**Швидке повідомлення:**

**Ключові зміни в підході до лікування лікарсько-стійкого туберкульозу**

**Травень 2022 року**

WHO/UCN/TB/2022.2

**© World Health Organization 2022**

Деякі права захищені. Ця публікація доступна на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-

NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO;

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Зазначена ліцензія дозволяє копіювання, розповсюдження й адаптацію публікації для некомерційних цілей за умови належного зазначення бібліографічного посилання на неї згідно з наведеним нижче зразком. Жодне використання цієї публікації не вказує на те, що ВООЗ схвалює певні організації, продукти або послуги. Використання логотипу ВООЗ не дозволене. Адаптація цієї публікації вимагає ліцензування адаптованого документа на умовах такої самої чи еквівалентної ліцензії Creative Commons. При перекладі цієї публікації іншими мовами разом із пропонованим бібліографічним посиланням має бути наведене таке застереження: «Цей переклад не був виконаний Всесвітньою організацією охорони здоров’я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу. Справжнім і автентичним текстом є оригінальне видання англійською мовою».

Врегулювання спорів, пов’язаних із умовами ліцензії, здійснюється згідно з регламентом примирення Всесвітньої організації інтелектуальної власності [(http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/](http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/)).

**Зразок бібліографічного посилання.** Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.2). Ліцензія: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo)

**Дані для каталогування перед опублікуванням (СІР).** Дані для CIP доступні за посиланням: [https://apps.who.int/iris.](https://apps.who.int/iris)

**Придбання, права та ліцензування.** Щоб придбати публікації ВООЗ, див.: [https://apps.who.int/bookorders.](https://apps.who.int/bookorders) Щоб подати заявку на комерційне використання та запит щодо прав і ліцензування, див.: [https://www.who.int/about/licensing.](https://www.who.int/about/licensing)

**Матеріали третіх сторін.** Користувач, який бажає використовувати матеріали з цієї публікації, що належать третій стороні, такі як таблиці, рисунки або зображення, повинен визначити, чи потрібен для цього дозвіл власника авторського права і, за необхідності, отримати такий дозвіл. Ризик висування претензій унаслідок порушення прав на будь-які компоненти цієї публікації, що належать третій стороні, несе виключно користувач.

**Загальні застереження.** Позначення, що використані, та матеріали, що наведені в цій публікації, не означають вираження з боку ВООЗ будь-якої думки щодо правового статусу тієї чи іншої країни, території, міста або району, або їхніх органів влади, або щодо розмежування їхніх кордонів. Пунктирні лінії на картах позначають приблизні кордони, щодо яких поки що може не бути повної згоди.

Згадування конкретних компаній або продуктів певних виробників не означає, що вони схвалені або рекомендовані ВООЗ на відміну від інших аналогічних компаній та продуктів, які не були згадані в тексті. Назви запатентованих продуктів, окрім тих випадків, коли допущено помилку чи випущення, виділені першою великою літерою.

ВООЗ вжила всіх розумних запобіжних заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. При цьому опубліковані матеріали поширюються без будь-яких прямих чи опосередкованих гарантій. Відповідальність за тлумачення і використання таких матеріалів покладена на користувача. ВООЗ за жодних обставин не несе відповідальності за збитки, пов’язані з їх використанням.

**Контекст**

Туберкульоз (ТБ) залишається загрозою для громадського здоров’я на глобальному рівні та є одним із основних смертельних інфекційних захворювань у всьому світі. У 2020 році приблизно 10 мільйонів людей захворіли на ТБ, та 1,5 мільйона людей померли від нього[[1]](#footnote-1). Через пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19) інцидентність ТБ в усьому світі може зрости у 2022 і 2023 роках.[[2]](#footnote-2) За оцінками, щороку виникає приблизно 500 000 нових випадків ТБ із множинною лікарською стійкістю[[3]](#footnote-3) чи стійкістю до рифампіцину (МЛС/Риф-ТБ). За останніми даними (2019 року), лише кожна третя людина з ТБ отримувала лікування. Результатом значного прогресу у забезпеченні доступності новітніх методів діагностики та ефективніших лікарських засобів протягом останніх років стало більш раннє виявлення та вищі показники успішності лікування пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ у кількох країнах.2

