

# Ключові оновлення лікування лікарсько- стійкого туберкульозу

## Оперативне повідомлення

Червень 2024 року

## Загальна інформація

Туберкульоз (ТБ) є загрозою для глобальної громадської охорони здоров'я та є однією з найбільш інфекційних причин смертності у світі. У 2022 році приблизно 10,6 млн людей захворіли на туберкульоз, а 1,3 мільйона померли від цього захворювання. У 2022 році було зареєстровано прибіл. 410 000 нових хворих на туберкульоз з множинною лікарською стійкістю<sup>1</sup> або рифампіцин-резистентний туберкульоз (МЛС-ТБ/Риф-ТБ). Хоча всі вони відповідали критеріям участі у схемі терапії ТБ другої лінії, того ж року у дослідження було набрано 175 650 пацієнтів у всьому світі. За останні роки суттєво покращився доступ до розширеної діагностики та більш ефективних лікарських засобів, що призвело до більш раннього виявлення та вищих показників ефективності серед хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ в рамках низки національних програм. За останні 10 років оновлення досліджень нових лікарських засобів та схем лікування ТБ покращило розробку та оцінку кількох нових схем. Докази, отримані в ході цих досліджень, забезпечили міцну наукову основу для Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для оновлення своєї політики, що поступово була прийнята в усьому світі. Застосування нових та перепрофільованих лікарських засобів, таких як бедаквілін, претоманід, лінезолід та деламанід, а також відмова від старих ін'єкційних препаратів поступово покращило показник ефективності лікування для хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ. У 2022 році в усьому світі серед хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які почали лікування у 2021 році, показник ефективності лікування становив 63 %, що відображає безперервне покращення порівняно з 50 % у 2012 році.<sup>2</sup>

Нещодавні керівництва, засновані на доказових даних, щодо лікування ТБ та лікарсько-стійкого ТБ, у т.ч. МЛС-ТБ/Риф-ТБ та туберкульозу з пре-широкою лікарською стійкістю (пре-ШЛС-ТБ),<sup>3</sup> були опубліковані ВООЗ у травні 2022 року – «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 4: лікування: лікування лікарсько-стійкого туберкульозу»<sup>4</sup>, у серпні 2022 року – «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу: модуль 4: лікування: система надання протитуберкульозної допомоги та підтримка», а у грудні 2022 року – «Консолідовані настанови ВООЗ з туберкульозу. Модуль 4: лікування лікарсько-стійкого туберкульозу».<sup>5</sup> Усі розробки були здійснені згідно з вимогами Комітету з оцінки керівництв ВООЗ із застосуванням підходу градації з оцінки, розробки та ранжування рекомендацій (GRADE).

Доступ до найефективніших схем лікування та лікарських засобів необхідний для оптимізації результатів лікування, мінімізуючи небажані явища, покращуючи переносимість, покращуючи якість життя та запобігаючи додатковій медикаментозній резистентності. За останні роки з'явилося кілька нових препаратів та коротших (4- або 6-місячних) схем лікування, рекомендованих ВООЗ для лікування ТБ та ЛС-ТБ. Нова та ефективна схема лікування (ВРАLM) тепер рекомендована для пацієнтів із додатковою резистентністю до фторхінолонів або без неї, хоча й з певними обмеженнями. Пацієнти зі штамми, що виявляють резистентність до фторхінолонів та принаймні іншого препарату групи А (ШЛС-ТБ), наразі повинні отримувати більш тривалі (≥ 18 місяців) схеми з потенційно нижчою ефективністю та переносимістю.

Протягом останніх років дослідники перевіряли комбінації та тривалість дії лікарських засобів для лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які група з розробки керівництв, скликана ВООЗ, ще не оцінила. Ці схеми включають нову 6-місячну схему на основі бедаквіліну (В), деламаніду (D) та лінезоліду (L) у комбінації з левофлоксацином (Lfx) або клофазиміном (С) або левофлоксацином та клофазиміном (клінічне дослідження в рамках стратегії боротьби з туберкульозом у Південній Африці, NCT04062201) та групу 9-місячних схем лікування хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ без резистентності до фторхінолонів (клінічне дослідження в рамках стратегії «Стоп ТБ»),

<sup>1</sup>Combined resistance to both rifampicin and isoniazid, the two most important first-line anti-TB drugs.

<sup>2</sup>Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO <https://iris.who.int/handle/10665/373828>

<sup>3</sup>Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. CC BY-NC-SA 3.0 IGO <https://iris.who.int/handle/10665/338776>

<sup>4</sup>WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://iris.who.int/handle/10665/353829>

<sup>5</sup>WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO <https://iris.who.int/handle/10665/365308>

NCT02754765). Докази цих досліджень були передані ВООЗ, а 24-27 червня 2024 року було скликано групу з розробки керівництв (GDG) для перегляду цих нових доказів щодо лікування МЛС-ТБ/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, щоб забезпечити доступ до найновіших методів лікування для пацієнтів, які відповідають критеріям участі.

