

**Оперативне повідомлення**

**Ключові зміни у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу**

 **Грудень 2019**

**Проблематика**

Туберкульоз (ТБ) залишається загрозою для глобального громадського здоров’я і є головною причиною смерті через інфекційне захворювання в усьому світі. У 2018 році приблизно 10 мільйонів людей захворіли на туберкульоз, і 1,5 мільйона померли від цього захворювання**1**. За приблизними оцінками, щороку виявляється близько 500 000 нових випадків мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу, стійкого до рефампіцину (MР/Риф ТБ), але за повідомленнями, що надходять з різних країн, лише один із трьох випадків, які проходили лікування у 2018 році, був успішно вилікуваний.

Значний прогрес у забезпеченні покращеної діагностики та більш ефективних лікарських засобів в останні роки призвів до більш раннього виявлення та більш високих показників успішності лікування ТБ у ряді країн, особливо, серед пацієнтів, які страждають на MР/Риф ТБ. Однак, цими досягненнями можуть похвалитися не у всьому світі, і загальний показник успішності лікування, повідомлений у 2018 році, досяг лише 56% для пацієнтів з MР/Риф ТБ та 39% серед пацієнтів із ТБ з розширеною стійкістю до лікарських засобів (РР ТБ).

Розробка настанов, заснованих на доказовій медицині, що надають актуальну інформацію щодо надання послуг у сфері охорони здоров'я для держав-членів та інших зацікавлених сторін є одним із основних обов'язків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Для підтримки країн у вирішенні проблем пов'язаних із лікуванням протитуберкульозних та протизапальних захворювань, Глобальна програма ВООЗ регулярно видає керівні принципи засновані на доказовій медицині, які розроблені із застосуванням міжнародного підходу GRADE**4** для оцінки наукових доказів.

Останні настанови ВООЗ щодо лікування лікарсько-резистентного туберкульозу засновані на доказовій медицині були опубліковані у грудні 2018 року та включені до Консолідованих керівних принципів, опублікованих у березні 2019 р. Згодом нові дані про лікування MР/Риф ТБ та РР ТБ стали доступними для ВООЗ через національні програми, повідомлення дослідників та технічних партнерів, а також через публічний заклик ВООЗ щодо надання відповідних даних, опублікований у серпні 2019 року. Нові дані пацієнтів як щодо тривалих (> 18 місяців), так і коротких (< 12 місяців) схем лікуваня МР ТБ були затверджені та включені до індивідуального профілю пацієнтів (ІПП), розробленого для полегшення сбору даних, що використовувалися для розробки керівних принципів ВООЗ щодо лікування хіміорезистентного туберкульозу (на даний час містить понад 13 000 карток пацієнтів з 55 різних досліджень, проведених в 40 країнах)**5**.

Для оцінки успіху схем та результатів лікування із застосування комбінацій лікарських засобів, був проведений мета-аналіз із дотриманням міжнародних стандартів. 12-14 листопада 2019 року, ВООЗ скликала незалежну групу з розробки рекомендації для оцінки результатів цього аналізу за допомогою системи GRADE. Детальні рекомендації будуть представлені в оновлених консолідованих настанов ВООЗ 2020, які замінять усі попередні та чинні рекомендації ВООЗ щодо лікування хіміорезистентного туберкульозу.

Метою цього оперативного повідомленняє інформувати національні програми з протидії туберкульозу та інші зацікавлені сторони про ключові результати лікування МР/ Риф та РР ТБ, задля забезпечення швидкого переходу на нові режими лікування та можливості планування відповідних заходів на рівні країни.

**Основні оновлення**

Коротка, пероральна схема лікування, що містить бедаквілін, для пацієнтів з МР/РифТБ, які відповідають критеріям залучення до лікування

Дані, представлені південноафриканською програмою лікування ТБ дали можливість зробити оцінку того, наскільки коротка пероральна схема лікування, що містить бедаквілін, показує більш безпечні та кращі результати лікування пацієнтів у порівнянні із стандартизованою короткою схемою, в якій застосувавалися ін'єкційні лікарські засоби. У вибірку не ввійшли пацієнти з тяжкою стадією та формами захворювання, позалегенвим ТБ, але включало високу частку (71%) осіб, коінфікованих ВІЛ.

Порівняння показало, що заміна ін'єкційного препарату бедаквіліном призводила до значно кращого успіху лікування та значного зменшення кількості випадків втрачених для подальшого спостереження серед пацієнтів з МР/Риф ТБ, які не отримували лікування лікарськими засобами другого ряду та мали підтверджену форму захворювання, сприйнятливого до фторхінолону. Результати лікування були схожими незалежно від ВІЛ статусу пацієнтів.

Під час оцінки доказових даних було продемонстровано, що серед пацієнтів з МР/Риф ТБ, які відповідають критеріям лікування, можна застосовувати коротшу схему лікування з використанням перорального препарату на основі бедаквіліну замість стандартизованої короткої схеми лікування із використанням ін'єкційної форми лікарського засобу. Дані щодо ефективності, безпеки та переносимості змінених схем були відсутні, крім даних щодо зміни ін’єкційної форми препарату на бедаквілін у коротких схемах лікування, тож необхідно провести їх належну оцінку в умовах оперативних досліджень.

