентгенографії органів грудної клітки (РГ ОГК) для оцінювання захворювання та його тяжкості.

Посилення потенціалу

Необхідно проводити навчання медичних працівників для забезпечення стандартизованого оцінювання тяжкості захворювання.

Взаємодія лікарських засобів

Потенційні лікарські взаємодії необхідно систематично оцінювати та контролювати.

Постачання лікарських засобів

Необхідно забезпечити надійне всіх компонентів схеми лікування, зокрема створення достатніх резервних запасів, щоб запобігти дефіциту лікарських засобів і перериванню лікування.

Оцінювання тяжкості захворювання

До настанов із впровадження необхідно включити стандартизоване визначення тяжкості захворювання та підходи до її оцінювання.

Моніторинг безпеки

Необхідно створити системи для рутинного моніторингу небажаних явищ та управління ними.

Додаткові аспекти

Для схем лікування на основі деламаніду слід розглянути можливість оцінювання рівня альбуміну в сироватці крові.

Пацієнт-орієнтований підхід

Необхідно докладати зусиль для забезпечення підтримки пацієнта, щоб забезпечити повну прихильність до лікування.
Необхідно забезпечити доступ до послуг у сфері психічного здоров'я та психосоціальної підтримки.
Також слід розглянути питання страхового покриття та механізмів фінансування.

Моніторинг та оцінювання
Необхідно створити системи для моніторингу рецидивів захворювання та появи медикаментозної резистентності, особливо у випадках невдачі лікування або рецидиву.
Необхідно забезпечити рутинний моніторинг небажаних явищ та управління ними.
У пацієнтів, які отримують схеми лікування, що містять BDLLC, необхідно регулярно контролювати інтервал QTc.

Пріоритети досліджень
ГРН обговорила та визначила такі пріоритети досліджень щодо цієї рекомендації.
Втручання, популяції та співвідношення бажаних і небажаних наслідків для здоров'я:
Потрібно подальше дослідження для уточнення визначень тяжкості захворювання та моделі оцінювання ризику (RAM).
Пріоритетом є проведення прямих порівняльних клінічних випробувань схем BDLC та BPaLC у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, зокрема для оцінювання оптимальної тривалості лікування в цій підгрупі. Необхідні додаткові доказові дані щодо застосування схем лікування у дітей, зокрема щодо безпеки та дозування претоманіду (Pa) у дітей віком до 14 років. Необхідно отримати більше програмних даних і даних із реальної клінічної практики, зокрема щодо результатів лікування в ключових підгрупах населення, таких як люди з недостатнім харчуванням. У дослідженнях слід оцінювати біомаркери для індивідуалізації тривалості лікування незалежно від профілю лікарської резистентності чи схеми лікування. Оцінювання ефективності та безпеки застосування нижчих доз лінезоліду. Визначення предикторів рецидиву захворювання. Необхідні масштабніші клінічні випробування та програмні дані щодо схем лікування BPAL і BPALC.
Дослідження, присвячені оцінюванню завершення лікування, потреб у підтримці прихильності до лікування та результатів щодо якості життя.
Показники: Необхідні додаткові дослідження для отримання доказових даних із вищою достовірністю щодо показників пацієнтів стосовно результатів, які становлять інтерес.
Рівність: Оцінювання справедливості буде більш обґрунтованим завдяки дослідженням, які враховують як прямі, так і непрямі витрати пацієнтів, що дасть змогу краще зрозуміти фінансовий тягар лікування, а також завдяки оцінюванню справедливості доступу до нових схем лікування ТБ для різних груп населення.
Ресурси: Дані про ефективність, отримані в результаті прямих порівнянь схем лікування, матимуть вирішальне значення для проведення аналізів економічної ефективності та розширених аналізів економічної ефективності, зокрема для оцінювання потенціалу зменшення катастрофічних витрат для пацієнтів та їхніх домогосподарств.
Прийнятність: Необхідні дослідження, що оцінюють прийнятність нових схем лікування ТБ як серед пацієнтів, так і серед надавачів медичної допомоги, а також вивчають причини затримок із переходом на ці схеми та їх упровадженням попри рекомендації, викладені в настановах.
Здійсненність: До ключових проблем, пов'язаних зі здійсненністю, належать перешкоди у сфері закупівель і ланцюгів постачання, отримання регуляторних дозволів, а також обмежені можливості діагностики та моніторингу.

Профіль доказових даних для питання PICO 7

Заходи паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер у доповнення до ефективного лікування порівняно з ефективним лікуванням без таких заходів у пацієнтів із легеневим ТБ із рифампіцинорезистентністю/мультирезистентністю (PICO 7)