Щоб підтримати країни у реагуванні на виклики, пов’язані з ТБ та лікарсько-стійким ТБ (ЛС-ТБ), у тому числі ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ) і пре-ШЛС-ТБ,[[4]](#footnote-4) Глобальна програма боротьби з туберкульозом Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) регулярно видає доказові настанови, використовуючи міжнародну Систему класифікації, оцінювання, розробки та експертизи рекомендацій (GRADE[[5]](#footnote-5)) для оцінювання наукових доказів.

Останні консолідовані настанови ВООЗ щодо лікування ЛС-ТБ[[6]](#footnote-6) були опубліковані у червні 2020 року. Згодом ВООЗ отримала доступ до нових доказів щодо лікування ЛС-ТБ від національних програм боротьби з ТБ (НПТ), дослідників і технічних партнерів, а також даних, наданих у відповідь на публічний заклик ВООЗ,[[7]](#footnote-7) опублікований у червні 2021 року. Нові дані пацієнтів, які отримують довгострокові (> 18 місяців) або короткострокові (< 12 місяців) схеми лікування ТБ із множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ), рекомендовані ВООЗ, були підтверджені та включені до індивідуального набору даних пацієнтів для використання у розробці настанов ВООЗ щодо ЛС-ТБ. Крім того, деякі нові схеми лікування, які ще не були оцінені ВООЗ, нещодавно були протестовані в рамках випробувань або використовувалися програмно. До таких схем належать нова 6-місячна схема на основі бедаквіліну, претоманіду[[8]](#footnote-8) та лінезоліду (BPaL) у поєднанні з моксифлоксацином (BPaLM), яку було оцінено в рамках рандомізованого клінічного випробування TB-PRACTECAL;[[9]](#footnote-9) 6-місячні схеми на основі поєднання BPaL зі зниженим дозуванням лінезоліду (менша доза або менша тривалість прийому), оцінені в рамках дослідження ZeNix,[[10]](#footnote-10) та модифіковані повністю пероральні короткострокові схеми (тривалістю 6–9 місяців або 9–12 місяців), що включають усі три групи препаратів, оцінені в рамках випробування NeXT[[11]](#footnote-11) або впроваджені в рамках НПТ у Південній Африці.

Дані окремих пацієнтів були проаналізовані для оцінювання та порівняння результатів лікування з використанням оцінюваних схем. У лютому-березні 2022 року ВООЗ скликала незалежну групу з розробки настанов (ГРН)

для оцінювання результатів такого аналізу із використанням процесу GRADE. Детальні рекомендації будуть представлені в оновлених консолідованих настановах ВООЗ 2022 року.

Це коротке повідомлення має на меті інформування НПТ та інших зацікавлених сторін про ключові наслідки для лікування ЛС-ТБ для забезпечення можливостей швидкого переходу і планування на рівні країни.

**Ключові оновлення**

Нові 6-місячні схеми лікування

Для оцінювання того, чи можна застосовувати нові схеми лікування BPaLM і BPaL, що включають бедаквілін, претоманід і лінезолід із моксифлоксацином або без нього, у пацієнтів віком від 15 років із МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ,4 у порівнянні з іншими схемами лікування, що відповідають вимогам настанов ВООЗ, були використані дані досліджень TB-PRACTECAL і ZeNix. З цією метою дані щодо схем BPaLM та BPaL порівнювали з даними внутрішнього контролю дослідження та з подібними записами в даних окремих пацієнтів, зібраних для цієї цілі.

Дані дослідження ZeNix дали змогу визначити дозу лінезоліду, яка забезпечує найкращий баланс із точки зору ефективності і безпечності у пацієнтів віком від 14 років. Оцінювання доказів цього дослідження показало, що оптимальна доза лінезоліду становить 600 мг на добу, та що у програмах варто прагнути підтримувати таку дозу протягом усього курсу лікування для забезпечення оптимальної ефективності з можливістю зниження дози у разі токсичності або поганої переносимості.

