



**Оперативное информирование:
основные изменения в лечении
туберкулеза с лекарственной
устойчивостью возбудителя**

Декабрь 2019 г.

© Всемирная организация здравоохранения 2019

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

По условиям данной лицензии разрешается копирование, распространение и адаптация работы в некоммерческих целях при условии надлежащего цитирования по указанному ниже образцу. В случае какого-либо использования этой работы не должно подразумеваться, что ВОЗ одобряет какую-либо организацию, товар или услугу. Использование эмблемы ВОЗ не разрешается. Результат адаптации работы должен распространяться на условиях такой же или аналогичной лицензии Creative Commons. Переводы настоящего материала на другие языки должны сопровождаться следующим предупреждением и библиографической ссылкой: «Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

Любое урегулирование споров, возникающих в связи с указанной лицензией, проводится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности

Пример оформления библиографической ссылки для цитирования. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2019 (WHO/CDS/TB/2019.26). Лицензия: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo).

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

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

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

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

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

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

Предпосылки

Туберкулез (ТБ) по-прежнему представляет угрозу для глобального общественного здравоохранения и является основной причиной смерти от инфекционных заболеваний во всем мире. По оценкам, в 2018 г. 10 миллионов человек заболели ТБ, и 1,5 миллиона умерли от данного заболевания.ⁱ Ежегодно возникает около 500 000 расчетных новых случаев ТБ с множественной лекарственной устойчивостьюⁱⁱ и лекарственной устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), однако, по данным стран, в 2018 г. лечение получал лишь каждый третий больной.

Благодаря достигнутому в последнее время существенному прогрессу в расширении доступа к более современным средствам диагностики и более эффективным лекарственным препаратам в ряде стран отмечается рост показателей раннего выявления и успешного лечения больных МЛУ/РУ-ТБ. Однако в глобальном масштабе эти достижения не имели повсеместного характера, и в целом зарегистрированный в 2018 г. показатель успешного лечения не превышал 56% у больных МЛУ/РУ-ТБ и 39% у больных ТБ с широкой лекарственной устойчивостьюⁱⁱⁱ (ШЛУ-ТБ).

Предоставление основанных на фактических данных рекомендаций, призванных лечь в основу систем предоставления услуг в государствах-членах, и информирование других заинтересованных сторон является одной из основных обязанностей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Для оказания поддержки странам в борьбе с ТБ и его лекарственно-устойчивыми формами Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ регулярно выпускает основанные на фактических данных руководящие принципы, разрабатываемые с использованием международного подхода [GRADE^{iv}](#) (Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций) для оценки научных данных.

Последние основанные на фактических данных Руководящие принципы ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого ТБ были опубликованы в декабре 2018 г. и включены в [Сводные руководящие принципы](#), опубликованные в марте 2019 г. Впоследствии ВОЗ получила новые данные о лечении МЛУ/РУ-ТБ и ШЛУ-ТБ от национальных программ, научных работников и технических партнеров, а с августа 2019 г. после объявления ВОЗ [публичного призыва к предоставлению данных](#) их поток усилился. Новые данные от пациентов, получавших как более длительные (>18 месяцев), так и более короткие (<12 месяцев) режимы химиотерапии МЛУ-ТБ, были проверены и включены в базу данных отдельных пациентов (БДП), созданную ранее для содействия разработке руководящих принципов ВОЗ по лекарственно-устойчивому ТБ (в настоящее время она содержит более 13 000 записей о пациентах из 55 различных исследований в 40 странах)^v.

Оценка относительного вклада режимов химиотерапии или комбинаций лекарственных препаратов в исходы лечения пациентов осуществлялась в соответствии с международными стандартами проведения мета-анализа. ВОЗ провела совещание независимой группы по разработке рекомендаций (ГПП) 12-14 ноября 2019 г. для оценки результатов проведенного анализа с использованием системы GRADE. Подробные рекомендации будут представлены в обновленном варианте Сводных руководящих принципов ВОЗ в 2020 г. и заменят все предыдущие и нынешние Руководящие принципы ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Настоящий оперативный документ призван информировать национальные программы по борьбе с ТБ и другие заинтересованные стороны о ключевых изменениях в лечении МЛУ/РУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, с тем чтобы обеспечить надлежащее планирование и скорейший переход на новые рекомендации на страновом уровне.

Основные изменения

Более короткий безынъекционный режим химиотерапии с включением бедаквилина для соответствующих категорий больных МЛУ/РУ-ТБ

На основании данных Южноафриканской программы по борьбе с туберкулезом была проведена оценка возможности безопасного улучшения исходов лечения больных с помощью короткого безынъекционного режима химиотерапии с включением бедаквилина^{vi} по сравнению со стандартизированным более коротким режимом химиотерапии с инъекционными препаратами.^{vii} Набор данных включал высокий процент (71%) ВИЧ-инфицированных лиц, а больные с распространенным ТБ процессом и тяжелыми формами внелегочного туберкулеза из него были исключены.