Список літератури:											
Оцінка вірогідності							Частота подій у дослідженні (%)		Огляд результатів		
Учасники (дослідження) Подальше спостереження	Ризик системної похибки	Неузгодженість	Непрямість	Неточність	Публікаційне упередження	Загальний рівень достовірності доказів	За ефективного лікування без таких заходів	Заходи паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер у доповнення до ефективного лікування	Відносний ефект (95% ДІ)	Очікувані абсолютні ефекти: Ризик за ефективного лікування без таких заходів	Очікувані абсолютні ефекти: Різниця ризиків за застосування заходів паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер у доповнення до ефективного лікування
Паліативна допомога (подальше спостереження: 4 місяці; оцінювання за Африканською шкалою результатів паліативної допомоги)											
154 (1 РКВ)	не серйозна[a]	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[a,b]	78	76			SMD **на 0,61 стандартного відхилення вище** (на 0,35–0,86 стандартного відхилення вище)
Якість життя (загальний показник) (подальше спостереження: 4 місяці; оцінювання за опитувальником WHOQOL-BREF)											
154 (1 РКВ)	не серйозна[c]	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низька[b,c]	78	76			SMD **на 0,79 стандартного відхилення вище** (на 0,44–1,14 стандартного відхилення вище)
Психологічне благополуччя (нижчі бали свідчать про менший рівень психологічного дистресу) (подальше спостереження: 4 місяці; оцінювання за GHQ-12)											
154 (1 РКВ)	не серйозна[a]	не серйозна	не серйозна	Серйозна[d]	немає	⨁◯⨁◯ Помірна[a,d]	78	76			SMD **на 0,49 стандартного відхилення нижче** (на 0,68–0,3 стандартного відхилення нижче)
Дотримання режиму приймання протитуберкульозних препаратів (подальше спостереження: 4 місяці; оцінювання за кількістю пацієнтів, які не пропустили жодного приймання препарату протягом останніх 30 днів)											
135 (1 РКВ)	не серйозна[a]	не серйозна	не серйозна	Серйозна[e]	немає	⨁◯⨁◯ Помірна[a,e]	38/68 (55,9%)	62/67 (92,5%)	**КР 10,77** (від 3,99 до 35,10)	38/68 (55,9%)	**на 373 більше на 1000** (від на 276 більше до на 419 більше)

Список літератури:										
Оцінка вірогідності							Огляд результатів			
Якість життя – фізичний домен (подальше спостереження: 4 місяці; оцінювання за інструментом WHOQOL-BREF; шкала від 7 до 35)										
154 (1 РКВ)	не серйозна[c]	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна[f]	немає	⨁⨁◯◯ Низький[c,f]	78	76		SMD **на 0,45 стандартного відхилення вище** (на 0,15–0,76 стандартного відхилення вище)
Якість життя – психологічний домен (подальше спостереження: 4 місяці; оцінювання за інструментом WHOQOL-BREF; шкала від 6 до 30)										
154 (1 РКВ)	не серйозна[c]	не серйозна	не серйозна	серйозна[g]	немає	◯◯◯◯ Помірна[c,g]	78	76		SMD **на 1,01 стандартного відхилення вище** (на 0,7–1,32 стандартного відхилення вище)
Якість життя – Соціальний домен (подальше спостереження: 4 місяці; оцінювання за інструментом WHOQOL-BREF; шкала від 3 до 15)										
154 (1 РКВ)	не серйозна[c]	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низька[b,c]	78	76		SMD **на 0,84 стандартного відхилення вище** (на 0,49–1,19 стандартного відхилення вище)
Якість життя – Екологічний домен (подальше спостереження: 4 місяці; оцінювання за інструментом WHOQOL-BREF; шкала від 8 до 40)										
154 (1 РКВ)	не серйозна[c]	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна[b]	немає	⨁⨁◯◯ Низька[b,c]	78	76		SMD **на 0,6 стандартного відхилення вище** (на 0,21–0,99 стандартного відхилення вище)
Вживання алкоголю (подальше спостереження: 4 місяці; оцінювання за Частка пацієнтів, які вживали алкоголь протягом останнього місяця										
135 (1 РКВ)	не серйозна[a]	не серйозна	не серйозна	серйозна[h]	немає	◯◯◯◯ Помірна[a,h]	27/68 (39,7%)	10/67 (14,9%)	**КР 0,21** (від 0,08 до 0,51)	27/68 (39,7%)	**на 276 менше на 1000** (від на 347 менше до на 146 менше)

ДІ: довірчий інтервал; **ВШ:** відношення шансів; **SMD:** стандартизована різниця середніх

Пояснення

a. Низький ризик систематичної похибки: дослідники не знали розміру кожного блоку, щоб зменшити ймовірність передбачення розподілу учасників за групами; особи, які збирали дані, та статистик не знали про розподіл за групами. Однак учасники самостійно повідомляли про результат, що могло спричинити інформаційну похибку.
b. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість учасників – менше ніж 400); 2. за довірчим інтервалом він перетинає пороги помірного та великого ефекту.
c. Низький ризик систематичної похибки: дослідники не знали розміру кожного блоку, щоб зменшити ймовірність передбачення розподілу учасників за групами; особи, які збирали дані, та статистик не знали про розподіл за групами.
d. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість учасників – менше ніж 400); довірчий інтервал перетнув один поріг (помірного ефекту).
e. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість подій – менше ніж 300); довірчий інтервал не перетинає поріг прийняття рішень.
f. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість учасників – менше ніж 400); довірчий інтервал перетнув два пороги (малого та помірного ефекту).
g. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість учасників – менше ніж 400); довірчий інтервал перетнув один поріг (великого ефекту).
h. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість подій – менше ніж 300); довірчий інтервал перетнув поріг малого ефекту.

PICO 7. Перехід від доказів до рішення

Запитання

Чи слід застосовувати заходи паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер у доповнення до ефективного лікування порівняно з ефективним лікуванням без таких заходів у пацієнтів із легеневим ТБ із рифампіцинорезистентністю/мультирезистентністю (PICO 7)?