**Нова схема лікування BPaL (бедаквілін + претоманід + лінезолід)**

Дані непорівняльного відкритого дослідження Nix-TB, яке проводить Глобальний альянс з розробки протитуберкульозних препаратів (Global TB Alliance), було надано для оцінки того, чи може нова 6-9-місячна схема лікування на основі бедаквіліну, претоманіду8 та лінезоліду бути безпечною для здоров’я пацієнта та покращити результати лікування у пацієнтів з МР ТБ порівняно з іншими схемами лікування, які рекомендуються в настановах ВООЗ. Для цього дані дослідження Nix-TB, де використовувалися схеми лікування BPaL, порівнювали з відповідними даними у ІПП.

Схема BPaL показала високу ефективність у лікуванні пацієнтів з Південної Африки, які хворіють на РР ТБ. Обмеження в дизайні дослідження та невелика кількість учасників (108), продемонстровані несприятливі події (включаючи захворювання крові, печінкову токсичність, периферичну та оптичну нейропатію) виключають можливість програмного впровадження схеми лікування у всьому світі до отримання додаткових доказових даних.

Однак, cхема BPaL може використовуватися в умовах оперативних досліджень, що проводяться відповідно до стандартів ВООЗ (супровід та підтримка пацієнтів, належне включення пацієнтів, дотримання принципів належної клінічної практики, активний моніторинг та управління безпекою лікарських засобів, моніторинг лікування, оцінка результатів та повний стандартизований збір даних).

Лікування форм туберкульозу із розширеною резистентністю ставить численні виклики перед лікарями-клініцистами та національними програмами з лікування туберкульозу як через обмежений діапазон доступних лікарських засобів, так і через небезпечний для життя характер захворювання. Досвід застосування схем BPaL для лікування пацієнтів з РР ТБ є обмеженим, а дані пацієнтів, які отримували перспективну терапію з використанням довших пероральних схем лікування на основі переглянутої та рекомендованої ВООЗ пріоритетної класифікації лікарських засобів9, для проведення порівняння поки що відсутні. Тим не менш, для окремих пацієнтів, для яких неможливо розробити ефективну схему лікування на основі наявних рекомендацій, схема лікування BPaL може виявитися ефктивною, та незважаючи на її потенційну шкоду, її можна розглядати, керуючись етичними стандартами. Пацієнти повинні надати персональну згоду на застосування cхем лікування BPaL, їх потрібно належно проконсультувати щодо можливої користі та шкоди лікування, а також проводити активне управління та моніторинг за несприятливими подіями. Пацієнтів також слід повідомити про токсичний вплив на репродуктивну систему, який спостерігався під час досліджень на тваринах10, та про те, що потенційний вплив препарату на чоловічу фертильність ще не було достатньо вивчено.

**Резюме**

Усі пацієнти з МР/Риф ТБ, включаючи пацієнтів з додатковою резистентністю до фторхінолонів, отримують користь від застосування ефективних, як довгих так і коротких, пероральних схем лікування, які впроваджуються в рамках програми.

• Пацієнти з МР/Риф ТБ із запущеною стадією захворювання, тяжкими формами позалегеневого туберкульозу, з резистентністю до фторхінолонів або пацієнти, які отримували лікування препаратами другого ряду матимуть користь від індивідуально підібраної довшої схеми лікування, розробленої з використанням лікарських засобів з групи пріоритетних препаратів, рекомендованих ВООЗ у 2018 році.

• Для пацієнтів з МР/Риф ТБ без попереднього лікування препаратами другого ряду (включаючи бедаквілін), без резистентності до фторхінолону та без запущеної стадії туберкульозу або тяжких форм позалегеневого туберкульозу кращим варіантом лікування є коротші схеми лікування пероральними препаратами на основі бедаквіліну. Для цієї групи пацієнтів, національні програми з лікування туберкульозу радять припинити використання коротших схем лікування на основі ін’єкційних форм лікарських засобів.

• Потрібен доступ до швидких тестів на медикаментозну чутливість, особливо для виключення резистентності до фторхінолону до початку застосування короткої пероральної схеми лікування на основі бедаквіліну для лікування МР ТБ.

• В місцях, де існує висока вірогідність резистентності до певних препаратів, або у разі підтвердження у пацієнта резистентності до інших лікарських препаратів схеми, можна призначити коротку схему лікування, що містить бедаквілін для перорального прийому, з наданням пріоритету лікарським препаратам другого ряду. Однак немає даних щодо ефективності, безпеки та переносимості таких препаратів у разі їх прийому <12 місяців, отже, їх оцінка повинна проводитися за умов операційних досліджень.