Сравнение показало, что замена инъекционного препарата бедаквилином обеспечила значительный рост показателя успешного лечения и существенное снижение числа потерянных для дальнейшего наблюдения среди больных МЛУ/РУ-ТБ, ранее не получавших противотуберкулезных препаратов второго ряда с подтвержденной лекарственной чувствительностью к фторхинолону. Сходные результаты были получены независимо от ВИЧ-статуса.

Оценка фактических данных показала возможность применения у соответствующих категорий больных МЛУ/РУ-ТБ более короткого безынъекционного режима химиотерапии, включающего бедаквилин, вместо стандартизированного укороченного режима химиотерапии, содержащего инъекционный препарат. Данные об эффективности, безопасности и переносимости других вариантов режимов химиотерапии, отличных от замены инъекционного препарата бедаквилином в составе более короткой схемы, отсутствуют и требуют оперативной оценки в условиях операционных исследований.

Новый режим химиотерапии ВРАL

Данные, полученные в рамках одногруппового открытого исследования Nix-TB, проведенного некоммерческим партнерством Global TB Alliance, позволили оценить, позволяет ли новый 6-9-месячный режим химиотерапии, состоящий из бедаквилина, претоманидина^{viii} и линезолида, безопасно добиться более высоких результатов лечения больных ШЛУ-ТБ по сравнению с другими режимами, соответствующими рекомендациям ВОЗ. С этой целью данные исследования Nix-TB о применении режима химиотерапии ВРАL были сопоставлены с соответствующими записями в базе данных отдельных пациентов.

Применение режима химиотерапии ВРАL у больных ШЛУ-ТБ в Южной Африке обеспечило высокие показатели успешного лечения. Ограничения, связанные с дизайном и небольшим числом участников (108) исследования, а также зафиксированные в ходе его проведения неблагоприятные явления (включая заболевания крови, гепатотоксичность, периферическую и оптическую нейропатию) препятствуют программному внедрению данного режима химиотерапии всем мире до тех пор, пока не будут получены дополнительные фактические данные. Тем не менее, режим ВРАL может использоваться в контексте операционных исследований, проводимых в соответствии со стандартами ВОЗ (ориентированное на потребности пациента оказание помощи, надлежащая практика включения пациентов, принципы надлежащей клинической практики, активный мониторинг и управление безопасностью лекарственных препаратов, мониторинг эффективности лечения, оценка результатов и комплексный стандартизированный сбор данных).

Лечение ТБ с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя сопряжено с многочисленными проблемами как для врачей, так и национальных программ по борьбе с ТБ из-за ограниченного числа доступных лекарственных препаратов и из-за угрожающего жизни характера данного заболевания. Опыт использования режима ВРАL для лечения больных ШЛУ-ТБ ограничен, а данные о проспективной когорте больных, получавших лечение с использованием безынъекционных более длительных режимов

химиотерапии, составленных в соответствии с рекомендованной ВОЗ пересмотренной приоритетной классификацией препаратов^{ix}, пока недоступны для сравнения. Тем не менее, несмотря на потенциальный вред, отдельным пациентам, которым невозможно подобрать эффективный режим химиотерапии в соответствии с современными рекомендациями, режим BPaL может принести пользу, и он может использоваться при условии соблюдения этических стандартов. Применение режима BPaL для лечения подобных пациентов должно сопровождаться получением индивидуального информированного согласия, адекватным консультированием о потенциальной пользе и вреде, а также активным мониторингом развития и ведением нежелательных явлений. Пациенты должны быть проинформированы о том, что в исследованиях на животных была зафиксирована репродуктивная токсичность,^x и, что на сегодняшний день влияние данного режима химиотерапии на мужскую фертильность недостаточно изучено.

Резюме

Все больные МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с дополнительной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам, только выиграют от проведения в программных условиях как укороченных, так и более длительных эффективных безыноекционных режимов химиотерапии.

- Больные МЛУ/РУ-ТБ, включая пациентов с распространенным ТБ процессом, тяжелыми формами внелегочного ТБ, лекарственной устойчивостью к фторхинолонам или получавшие в прошлом препараты второго ряда, выиграют от назначения индивидуализированного более длительного режима химиотерапии, составленного в соответствии с рекомендованной ВОЗ в 2018 г. приоритетной классификацией противотуберкулезных препаратов ВОЗ.
- Для больных МЛУ/РУ-ТБ, ранее не получавших препаратов второго ряда (включая бедаквилин), не имеющих лекарственной устойчивости к фторхинолону и обширного туберкулезного процесса или тяжелого внелегочного ТБ, предпочтительным будет более короткий безыноекционный режим химиотерапии, включающий бедаквилин. Национальным программам по борьбе с туберкулезом рекомендуется постепенно отказаться от использования более короткого режима химиотерапии, содержащего инъеционный препарат, при лечении данной группы пациентов.
- Перед началом более короткого безыноекционного режима химиотерапии МЛУ-ТБ, содержащего бедаквилин, необходимо обеспечить доступ к быстрому тестированию лекарственной чувствительности, особенно для исключения лекарственной устойчивости к фторхинолону.
- При высокой вероятности или подтвержденном наличии лекарственной устойчивости к другим препаратам, входящим в состав режима химиотерапии, возможны дальнейшие модификации укороченного безыноекционного режима химиотерапии, содержащего бедаквилин, с использованием приоритетной классификации противотуберкулезных препаратов второго ряда. Однако эффективность, безопасность и переносимость подобных модификаций режимов длительностью <12 месяцев неизвестны и требуют оценки в условиях операционных исследований.
- Режим BPaL может быть использован в условиях проведения операционного исследования для лечения больных ШЛУ-ТБ, ранее не получавших бедаквилин и линезолид (длительность приема этих препаратов в прошлом не превышает двух недель). Данный режим химиотерапии не может быть рекомендован для программного внедрения во всем мире, пока не будут получены дополнительные доказательства его эффективности и безопасности. Однако для отдельных пациентов, которым невозможно подобрать эффективный режим химиотерапии в соответствии с существующими рекомендациями, режим BPaL может рассматриваться как терапия последней надежды при соблюдении соответствующих этических стандартов.