ПОПУЛЯЦІЯ:	пацієнти з легеневим ТБ із рифампіцинорезистентністю/мультирезистентністю (PICO 7)
ВТРУЧАННЯ:	заходи паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер у доповнення до ефективного лікування
ПОРІВНЯННЯ:	ефективне лікування без таких заходів
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ:	паліативна допомога; якість життя (загальний показник); психологічне благополуччя (нижчі бали свідчать про менший рівень психологічного дистресу); дотримання режиму приймання протитуберкульозних препаратів; якість життя – фізичний домен; якість життя – психологічний домен; якість життя – соціальний домен; якість життя – екологічний домен; вживання алкоголю.
УМОВИ:	Амбулаторні
ПЕРСПЕКТИВА:	Популяція
ПЕРЕДУМОВА:	
КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ:	Програма GTB ВООЗ застосовувала політику ВООЗ щодо декларування та управління конфліктами інтересів, і Наведені нижче члени ГРН брали участь в ухваленні рішень щодо цієї рекомендації: Ashna Ashesh (Цільова група ВООЗ із залучення громадянського суспільства до боротьби з туберкульозом; організація Survivors Against TB, Індія), Erlina Burhan (лікарня Persahabatan, Джакарта; медичний факультет Університету Індонезії), Muhwa Chakaya (Національна програма боротьби з туберкульозом Кенії), Gerry Davies (Ліверпульський університет, Велика Британія), Fernanda Dockhorn Costa Johansen (референс-центр Міністерства охорони здоров'я Бразилії з питань МЛС-ТБ), Kelly Dooley (Медичний центр Університету Вандербільта, США), Sobia Faisal (Greenstar Social Marketing, Пакистан), Elmira Gurbanova (пульмонологічна клініка Тартуського університету, Естонія), Eric Krakauer (Гарвардська медична школа, США), Christoph Lange (Дослідницький центр Борстель, Німеччина), Yuhong Liu (Пекінська грудна лікарня, Китай), Andrey Maryandyshev (підрозділ фтизіопульмонології Північного державного медичного університету, Архангельськ, Російська Федерація), Graeme Meintjes (Кейптаунський університет, Південна Африка), Mahshid Nasehi (Національна програма боротьби з туберкульозом Ісламської Республіки Іран), Mamel Quelapio (незалежний консультант, Філіппіни), Moorine Sekkade (Національна програма боротьби з туберкульозом Уганди), Urvashi Singh (Національна програма боротьби з туберкульозом Міністерства охорони здоров'я Індії), Wei Sha (Шанхайська пульмонологічна лікарня, Китай), Shaheed Vally Omar (Наднаціональна референс-лабораторія з туберкульозу Південної Африки), Luan Vo (Friends for International Tuberculosis Relief, В'єтнам). Жоден член ГРН не мав суттєвих конфліктів інтересів, які б унеможливлювали його участь.

Оцінка

Проблема

Чи є проблема пріоритетною?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ○ Ймовірно, так ● Так ○ Коливається ○ Невідомо	Туберкульоз (ТБ) залишається глобальною загрозою для охорони здоров'я і є однією з основних інфекційних причин смерті в світі. У 2024 році, за оцінками, 10,7 мільйона людей захворіли на ТБ, і 1,23 мільйона померли від цієї хвороби. За оцінками, у 2024 році буде діагностовано близько 390 000 нових пацієнтів із туберкульозом, стійким до рифампіцину або з множинною лікарською стійкістю (МЛС/РИФ-ТБ). Хоча всі ці відповідали критеріям для отримання схеми лікування ТБ другого ряду, тільки 165 650 випадків початку лікування було зареєстровано країнами того ж року. Останніми роками досягнуто значного прогресу завдяки впровадженню вдосконалених методів діагностики та ефективніших лікарських засобів, що дало змогу раніше виявляти захворювання та підвищити частоту успішного лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у багатьох національних програмах; серед пацієнтів, включених до програм лікування у 2022 році, показник успішності лікування становив 71 %. Останні настанови, засновані на доказових даних, щодо лікування та ведення пацієнтів із туберкульозом (ТБ) і лікарсько-резистентним ТБ, зокрема МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ, були опубліковані ВООЗ у квітні 2025 року – «Консолідовані настанови ВООЗ щодо туберкульозу. Модуль 4. Лікування та допомога». Глобальна програма ВООЗ з боротьби з туберкульозом об'єднала всі рекомендації щодо лікування лікарсько-резистентного ТБ, ТБ із лікарською чутливістю, а також догляду та підтримки пацієнтів із ТБ у трьох окремих розділах консолідованих настанов. Паліативна допомога – це запобігання стражданням людей, уражених ТБ, і їхнє полегшення під час, після лікування та наприкінці життя. Багато пацієнтів із ТБ й більшість із ЛС-ТБ страждають у різні способи: від фізичних симптомів, як-от біль або задишка, психологічних симптомів, як-от тривога або депресія, і від соціальних проблем, як-от дискримінація або безпритульність. Це страждання може бути пов'язано з хворобою, її лікуванням, фізичними або психологічними супутніми захворюваннями, як-от ВІЛ/СНІД, діабет або психічні захворювання / розлади, пов'язані зі вживанням наркотичних речовин, стигмою та дискримінацією або крайньою бідністю. Люди продовжують помирати як від ЛС-ТБ, так і від ЛЧ-ТБ, а члени їхніх сімей можуть страждати від стресу, пов'язаного з доглядом, фінансовими проблемами, подальшою стигмою й горем. РКД було проведено в Уганді, щоб перевірити, чи покращують заходи паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер результати, про які повідомляють самі пацієнти з мультирезистентним туберкульозом, порівняно зі звичайною медичною допомогою. Загалом до дослідження залучили 154 учасників, яких випадковим чином розподілили до групи втручання (76 осіб) або контрольної групи (78 осіб). Учасники інтервенційної групи отримували під керівництвом медичних сестер комплексне оцінювання з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта відповідно до визначення паліативної допомоги ВООЗ, планування догляду та підтримку в межах паліативної допомоги, що надавалися у стаціонарних відділеннях або вдома. Дослідницька група надала ВООЗ дані дослідження та представила їх ГРН для розгляду на засіданні в листопаді 2025 року. Доказові дані цього дослідження було передано ВООЗ, і цю Групу з розроблення настанов (ГРН) скликано для оцінювання нових доказових даних щодо лікування та паліативної допомоги пацієнтам із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ, щоб забезпечити відображення найновіших варіантів лікування та надання допомоги в політиці ВООЗ.	