• Схему з вмістом бедаквіліну, претоманіду та лінезоліду (BPaL) можна застосовувати за умов операційних досліджень для пацієнтів з РР-ТБ, які раніше не приймали бедаквілін та лінезолід (менше за два тижні). Дана схема не розглядається для планомірного застосування в усьому світі, доки не будуть отримані докази її ефективності та безпеки. Однак щодо окремих пацієнтів, для яких неможливо застосувати ефективну схему прийому, що засновується на даних рекомендаціях, у крайньому випадку може розглядатися зазначена схема BPaL, відповідно до існуючих етичних норм.

• Рішення щодо належної схеми лікування приймаються відповідно до уподобань пацієнта та клінічної оцінки, а також, враховуючи результати тесту на чутливість до антибіотиків,
попереднє лікування пацієнта та тяжкість і локалізацію захворювання.

• Лікування призначається відповідно до рекомендованих ВООЗ стандартів, включаючи пацієнт-орієнтовані моделі лікування та підтримки, отримання інформованої згоди, у разі необхідності, принципи належної клінічної практики, активний моніторинг та управління безпекою лікарських препаратів, а також регулярний контроль пацієнта задля оцінки ефективності схеми лікування.

**Подальші дії**

• У 2020 році нові Консолідовані настанови з лікування стійкого до ліків ТБ замінять усі попередні та чинні настанови ВООЗ з лікування лікарсько-стійкого ТБ, вони будуть включати оновлені рекомендації та деталізовані результати аналізу доказових даних стосовно усіх питань, що включені до аналізу. Також надаватимуться дані щодо прийому бедаквіліну протягом періоду більше, ніж 6 місяців, та дані стосовно одночасного прийому бедаквіліну та деламаніду.

• Консолідовані настанови 2020 року супроводжуватимуться оновленим Довідником, в якому будуть представлені дані щодо вибору пацієнта, схеми лікування, дозування препаратів, ведення пацієнта та програмного моніторингу та оцінки.

• Національні Програми з контролю ТБ та їх стейкхолдери, перед тим, як розпочинати операційні дослідження коротких схем лікування або схеми BPaL, повинні звертатися за порадою до ВООЗ та технічних партнерів. Для сприяння проведенню таких досліджень, Спеціальною програмою з досліджень та підготовки спеціалістів у галузі тропічних захворювань, у тісній співпраці з Глобальною програмою ВООЗ із боротьби з туберкульозом та технічними партнерами, розробляються ShORRT11 (короткі схеми перорального прийому препаратів для лікування рифампіцин-резистентного туберкульозу), пакет імплементаційного/операційного дослідження для оцінки ефективності, безпеки, придатності, прийнятності, вартості та впливу (включаючи на якість життя) застосування короткотривалих схем перорального прийому препаратів для пацієнтів з лікарсько-стійким ТБ.

• У 2020 році, ВООЗ проведе Глобальну консультацію, на якій повідомить країнам-членам, технічним партнерам, донорам та суспільству про ключові зміни, що містяться в оновлених настановах. Метою такої зустрічі є надання підтримки країнам стосовно оновлення їх національних настанов, інформування програмних бюджетів та надання можливості системам моніторингу сприяти швидкому переходу до більш ефективних схем лікування пацієнтів з лікарсько-стійким ТБ.

**Подяки**

Ми виражаємо свою вдячність членам Групи розробки настанов, рецензентам та, особливо, надавачам даних за їх роботу, а також пацієнтам з мультирезистентним/рифампіцин-резистентним ТБ, дані яких сприяли розробці оновлених настанов ВООЗ.

**1** Звіт ВООЗ про глобальну боротьбу з ТБ, 2019 рік: <https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/>

**2** Комбінована резистентність до рифампіцину та ізоніазиду, тобто, до двох найважливіших препаратів від ТБ.

**3** МР-ТБ з додатковою резистентністю до фторхінолону та ін’єкційного препарату другого ряду

**4** <http://www.gradeworkinggroup.org/>

**5** Для отримання більш детальної інформації: 9 November 2019 GTB Newsflash

**6** Схема, що застосовується у Південній Африці: 4-6 Bdq[6]-Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Hh-Cfz/5Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E, бедаквілін замінили ін’єкційним препаратом, який приймали протягом 6 місяців.

**7** Схема, що рекомендувалася у попередніх настановах ВООЗ: 4-6 Am-Mfx-Eto[Pto]-Cfz-Z-Hh-E/5Mfx-Cfz-Z-E.

**8** Претоманід є новою хімічною сполукою, що відноситься до класу нітроімідазолів. Претоманід був розроблений Альянсом ТБ у формі таблеток для перорального прийму при лікуванні туберкульозу, у поєднані з іншими протитуберкульозними препаратами.

**9** Таблиця 2.1 Консолідованих настанов ВООЗ з лікування стійкого до ліків ТБ.

10 Прийом претоманіду спричиняв атрофію яєчок та негативно впливав на репродуктивну функцію у самців щурів.

**11**Додаткова інформація щодо дослідницького пакету ShORRT: <https://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/shorrt/en/>