- Решение о выборе соответствующих режимов химиотерапии должно приниматься на основании предпочтений пациента и клинического суждения, а также с учетом результатов тестирования лекарственной чувствительности, анамнеза предыдущего лечения, тяжести и локализации ТБ процесса.
- Все лечение должно проводиться в соответствии с рекомендованными ВОЗ стандартами, включая ориентированные на потребности пациента модели оказания помощи и поддержки, получение, когда это необходимо, информированного согласия, соблюдение принципов надлежащей клинической практики, активный мониторинг и управление безопасностью лекарственных средств, а также регулярный мониторинг пациентов для оценки эффективности режима химиотерапии.

Дальнейшие шаги

- Сводные руководящие принципы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза 2020 г. заменят все предыдущие и нынешние руководящие принципы ВОЗ по лечению ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя и будут включать обновленные рекомендации и подробные результаты анализа фактических данных по всем вопросам, которые легли в основу анализа. Они будут охватывать применение бедаквилина на протяжении более 6 месяцев и одновременное использование бедаквилина и деламаида.
- Сводные руководящие принципы 2020 г. будут сопровождаться обновлением сопутствующего руководства с подробным описанием процедур выбора пациентов, формирования режима химиотерапии, дозирования лекарственных средств, ведения пациентов и программного мониторинга и оценки.
- Национальным программам по борьбе с ТБ и их партнерам рекомендуется обращаться за консультациями к ВОЗ и техническим партнерам до начала проведения операционных исследований по применению модифицированных более коротких режимов химиотерапии или режима BPaL. В целях содействия проведению подобных исследований Специальная программа по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней в тесном сотрудничестве с Глобальной программой ВОЗ по борьбе с ТБ и техническими партнерами разрабатывает ShORRT^{xi} (короткие безыноекционные режимы химиотерапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя к рифампицину), а также пакет процедур проведения имплетационного/операционного исследования для оценки эффективности, безопасности, целесообразности, приемлемости, стоимости и воздействия (в том числе на качество жизни) внедрения более коротких безыноекционных режимов химиотерапии у больных лекарственно устойчивыми формами ТБ.
- В 2020 г. ВОЗ проведет глобальную консультацию для информирования государств-членов, технических партнеров, доноров и гражданского общества об основных изменениях в обновленных руководящих принципах. Сопровождение будет направлено на оказание поддержки странам в обновлении национальных руководящих принципов, учете необходимых изменений при формировании бюджетов программ и создании систем мониторинга в целях содействия быстрому переходу на более эффективные режимы химиотерапии больных ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Выражение благодарности

Мы с благодарностью отмечаем работу членов ГПП, специалистов, осуществивших анализ фактических данных, и особенно признательны всем лицам, предоставившим данные, и пациентам с МЛУ/РУ-ТБ, чьи данные позволили разработать обновленные руководящие принципы ВОЗ.

-
- ⁱ Global Tuberculosis Report 2019 https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- ⁱⁱ Определяется как наличие сочетанной устойчивости к рифампицину и изониазиду - двум самым важным противотуберкулезным препаратам.
- ⁱⁱⁱ Определяется как МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолону и инъекционному препарату второго ряда
- ^{iv} <http://www.gradeworkinggroup.org/>
- ^v Для получения более подробной информации об источниках данных см. 9 November 2019 GTB Newsflash
- ^{vi} Режим химиотерапии, использованный в Южной Африке: 4-6 Bdq[6]-Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E, бедаквилин заменял инъекционный препарат и использовался на протяжении 6 месяцев
- ^{vii} Режим химиотерапии, рекомендованный в предыдущих рекомендациях ВОЗ: 4-6 Am-Mfx-Eto[Pto]-Cfz-Z-Hh-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E
- ^{viii} Претоманид – новое химическое соединение, член класса, известного как нитроимидазооксазиновые соединения. Претоманид был разработан некоммерческим партнерством TB Alliance в качестве перорального таблетированного препарата для лечения туберкулеза в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.
- ^{ix} Таблица 2.1 Сводных руководящих принципов ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза
- ^x Претоманид вызывал атрофию яичек и нарушение фертильности у самцов крыс.
- ^{xi} Дополнительная информация об исследовательском пакете ShORRT представлена по адресу: https://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/shorrt/en/