Бажані ефекти

Наскільки значними є бажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ

- ○ Незначні
- ○ Малі
- • Помірні
- ○ Великі
- ○ Коливаються
- ○ Невідомо

ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ

Результати	Очікувані абсолютні ефекти* (95% ДІ)		Віднос-ний ефект (95% ДІ)	№ учасників (дослідження)	Вірогідність доказів (GRADE)	Коментарі
	Ризик за ефективного лікування без таких заходів	Ризик за застосування заходів паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер у доповнення до ефективного лікування				
Паліативна допомога оцінювання за Африканською шкалою результатів паліативної допомоги подальше спостереження: 4 місяці	Середнє значення показника паліативної допомоги становило **0** SD.	SMD **на 0,61 стандартного відхилення вище** (на 0,35–0,86 стандартного відхилення вище)	-	154 (1 РКВ)	еeoo Низький[a,b]	КРИТИЧНА
Якість життя (загальний показник) (QoL) оцінювання за WHO-QOL BREF подальше спостереження: 4 місяці	Середнє значення загального показника якості життя становило **0** SD	SMD **на 0,79 стандартного відхилення вище** (на 0,44–1,14 стандартного відхилення вище)	-	154 (1 РКВ)	ФФОО Низька[b,d]	КРИТИЧНА
Психологічне благополуччя (нижчі бали свідчать про менший рівень психологічного дистресу) оцінювання за GHQ-12 подальше спостереження: 4 місяці	Середнє значення показника психологічного благополуччя (нижчі бали свідчать про краще психологічне благополуччя) становило **0** SD	SMD **на 0,49 стандартного відхилення нижче** (на 0,68–0,3 стандартного відхилення нижче)	-	154 (1 РКВ)	ФФФО Помірний[a,d]	КРИТИЧНА
Дотримання режиму приймання протитуберкульозних препаратів оцінювання за кількістю пацієнтів, які не пропустили жодного приймання препарату протягом останніх 30 днів подальше спостереження: 4 місяці	**Досліджувана популяція**		**КР 10,77** (від 3,99 до 35,10)	135 (1 РКВ)	ФФФО Помірний[a,e]	КРИТИЧНА
	559 на 1000	**932 на 1000 (від 835 до 978)**				
Вживання алкоголю оцінювання за Частка пацієнтів, які вживали алкоголь протягом останнього місяця подальше спостереження: 4 місяці	**Досліджувана популяція**		**КР 0,21** (від 0,08 до 0,51)	135 (1 РКВ)	ФФФО Помірний[a,f]	ВАЖЛИВО

a. Низький ризик систематичної похибки: дослідники не знали розміру кожного блоку, щоб зменшити ймовірність передбачення розподілу учасників за групами; особи, які збирали дані, та статистик не знали про розподіл за групами. Однак учасники самостійно повідомляли про результат, що могло спричинити інформаційну похибку.
b. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість учасників – менше ніж 400); 2. за довірчим інтервалом він перетинає пороги помірного та великого ефекту.
c. Низький ризик систематичної похибки: дослідники не знали розміру кожного блоку, щоб зменшити ймовірність передбачення розподілу учасників за групами; особи, які збирали дані, та статистик не знали про розподіл за групами.
d. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість учасників – менше ніж 400); довірчий інтервал перетнув один поріг (помірного ефекту).

ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ

На підставі порогових значень для наведених нижче пріоритетних наслідків і з огляду на те, що цільовим рівнем ефекту для оцінювання достовірності доказів був помірний ефект, ГРН оцінила бажані ефекти як помірні.

Безперервні показники: паліативна допомога, якість життя та психологічне благополуччя

- Незначний ефект або відсутність важливого ефекту: < 0,2 ССВ
- Малий ефект: 0,2–0,49 ССВ
- Помірний ефект: 0,5 ССВ – 0,79 ССВ
- Великий ефект: **> 0,8 ССВ**

Дотримання режиму приймання протитуберкульозних препаратів

- Незначний ефект або відсутність важливого ефекту: на < 58 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Малий ефект: на 58–143 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Помірний ефект: на 144–269 менше чи більше випадків на 1000 осіб
- Великий ефект: ≥ на 270 менше або більше випадків на 1000 осіб

Ці порогові значення було визначено на основі оцінок групи експертів і оцінки корисності 0,75 для дотримання режиму приймання протитуберкульозних препаратів. Група експертів досягла консенсусу щодо цього порогового значення.