## Методи

Докази були оцінені та узагальнені за методом GRADE. Резюме доказів у стандартному форматі GRADE було підготовлено в GRADEpro. Результати в таблицях відповідали питанням PICO. Перевага віддавалась результатам, оціненим GDG як «критичні» або «важливі».

Для опису та аналізу зведених та окремих даних застосовували стандартні методи. Оцінки ефекту були виражені як відношення ризиків, співвідношення шансів або коефіцієнти ризиків з 95 % довірчими межами. За можливості, також розраховували абсолютний ризик. Під час віртуальних обговорень та очного засідання GDG у червні 2024 року члени GDG підготували послідовні проєкти рекомендацій на основі оцінки доказів. Шаблон GRADEpro «прийняття рішень на основі доказів» керував цим процесом. Кілька факторів визначали напрямок та силу рекомендацій (наприклад, сильні або умовні), включаючи достовірність оцінки ефекту («якість доказів»), цінності та вподобання, наскільки істотними були очікувані бажані та небажані ефекти, достовірність співвідношенні користь/ризик, наслідки для ресурсів, забезпечення рівності у питаннях охорони здоров'я, прийнятність та доцільність.

GDG надала рекомендації щодо того, які популяції потребують особливого лікування, та його умов, підкресливши рекомендації щодо впровадження, за можливості. Усі рішення GDG були прийняті шляхом обговорення та консенсусу щодо рекомендацій, включаючи їхню силу та, за можливості, їхні умови.

## Ключові оновлення

### 6-місячні схеми лікування

Остаточні результати клінічного дослідження в рамках стратегії боротьби з туберкульозом щодо застосування нової 6-місячної схеми на основі бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду (600 мг), левофлоксацину та клофазиміну (BDLLfxC) були представлені для оцінки того, чи можна застосовувати цю нову схему для хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ порівняно зі схемами, наразі рекомендованими ВООЗ. В ході дослідження застосовувався підхід, при якому або левофлоксацин, або клофазимін виключали зі схеми залежно від результатів тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів (ФХ) – BDLLfxC починали без затримки у разі невідомої резистентності до ФХ під час діагностики Риф-ТБ (та продовжили як з левофлоксацином, так і з клофазиміном, якщо результати ТМЧ до ФХ не були отримані); BDLLfx продовжили при ТБ, чутливого до ФХ; BDLC при ТБ, резистентному до ФХ. У ході дослідження всі ці схеми порівнювали з рекомендованими повністю пероральними схемами на основі бедаквіліну (більшість пацієнтів контрольної групи отримували 9-місячну схему на основі лінезоліду). Набір даних включав пацієнтів з тяжкою формою ТБ, людей, які живуть із ВІЛ, дітей, підлітків та невелику групу вагітних. Резюме доказів наведено у Таблиці 1.

Група з розробки керівництв дійшла висновку, що 6-місячну схему можна застосовувати програмно для хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які попередньо не отримували ці лікарські засоби (> 1-місячного прийому),<sup>6</sup> замість попередньо рекомендованої 9-місячної або більш тривалої (≥ 18 місяців) схеми. Схема BDLLfxC продемонструвала сприятливу ефективність та безпеку порівняно зі схемами в контрольній групі дослідження в рамках стратегії боротьби з туберкульозом.

---

<sup>6</sup>Якщо тривалість прийому перевищує один місяць, ці пацієнти все ще можуть отримувати цю схему, якщо резистентність до певних лікарських засобів під час такого прийому була виключена.

Була узгоджена така рекомендація:

ВООЗ пропонує застосовувати 6-місячну схему лікування на основі бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду (600 мг), левофлоксацину та клофазиміну (BDLLfxC) у хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ з резистентністю до фторхінолонів або без неї (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

6-місячна схема BDLLfxC продемонструвала високу ефективність лікування та включає лікарські засоби, що рекомендовані та широко застосовуються в усіх групах пацієнтів. Докази дослідження свідчать про те, що цю схему можна ефективно та безпечно застосовувати для хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ та пре-ШЛС-ТБ, які відповідають критеріям участі, незалежно від їхнього ВІЛ-статусу. Наявні докази стосувались дітей, підлітків, вагітних та жінок, які годують груддю, що вказує на можливість застосування схеми у цих популяціях. Таким чином, докази, надані у ході дослідження, підтверджують нові рекомендації щодо програмного застосування схеми у багатьох популяціях.