Оцінювання доказів показало, що 6-місячна схема BPaLM, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) і моксифлоксацину, може використовуватися програмно у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, які раніше не отримували лікування такими препаратами, замість 9-місячної схеми (описаної нижче) або довгострокової (≥ 18 місяців) схеми. Схема BPaLM продемонструвала високу ефективність і безпечність у порівнянні зі схемами, що були представлені в контрольній групі випробування TB-PRACTECAL. Оцінювання доказів також показало, що поєднання BPaL (із 600 мг лінезоліду) зберігає достатню ефективність і дозволяє використовувати схему без моксифлоксацину у разі підтвердженої стійкості до фторхінолонів (тобто у пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ). У групі пацієнтів, що отримують поєднання BPaL, у яких спостерігається повільна відповідь на терапію, можливе продовження лікування на 3 місяці (із загальною тривалістю схеми лікування до 9 місяців).

Схеми BPaLM та BPaL продемонстрували високі показники успішності лікування. Дані наявних досліджень свідчать про те, що ці схеми можуть застосовуватися у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ і пре-ШЛС-ТБ,4 які відповідають встановленим критеріям, незалежно від ВІЛ-статусу. Доступні дані щодо пацієнтів віком від 14 років були обмеженими; також були відсутні дані щодо застосування таких схем під час вагітності або при тяжких формах позалегеневого ТБ (напр., при туберкульозному менінгіті). Таким чином, докази, отримані за результатами досліджень TB-PRACTECAL та ZeNix, стануть основою для нових рекомендацій щодо програмного використання цих двох схем.

Також було проведене оцінювання нових даних щодо безпечності претоманіду на основі оцінювань гормонів у рамках чотирьох клінічних випробувань та дослідження на батьківство; такі дані значно зменшили попередні занепокоєння щодо репродуктивної токсичності, що спостерігалася у дослідженнях на тваринах,[[12]](#footnote-12) продемонструвавши, що негативний вплив на фертильність чоловіків є малоймовірним. Триває дослідження, у ході якого оцінюють сперму чоловіків, які отримують лікування, що включає претоманід; у рамках такого дослідження буде розглянуто решту занепокоєнь.

9-місячні схеми лікування

Для оцінювання того, чи можна застосовувати 9-місячну повністю пероральну схему,[[13]](#footnote-13) що містить бедаквілін, фторхінолони та лінезолід (600 мг), у поєднанні з іншими лікарськими засобами у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів, які раніше не приймали препаратів другого ряду, використовували рутинні дані НПТ у Південній Африці. Цю схему порівнювали з рекомендованою на сьогоднішній день

9-місячною повністю пероральною схемою, що містить бедаквілін[[14]](#footnote-14) (та етіонамід замість лінезоліду),

або довгостроковими схемами у тій самій групі пацієнтів. Набір даних не включав дітей віком до 6 років та пацієнтів із дисемінованим ТБ легень[[15]](#footnote-15) і тяжкими формами позалегеневого ТБ;[[16]](#footnote-16) він включав переважно дорослих пацієнтів (96%) і велику частку людей, що живуть із ВІЛ (67%).

Порівняння показало, що при заміні 4 місяців прийому етіонаміду на 2 місяці прийому лінезоліду аналізована схема дозволяє отримати подібні ефективність і безпечність лікування. Результати були подібними незалежно від ВІЛ-статусу.

Оцінювання доказів показало, що у пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, що відповідають визначеним критеріям, можна використовувати 9-місячні повністю пероральні схеми лікування[[17]](#footnote-17) замість довгострокових схем, та що лінезолід можна використовувати як альтернативу етіонаміду в рамках таких схем.

**Підсумок**

Ефективні повністю пероральні схеми лікування (коротко- або довгострокові), що застосовуються в програмних умовах, можуть бути корисними для всіх пацієнтів із МЛС/Риф-ТБ, у тому числі для пацієнтів із додатковою стійкістю до фторхінолонів.