Якби цільовим рівнем ефекту для оцінювання достовірності доказів був малий ефект, достовірність доказів була б ще вищою.

e. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість подій – менше ніж 300); довірчий інтервал не перетинає поріг прийняття рішень.
e. Оптимального обсягу інформації не досягнуто (загальна кількість подій – менше ніж 300); довірчий інтервал перетнув поріг малого ефекту.

Результати	За ефективного лікування без таких заходів	За застосування заходів паліативної допомоги під керівництвом медичних сестер у доповнення до ефективного лікування	Різниця	Відносний ефект (95% ДІ)
Паліативна допомога оцінювання за Африканською шкалою результатів паліативної допомоги подальше спостереження: 4 місяці	Середнє значення показника паліативної допомоги становило **0** SD.	Середнє значення показника паліативної допомоги в інтервенційній групі було на 0,61 стандартного відхилення (SD) вищим (на 0,35–0,86 стандартного відхилення вищим).	SMD **на 0,61 стандартного відхилення вище** (на 0,35–0,86 стандартного відхилення вище). Помірний ефект	-
Якість життя (загальний показник), оцінена за допомогою опитувальника WHOQOL-BREF; подальше спостереження: 4 місяці	Середнє значення загального показника якості життя становило **0** SD	Середнє значення загального показника якості життя в інтервенційній групі було на 0,79 стандартного відхилення (SD) вищим (на 0,44–1,14 стандартного відхилення вищим).	SMD **на 0,79 стандартного відхилення вище** (на 0,44–1,14 стандартного відхилення вище). Помірний ефект	-
Психологічне благополуччя (нижчі бали свідчать про менший рівень психологічного дистресу), оцінене за допомогою опитувальника GHQ-12; подальше спостереження: 4 місяці	Середнє значення показника психологічного благополуччя (нижчі бали свідчать про менший рівень психологічного дистресу) становило **0** SD	Середнє значення показника психологічного благополуччя (нижчі бали свідчать про менший рівень психологічного дистресу) в інтервенційній групі було на 0,49 стандартного відхилення (SD) нижчим (на 0,68–0,30 стандартного відхилення нижчим).	SMD **на 0,49 стандартного відхилення нижче** (на 0,68–0,30 стандартного відхилення нижче). Малий ефект	-
Дотримання режиму приймання протитуберкульозних препаратів, оцінене за кількістю пацієнтів, які не пропустили жодного приймання препарату протягом останніх 30 днів подальше спостереження: 4 місяці	559 на 1000	**932 на 1000** (від 835 до 978)	**на 373 більше на 1000** (на 276–419 більше). Великий ефект	**КР 10,77** (від 3,99 до 35,10)

Небажані ефекти
Наскільки значними є небажані очікувані ефекти?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі ○ Помірні ○ Малі • Незначні ○ Коливаються ○ Невідомо	За наявними доказовими даними небажаних ефектів для здоров'я не виявлено.	Однак ГРН зазначила, що надання паліативної допомоги вдома могло супроводжуватися стигматизацією через занепокоєння щодо конфіденційності та приватності. Також можуть існувати культурні відмінності в підходах до надання паліативної допомоги та її отримання.

Вірогідність доказів

Яка загальна вірогідність доказів ефектів?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Дуже низька ○ Низька ● Помірна ○ Висока ○ Немає включених досліджень	Загальна достовірність доказів щодо помірної користі була низькою, а отже, низькою була й достовірність доказів щодо загального ефекту через дуже значну неточність оцінок (перетнуто кілька порогів). Якщо цільовим рівнем ефекту для оцінювання достовірності доказів щодо бажаних ефектів є малий ефект, то загальна достовірність доказів щодо невеликої користі є помірною, а отже, чиста користь є невеликою через значну неточність оцінок (не перетнуто жодного порога для основних наслідків, однак необхідного обсягу інформації для огляду не досягнуто).	Група експертів зазначила, що медичні сестри в країні, де проводилося випробування, попередньо пройшли навчання з надання паліативної допомоги. Водночас група погодилася, що це не має бути підставою для зниження оцінки достовірності доказів через непрямість доказових даних. Натомість питання про те, хто може надавати паліативну допомогу, слід висвітлити шляхом уточнення, хто саме може надавати таку допомогу або яка підготовка для цього необхідна.

Показники

Чи важлива невірогідність або варіабельність у тому, наскільки люди цінують основні результати?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Важлива невірогідність чи варіабельність ○ Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність ● Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності ○ Немає важливої невірогідності чи варіабельності	Доказові дані досліджень щодо цього питання не збирали.	Майже немає сумнівів, що визначені наслідки є важливими для людей із ШЛС-ТБ, однак, оскільки пошук доказових даних не проводився, ця оцінка є певною мірою невизначеною.

Баланс ефектів

Чи сприяє співвідношення бажаних та небажаних ефектів втручанню чи порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ○ Ймовірно, сприяє втручанню ● Сприяє втручанню ○ Коливаються ○ Невідомо	Помірна достовірність доказів щодо невеликої чистої користі, низька достовірність доказів щодо помірної чистої користі та, імовірно, відсутність суттєвої невизначеності щодо цінностей і вподобань.	Було визначено, що співвідношення ефектів свідчить на користь втручання.