## 9-місячні схеми лікування

Остаточні результати клінічного дослідження в рамках стратегії «Стоп ТБ» щодо застосування 6 різних 9-місячних схем були представлені для оцінки того, чи можна ці повністю пероральні схеми, що включають різні комбінації бедаквіліну, левофлоксацину або моксифлоксацину (М), лінезоліду, клофазиміну, деламаніду та піразинаміду (BLMZ, BLLfxCZ, BDLLfxZ, DCLLfxZ та DCMZ), застосовувати для хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ без резистентності до фторхінолонів, які попереднього не отримували препарати другої лінії (> 1-місячного прийому),<sup>6</sup> порівняно з більш тривалими (≥ 18 місяців) схемами, рекомендованими ВООЗ. У ході дослідження кожен з цих схем порівнювали з наразі рекомендованими більш тривалими (≥ 18 місяців) повністю пероральними схемами на основі бедаквіліну. Набір даних включав пацієнтів з тяжкою формою ТБ, людей, які живуть із ВІЛ, підлітків та невелику групу вагітних. Докази, надані у ході дослідження, підтверджують нові рекомендації щодо програмного застосування схем у багатьох популяціях, включаючи дітей, підлітків, вагітних та жінок, які годують груддю. Резюме доказів наведено у Таблицях 2-4.

Група з розробки керівництв дійшла висновку, що у хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ із підтвердженою медикаментозною чутливістю до фторхінолонів з (BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ) з 5 9-місячних пероральних схем можна ефективно та безпечно застосовувати замість більш тривалих (≥ 18 місяців) схем. В огляді було запропоновано не застосовувати схеми DCLLfxZ та DCMZ, що були пов'язані з високим показником неефективності лікування/рецидивів та набуті медикamentозної резистентності.

Була узгоджена така рекомендація:

ВООЗ пропонує застосовувати 9-місячні повністю пероральні схеми (BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ) замість наразі рекомендованих більш тривалих (> 18 місяців) схем для хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, у яких була виключена резистентність до фторхінолонів. Пропонується застосовувати схему BLMZ замість схеми BLLfxCZ, а схему BLLfxCZ – замість схеми BDLLfxZ (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

## Резюме

Усі хворі на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, у тому числі з додатковою резистентністю до фторхінолонів, повинні отримати користь від ефективних коротших або більш тривалих повністю пероральних схем лікування, що впроваджуються відповідно до програмних умов. У керівництво щодо лікування ЛС-ТБ, оновлене у 2022 році, додається та віддається перевага новій 6-місячній схемі – ВРАLM<sup>7</sup> як бажаному методу лікування для пацієнтів, які відповідають критеріям участі. Нова схема BDLLfxC може розширити застосування 6-місячних схем для додаткових груп пацієнтів, таких як діти, підлітки та вагітні, які не могли отримати користь від наразі рекомендованої схеми

<sup>7</sup>Схема ВРАLM/ВРАL включає бедаквілін (В), претоманід (Ра), лінезолід (L) та моксифлоксацин (М). Моксифлоксацин можна відмінити у разі встановленої резистентності до фторхінолонів.

BPaLM (через відсутність даних про безпеку та дозування претоманіду). Тест медикаментозної чутливості (ТМЧ) до фторхінолонів настійно заохочується, але ТМЧ не повинен відкладати початок лікування за схемами, що також ефективні для хворих на пре-ШЛС-ТБ.