• 6-місячну схему BPaLM, що складається з бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) і моксифлоксацину, можна використовувати програмно замість 9-місячної або більш довгострокових (≥ 18 місяців) схем у пацієнтів (віком ≥ 15 років) із МЛС/Риф-ТБ, які раніше не отримували лікування бедаквіліном, претоманідом і лінезолідом (не приймали такі препарати протягом > 1 місяця). Така схема може не включати моксифлоксацину (BPal) у разі підтвердженої стійкості до фторхінолонів (для пацієнтів із пре-ШЛС-ТБ). Настійно рекомендовано проводити тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів, однак таке тестування не має призводити до відтермінування початку лікування.

• 9-місячні повністю пероральні схеми, що містять бедаквілін,13,14 є пріоритетнішими, ніж більш довгострокові (≥ 18 місяців) схеми, у дорослих і дітей з МЛС/Риф-ТБ, які раніше не отримували лікування препаратами другого ряду (у тому числі бедаквіліном) та не мають стійкості до фторхінолонів і дисемінованого ТБ легень або тяжких форм позалегеневого ТБ. У таких схемах 2 місяці прийому лінезоліду (600 мг) можна використовувати як альтернативу 4 місяцям прийому етіонаміду. Перед початком лікування пацієнта за однією з таких схем необхідно забезпечити доступ до швидкого ТМЧ для виключення стійкості до фторхінолонів.

• Для пацієнтів із формами ЛС-ТБ із широкою лікарською стійкістю (напр., ШЛС-ТБ4), пацієнтів, які не відповідають встановленим критеріям, або пацієнтів, для яких короткострокові схеми лікування виявилися неефективними, корисно застосувати індивідуальну довгострокову схему, розроблену з використанням пріоритетної групи лікарських засобів, рекомендованих чинними настановами ВООЗ.6

• Рішення щодо відповідних схем слід ухвалювати на основі результатів клінічного оцінювання та побажань пацієнта з урахуванням результатів ТМЧ, наявності лікування в анамнезі, ризику несприятливих подій, а також тяжкості перебігу й локалізації захворювання.

• Усе лікування має проходити відповідно до стандартів, рекомендованих ВООЗ, у тому числі щодо пацієнт-орієнтованих допомоги та підтримки, отримання інформованої згоди, якщо необхідно, принципів належної клінічної практики, [активного](http://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/adsm/details_adsm/en/) моніторингу безпечності та управління безпечністю препаратів, а також регулярного моніторингу пацієнтів та лікарської стійкості для оцінювання ефективності схеми.

**Наступні кроки**

• Консолідовані настанови ВООЗ щодо лікування лікарсько-стійкого ТБ 2022 року замінять усі попередні та поточні настанови ВООЗ на цю тему та включатимуть оновлені рекомендації і детальні результати огляду доказів щодо всіх питань, що лежали в основі аналізу. Настанови включатимуть рекомендації та відповідні огляди щодо використання 6-місячних схем BPaLM та BPaL, 9-місячних схем та відповідності пацієнтів критеріям для їх застосування.

• Консолідовані настанови ВООЗ 2022 року будуть доповнені оновленням супровідного посібника, що міститиме додаткову інформацію щодо відбору пацієнтів, розробки схем лікування, дозування лікарських засобів, ведення пацієнтів, а також моніторингу та оцінювання програм.

**Подяки**

ВООЗ із вдячністю відзначає роботу членів ГРН, спеціалістів, які займалися оглядом доказів, національних програм боротьби з ТБ, персоналу ВООЗ, технічних партнерів та партнерів із фінансування, представників громад та громадянського суспільства, осіб, які надавали дані, пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними, а також усіх інших, хто надав дані для розробки оновлених настанов.