Необхідні ресурси

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Великі витрати ● Помірні витрати ○ Незначні витрати та економія ○ Помірна економія ○ Велика економія ○ Коливається ○ Невідомо	Доказові дані із систематичних оглядів відсутні. У двох дослідженнях наведено дані щодо витрат. **Buyinza та співавт. (2025)** надали таку інформацію щодо витрат: У межах клінічного випробування витрати становили: • Щоденні транспортні витрати медичної сестри – 6 дол. США × 5 днів × 4 тижні = 120 дол. США • Щоденна професійна надбавка – 16 дол. США × 5 днів × 4 тижні = 320 дол. США • Одноразова щомісячна виплата на оплату ефірного часу – 10 дол. США. Загалом – 330 дол. США. • Повна місячна заробітна плата медичної сестри Hospice Africa Uganda, включно з податками, становить приблизно 685 дол. США. • Економія коштів становить 5–20 % (наприклад, завдяки вибору місця надання допомоги та скороченню обсягу лікування, яке приносить користь). **Gwyther та співавт. (2025**; *стаття готується до публікації*) навели дані щодо витрат на основний пакет паліативної допомоги (EPPC) у країні з низьким рівнем доходу (Руанда), країні з рівнем доходу нижче середнього (В'єтнам) і країні з рівнем доходу вище середнього (Мексика). Загальні витрати на EPPC становили: у країні з низьким рівнем доходу (LIC) – 219 дол. США; у країні з рівнем доходу нижче середнього (LMIC) – 119 дол. США; у країні з рівнем доходу вище середнього (UMIC) – 796 дол. США.	Для забезпечення доступності паліативної допомоги всім пацієнтам необхідно буде передбачити комплексний пакет допомоги.

Вартість компонентів медичної допомоги в розрахунку на одного пацієнта в межах основного пакета паліативної допомоги, адаптованого на основі доповіді Комісії Lancet з питань паліативної допомоги за 2018 рік (у доларах США станом на 2015 рік).

	Руанда	В'єтнам	Мексика
Препарати	52	27	122
Морфін (пероральний або ін'єкційний)	20	14	90
Обладнання	31	5	31
Команда паліативної допомоги (людські ресурси)	121	78	584
Операційні витрати (8 % від загальної суми)	16	9	59
Всього[a]	**220**	**119**	**796**
Частка ВВП, необхідна для фінансування основного пакета паліативної допомоги (EPPC) для всіх пацієнтів, які її потребують	0,25	0,04	0,03
Частка загальних витрат на охорону здоров'я, необхідна для фінансування EPPC для всіх пацієнтів, які її потребують	3,35	0,56	0,50
Частка державних витрат на охорону здоров'я, необхідна для фінансування EPPC для всіх пацієнтів, які її потребують	8,79	1,04	0,97

[a] Загальна сума без урахування витрат на морфін, оскільки ці витрати включено до категорії лікарських засобів.

Вірогідність доказів необхідних ресурсів

Яка вірогідність доказів необхідних ресурсів (витрат)?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
● **Дуже низька** ○ **Низька** ○ **Помірна** ○ **Висока** ○ **Немає включених досліджень**	**Наявна неточна інформація з обмеженої кількості умов, що зумовлює надзвичайно серйозну непрямість доказових даних.**	

Економічна ефективність

Економічна ефективність втручання сприяє втручанню або порівнянню?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Сприяє порівнянню ○ Ймовірно, сприяє порівнянню ○ Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню ○ Ймовірно, сприяє втручанню ○ Сприяє втручанню ○ Коливаються ● Немає включених досліджень	Систематичний пошук дослідницьких доказів не проводився. Деякі дослідження були надані групою з огляду доказових даних.	Економічні оцінювання, проведені в межах наведених нижче досліджень, безпосередньо не стосуються інформації, представленої тут. Отже, включених досліджень немає. **1. Економічні оцінювання моделей паліативної допомоги: «Систематичний огляд» Mathew et al. (2020) (DOI: 10.1177/0269216319875906** **Основні висновки:** Із початкової сукупності 12 632 статей лише 5 досліджень відповідали критеріям включення. • **Серед включених досліджень:** • Два були модельними дослідженнями (зі США та Сполученого Королівства). • Три були економічними оцінюваннями, проведеними у Сполученому Королівстві, Австралії та Італії. • **Щодо порівнюваних підходів:** • У двох дослідженнях порівнювали паліативну допомогу вдома зі «звичайною медичною допомогою». • В одному дослідженні паліативну допомогу вдома порівнювали з відсутністю допомоги. • **Оцінювані результати охоплювали:** • Запобігання повторним госпіталізаціям. • Кількість днів, проведених удома (порівняно з перебуванням у лікарні / закладі інституційного догляду). • Тяжкість симптомів під час надання паліативної допомоги. • Усі п'ять досліджень дійшли висновку, що паліативна допомога є економічно ефективною порівняно зі звичайною медичною допомогою. **Висновок:** Доказові дані свідчать, що паліативна допомога *може* бути економічно ефективною моделлю порівняно зі звичайною медичною допомогою, однак з огляду на наявні доказові дані – особливо з урахуванням методологічних обмежень (невеликі розміри вибірок) – до поширення цього висновку на ширші контексти слід ставитися обережно. Потрібні надійніші дані, бажано отримані в межах масштабних, належно спланованих досліджень, які охоплюють повний спектр витрат і результатів, орієнтованих на пацієнта.