- 6-місячну схему BPaLM на основі бедаквіліну, претоманіду, лінезоліду (600 мг) та моксифлоксацину можна застосовувати програмно замість 9-місячної або більш тривалої ( $\geq 18$  місяців) схеми для хворих (у віці  $\geq 14$  років) на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які раніше не отримували бедаквілін, претоманід та лінезолід ( $> 1$ -місячного прийому). Цю схему можна застосовувати без моксифлоксацину (BPaL) у разі встановленої резистентності до фторхінолонів (у хворих на пре-ШЛС-ТБ).
- 6-місячна схема BDLLfxC на основі бедаквіліну, деламаніду, лінезоліду (600 мг), левофлоксацину та клофазиміну можна застосовувати програмно замість 9-місячної або більш тривалої ( $\geq 18$  місяців) схеми для всіх хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які раніше не отримували бедаквілін, деламанід та лінезолід ( $> 1$ -місячного прийому). Схему можна застосовувати без левофлоксацину або клофазиміну залежно від результатів ТМЧ до ФХ – BDLLfxC можна починати без затримки у разі невідомої резистентності до ФХ під час діагностики Риф-ТБ (та продовжувати як з левофлоксацином, так і з клофазиміном, якщо результати ТМЧ до ФХ не були отримані); BDLLfx продовжують при ТБ, чутливому до ФХ; BDLC при ТБ, резистентному до ФХ. Наявні докази стосувались дітей, підлітків, вагітних та жінок, які годують груддю, що вказує на можливість застосування схеми у цих популяціях.
- Застосування змінених 9-місячних повністю пероральних схем (BLMZ, BLLfxCZ та BDLLfxZ) є кращим порівняно з рекомендованими більш тривалими (18-місячними) схемами для хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які раніше не отримували бедаквілін, деламанід та лінезоліду ( $> 1$ -місячного прийому), у яких була виключена резистентність до фторхінолонів. Пропонується застосовувати схему BLMZ замість схеми BLLfxCZ, а схему BLLfxCZ – замість схеми BDLLfxZ. Доступ до швидкого ТМЧ для виключення резистентності до фторхінолонів необхідно отримати перед тим, як розпочати одну з цих схем.
- 9-місячні повністю пероральні схеми на основі бедаквіліну<sup>8</sup> є кращими, ніж більш тривалі ( $\geq 18$  місяців) схеми для дорослих та дітей, хворих на МЛС-ТБ/Риф-ТБ, які попередньо не отримували терапію другої лінії (включаючи бедаквілін), без резистентності до фторхінолонів та без поширеного легеневого ТБ або важких форм позалегенового ТБ. У цих схемах лінезолід (600 мг) можна застосовувати протягом 2 місяців як альтернативу етіонаміду протягом 4 місяців. Доступ до швидкого ТМЧ для виключення резистентності до фторхінолонів необхідно отримати перед тим, як розпочати одну з цих схем.
- Пацієнти з поширеними формами ЛС-ТБ (наприклад, ШЛС-ТБ<sup>4</sup>) або ті, хто не відповідають критеріям участі або не відповіли на коротші схеми лікування, отримають користь від індивідуальних більш тривалих ( $\geq 18$  місяців) схем, розроблених за допомогою груп пріоритетності лікарських засобів, рекомендованих у поточному керівництві ВООЗ.
- Рішення щодо відповідних схем необхідно приймати відповідно до клінічної оцінки та вподобань пацієнта, враховуючи результати ТМЧ, анамнез лікування, ризик небажаних явищ, а також тяжкість та локалізацію захворювання.
- Усе лікування повинно проводитись відповідно до стандартів, рекомендованих ВООЗ, включаючи догляд та підтримку, орієнтовану на пацієнта, інформовану згоду, за необхідності, принципи належної клінічної практики, активний моніторинг безпеки протитуберкульозних лікарських засобів, а також регулярний моніторинг пацієнтів та медикаментозної резистентності для оцінки ефективності схеми.

## Подальші етапи

- Консолідовані настанови ВООЗ 2025 року з лікування ТБ, лікарсько-стійкого ТБ, догляду та підтримки

---

<sup>8</sup>BEtoLfx/MCZEHh та BLLfx/MCZEHh

пацієнтів будуть опубліковані у першому кварталі 2025 року.

- Консолідовані настанови ВООЗ 2025 року з лікування ТБ, лікарсько-стійкого ТБ, догляду та підтримки пацієнтів замінять усі попередні та поточні рекомендації ВООЗ щодо лікування ТБ та системи надання протитуберкульозної допомоги. Вони включатимуть оновлені рекомендації та детальні результати перевірки доказів для всіх питань, що були засновані на аналізі. Настанови включатимуть рекомендації та відповідні огляди щодо застосування 6-місячних схем, 9-місячних схем та критеріїв участі пацієнтів.
- Консолідовані настанови ВООЗ 2025 року супроводжуватимуться оновленим додатковим керівництвом, у якому буде надано додаткові дані про відбір пацієнтів, розробку схеми, дозування лікарських засобів, лікування пацієнтів, а також програмний моніторинг та оцінку.
- До оприлюднення консолідованих настанов ВООЗ 2025 року з лікування ТБ, лікарсько-стійкого ТБ, догляду та підтримки пацієнтів, які включатимуть усі докази та методи, застосовані під час розробки цієї нової політики, можна запитати докази та методи від Глобальної програми ВООЗ з профілактики, догляду та інновацій.

## Подяка

ВООЗ виражає вдячність за роботу членам GDG, групам з перевірки доказових даних, національним програмам з боротьби з туберкульозом, співробітникам ВООЗ, технічним та фінансовим партнерам, представникам громади та громадянського суспільства, авторам даних, пацієнтам та особам, які здійснюють догляд, а також усім іншим, хто зробив внесок у збір даних, щоб повідомити про оновлення цих настанов. Офіційне повідомлення про засідання GDG ВООЗ доступне за посиланням: <https://www.who.int/news-room/articles-detail/public-notice-guideline-development-group-for-the-update-of-the-who-consolidated-guidelines-on-the-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis-- 2024>

© Всесвітня організація охорони здоров'я, 2024 року Деякі права захищено. Робота представлена за ліцензією [CC BY- NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

**Пропоноване цитування.** Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis: rapid communication, June 2024. Geneva: World Health Organization; 2024.

<https://doi.org/10.2471/B09123>