1. У тому числі людей, що живуть із ВІЛ [↑](#footnote-ref-1)
2. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021

(<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>). [↑](#footnote-ref-2)
3. Поєднання стійкості до рифампіцину та ізоніазиду — двох найважливіших протитуберкульозних препаратів. [↑](#footnote-ref-3)
4. Нові визначення, погоджені на консультації ВООЗ у жовтні 2020 року: пре-ШЛС-ТБ — ТБ, викликаний штамами *Mycobacterium tuberculosis*, які відповідають визначенню МЛС/Риф-TB та також є стійкими до будь-яких фторхінолонів; ШЛС-ТБ — ТБ, викликаний штамами *M. tuberculosis*, які відповідають визначенню МЛС/Риф-TB і також є стійкими до будь-яких фторхінолонів та щонайменше до одного додаткового препарату групи A. [↑](#footnote-ref-4)
5. Вебсайт робочої групи GRADE: [https://www.gradeworkinggroup.org/.](https://www.gradeworkinggroup.org/) [↑](#footnote-ref-5)
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment.

Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>). [↑](#footnote-ref-6)
7. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health

Organization; 2021 (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-call-for-individual-patient-data-on-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis_06292021>). [↑](#footnote-ref-7)
8. Претоманід — це нова хімічна сполука, що належить до класу нітроімідазо-оксазинів.

Претоманід був розроблений організацією «TB Alliance» у формі таблеток для перорального застосування для лікування ТБ у поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами. [↑](#footnote-ref-8)
9. TB-PRACTECAL — це клінічне випробування, проведене для тестування нової короткострокової повністю пероральної схеми лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782>). [↑](#footnote-ref-9)
10. ZeNix — це дослідження для подальшого тестування схеми BPaL (схеми Nix-TB) із меншим дозуванням лінезоліду, що

може бути безпечнішим варіантом. (<https://www.tballiance.org/portfolio/trial/11883>). Схема Nix-TB

включає прийом претоманіду, бедаквіліну та лінезоліду протягом 6–9 місяців.

(<https://www.tballiance.org/portfolio/trial/5089>). [↑](#footnote-ref-10)
11. Дослідження NeXT — це клінічне випробування, проведене у Південній Африці з метою тестування нової схеми — 6-9 Bdq-Lzd-Lfx-Z-Eto/Hh/Trd — для лікування МЛС/Риф-ТБ без стійкості до фторхінолонів (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454205>). [↑](#footnote-ref-11)
12. Було виявлено, що претоманід викликає атрофію яєчок і порушення фертильності у самців щурів. [↑](#footnote-ref-12)
13. Цю схему використовують у Південній Африці з середини 2018 року: 4-6 Bdq[6]-Lfx[Mfx]-Lzd[2]-E-Z-Hh-Cfz / 5

Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E; схема передбачає 2 місяці прийому лінезоліду замість 4 місяців етіонаміду. [↑](#footnote-ref-13)
14. Схема, рекомендована чинними настановами ВООЗ: 4-6 Bdq[6]-Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx[Mfx]-

Cfz-Z-E. [↑](#footnote-ref-14)
15. Дисемінований (або прогресуючий) ТБ легень — це наявність двостороннього кавернозного ТБ або значного ураження паренхіми на рентгенограмі органів грудної клітки. У дітей віком до 15 років прогресуючий ТБ визначають за наявністю кавернозного або двостороннього захворювання на рентгенограмі органів грудної клітки. [↑](#footnote-ref-15)
16. Тяжкий позалегеневий ТБ — це наявність міліарного ТБ або туберкульозного менінгіту. У дітей віком до 15 років усі позалегеневі форми ТБ, окрім лімфаденопатії (периферичні вузли або ізольовані утворення середостіння без стиснення), вважаються тяжкими. [↑](#footnote-ref-16)
17. Схема, що складається з бедаквіліну (застосовується протягом 6 місяців) у поєднанні з левофлоксацином/ моксифлоксацином, етіонамідом, етамбутолом, ізоніазидом (у високих дозах), піразинамідом і клофазиміном протягом 4 місяців (із можливістю продовження до 6 місяців, якщо результати дослідження мазка мокротиння пацієнта залишаються позитивними після 4 місяців лікування); після цього проводять 5-місячне лікування левофлоксацином/ моксифлоксацином, клофазиміном і етамбутолом. Етіонамід можна замінити на 2 місяці прийому лінезоліду (600 мг). [↑](#footnote-ref-17)