		2. Reid et al 2019: (Чи є паліативна допомога економічно ефективною в країнах із низьким і середнім рівнями доходу? Систематичний огляд із використанням змішаних методів):https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/30274970/ • Виявлено 10 відповідних публікацій, у яких наведено як дані про результати паліативної допомоги, так і економічні дані щодо її надання в країнах із низьким і середнім рівнями доходу (LMIC). • У чотирьох дослідженнях проведено «повноцінний аналіз економічної ефективності», тобто паліативну допомогу порівнювали з альтернативною допомогою або звичайною медичною допомогою (без паліативної допомоги) та оцінювали витрати у співвідношенні з отриманими результатами. • За результатами цих аналізів паліативна допомога була пов'язана з економією коштів, сприятливими результатами паліативної допомоги (комфорт, задоволеність, полегшення симптомів, якість життя), а також позитивними відгуками пацієнтів та їхніх родин.
Рівність **Яким буде вплив на рівність пацієнтів в питаннях охорони здоров'я?**		
РІШЕННЯ	**ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ**	**ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ**
○ Менший ○ Ймовірно, менший ○ Ймовірно, немає впливу ● Ймовірно, більший ○ Більший ○ Коливається ○ Невідомо	Пошук доказових даних досліджень не проводився.	На думку ГРН, рекомендація на користь такого підходу, ймовірно, сприятиме розширенню доступу пацієнтів із МЛС-ТБ до паліативної допомоги.

Прийнятність

Чи прийнятне втручання для основних зацікавлених сторін?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ● Ймовірно, так ○ Так ○ Коливається ○ Невідомо	Пошук доказових даних досліджень не проводився.	Через брак доказових даних досліджень паліативну допомогу під керівництвом медичних сестер визнано, імовірно, прийнятною. **Пацієнти:** Паліативна допомога покращує контроль симптомів і підвищує задоволеність пацієнтів. Це втручання сприяє наданню медичної допомоги з орієнтацією на потреби пацієнтів із ТБ. **Надавачі медичної допомоги або медичні працівники**: Розширення кола обов'язків медичних сестер: може знадобитися навчання, управління робочим навантаженням і відповідна компенсація.

Придатність

Чи втручання є придатним до використання?

РІШЕННЯ	ДОСЛІДНИЦЬКІ ДОКАЗИ	ДОДАТКОВІ МІРКУВАННЯ
○ Ні ○ Ймовірно, ні ● Ймовірно, так ○ Так ○ Коливається ○ Невідомо	Пошук доказових даних досліджень не проводився.	Через брак доказових даних досліджень паліативну допомогу під керівництвом медичних сестер визнано, імовірно, здійсненною. Було отримано таку інформацію з випробування, у якому досліджували ефекти втручання: Втручання надавала організація Hospice Africa Uganda. Організацію відкрито у 1993 році, і відтоді вона працює безперервно. Пацієнти з МЛС-ТБ/ТБ відповідали чинним критеріям направлення на паліативну допомогу. В Африці існує розгалужена мережа клінічних служб у державному та добровільному секторах. **Інші міркування:** ГРН визначила важливість потреби в навчанні медичних сестер і врахування їхнього робочого навантаження. ГРН дійшла висновку, що це втручання можуть надавати всі навчені надавачі медичної допомоги.

Резюме рішень

	РІШЕННЯ						
ПРОБЛЕМА	Ні	Ймовірно, ні	Ймовірно, так	**Так**		Коливається	Невідомо
БАЖАНІ ЕФЕКТИ	Незначні	Малі	**Помірний**	Великий		Коливається	Невідомо
НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ	Великі	Помірні	Малі	**Незначні**		Коливаються	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ	Дуже низька	Низька	**Помірна**	Висока			Немає включених досліджень
ЦІННІСТЬ	Важлива невірогідність чи варіабельність	Ймовірно, важлива невірогідність чи варіабельність	**Ймовірно, немає важливої невірогідності чи варіабельності**	Немає важливої невірогідності чи варіабельності			
БАЛАНС ЕФЕКТІВ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	**Сприяє втручанню**	Коливаються	Невідомо
НЕОБХІДНІ РЕСУРСИ	Великі витрати	**Помірні витрати**	Незначні витрати та економія	Помірна економія	Велика економія	Коливається	Невідомо
ВІРОГІДНІСТЬ ДОКАЗІВ НЕОБХІДНИХ РЕСУРСІВ	**Дуже низька**	Низька	Помірна	Висока			Немає включених досліджень
ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ	Сприяє порівнянню	Ймовірно, сприяє порівнянню	Не сприяє ні втручанню, ні порівнянню	Ймовірно, сприяє втручанню	Сприяє втручанню	Коливаються	**Немає включених досліджень**
РІВНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ В ПИТАННЯХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	Менший	Ймовірно, менший	Ймовірно, немає впливу	**Ймовірно, більший**	Більший	Коливається	Невідомо
ПРИЙНЯТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	**Ймовірно, так**	Так		Коливається	Невідомо
ПРИДАТНІСТЬ	Ні	Ймовірно, ні	**Ймовірно, так**	Так		Коливається	Невідомо

Тип рекомендації

Сильна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація проти втручання	Умовна рекомендація або за втручання, або за порівняння	**Умовна рекомендація за втручання**	Сильна рекомендація за втручання
○	○	○	●	○

Висновки

Рекомендація
Пацієнтам із легеневим МЛС/Риф-ТБ ГРН ВООЗ рекомендує, крім ефективного лікування, інтегрувати оцінювання потреб у паліативній допомозі та відповідні заходи, які здійснюють підготовлені фахівці, як описано в настановчих документах ВООЗ з паліативної допомоги. **(умовна рекомендація, середній рівень достовірності доказів). Примітки** Примітки: Доказова база цієї рекомендації ґрунтується на РКВ, проведеному в Уганді, у якому медичні сестри, що пройшли поглиблену підготовку з паліативної допомоги, надавали відповідну допомогу на додаток до ефективного лікування МЛС/Риф-ТБ. Результати свідчать, що таку допомогу можуть надавати й інші належним чином підготовлені фахівці. Ці заходи можуть бути застосовними до окремих пацієнтів із ЛЧ-ТБ які потребують паліативної допомоги за результатами оцінювання потреб відповідно до настановчих документів ВООЗ з паліативної допомоги.
Обґрунтування
Хоча було проведено лише одне дослідження, загалом співвідношення ефектів свідчило на користь втручання. Цей висновок ґрунтувався на доказах із низьким і середнім рівнями достовірності залежно від того, який розмір ефекту обирали за цільовий для оцінювання достовірності доказів щодо користі. Невизначеність щодо цінностей і переваг була незначною, однак витрати були помірними, а можливість упровадження викликала певні занепокоєння, що зумовило надання умовної рекомендації.
Міркування щодо підгруп
Немає обмежень щодо застосування цього втручання в різних підгрупах населення. Особи з лікарсько-чутливим туберкульозом (ЛЧ-ТБ), які відповідають критеріям, визначеним у моделі паліативної допомоги ВООЗ, вважаються такими, що мають право на її отримання.
Рекомендації щодо впровадження
Під час упровадження цієї рекомендації необхідно приділяти особливу увагу дотриманню конфіденційності та захисту приватності пацієнтів. Пацієнтам слід надавати підтримку у виборі бажаного місця отримання допомоги – у закладі охорони здоров'я або вдома – з урахуванням їхніх потреб та обставин. Розбудова потенціалу є необхідною умовою забезпечення високої якості паліативної допомоги. Вона передбачає базову підготовку з питань паліативної допомоги для відповідних медичних працівників відповідно до моделі паліативної допомоги ВООЗ. Надійне постачання лікарських засобів має вирішальне значення, особливо безперебійна наявність препаратів для полегшення болю та контролю симптомів. Системи охорони здоров'я мають забезпечувати безперебійний доступ до цих основних лікарських засобів. Підтримка з боку системи охорони здоров'я та належна нормативно-правова база відіграють ключову роль у впровадженні рекомендації. Необхідні чіткі нормативні положення, які визначатимуть, хто має право призначати лікарські засоби для паліативної допомоги та за яких умов. Нормативно-правове регулювання також має охоплювати питання доступу до основних лікарських засобів. До інших важливих заходів належать зміцнення взаємодії з наявними службами паліативної допомоги та інтеграція паліативної допомоги із соціально-економічними службами підтримки там, де такі служби доступні. Під час ухвалення клінічних рішень щодо вибору лікарських засобів і дозування слід враховувати індивідуальні особливості пацієнта, зокрема функціональний стан органів.
Моніторинг та оцінювання

Пріоритети досліджень
Потрібні подальші дослідження для підвищення достовірності доказових даних, зокрема для усунення наявної неточності.
До пріоритетних напрямів досліджень належить оцінювання впливу паліативної допомоги на результати лікування ТБ, зокрема частоту одужання, конверсію мокротиння та смертність. Також необхідно проводити економічні оцінювання для визначення економічної ефективності інтеграції паліативної допомоги в систему надання послуг із ТБ. У межах досліджень упровадження слід вивчити прийнятність і здійсненність надання паліативної допомоги для пацієнтів, осіб, які за ними доглядають, і медичних працівників.
У дослідженнях слід розглянути різні моделі надання послуг паліативної допомоги, зокрема із залученням додаткових категорій надавачів медичної допомоги, а також оцінити ефективність цих моделей у різних географічних умовах і контекстах із різним тягарем туберкульозу.
Потрібні подальші дослідження, щоб краще визначити, які складові заходів паліативної допомоги є ключовими для досягнення значущих результатів для пацієнтів і системи охорони здоров'я.
У дослідженнях слід оцінити потенційний ризик передавання штамів *Mycobacterium tuberculosis* із лікарською стійкістю в умовах надання паліативної допомоги, приділяючи особливу увагу безпеці осіб, які здійснюють догляд за пацієнтами, та медичних працівників.

Додаток 6.
Звіти про систематичні огляди літератури з питань лікування та підтримки пацієнтів з туберкульозом

https://iris.who.int/handle/10665/352904.



За додатковою інформацією звертайтеся:

Департамент з питань ВІЛ, туберкульозу, гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом
Всесвітня організація охорони здоров'я

Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland Вебсайт: www.who.int/tb