Практический справочник ВОЗ по туберкулезу

Модуль 4. Лечение

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза

Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро

ISBN 978-92-890-5667-0 (электронная версия)

Документ ранее опубликован под ISBN: 978-92-890-5494-2.

© Всемирная организация здравоохранения, 2021 г.

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. Использо-вание 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 сопрово-ждаться следующим предупреждением и библиографической ссылкой: «Данный перевод не был выполнен Всемир-ной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутен-тичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.».

Любое урегулирование споров, возникающих в связи с указанной лицензией, проводится в соответствии с согласи-тельным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности.

Пример оформления библиографической ссылки для цитирования. Практический справочник ВОЗ по тубер-кулезу. Модуль 4. Лечение - Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональ-ное бюро ВОЗ; 2021. Licence: CC 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. 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 (например, таблицы, диаграммы или изображения), правообладателем которых является третье лицо, вам надлежит самостоя-тельно 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.

Общая оговорка об отказе от 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 ошиб-ки 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 четко выраженной или подразумеваемой гарантии. 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.

Практический справочник ВОЗ по туберкулезу

Модуль 4. Лечение

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза

Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро

Содержание

Выражение признательности iv

Аббревиатуры и акронимы v

1. Введение 1

2. Часто используемые термины и основные определения, связанные с лечением лекарственно-устойчивого ТБ 2

3. Основные особенности лечения лекарственно-устойчивого ТБ 6

   3.1 Доступ к ТЛЧ 6

   3.2 Мониторинг безопасности, оказание поддержки пациентам и ведение коморбидных состояний 8

   3.3 Варианты режимов лечения лекарственно-устойчивого ТБ 9

4. Режим лечения рифампицин-чувствительного и изониазид-устойчивого ТБ 11

   4.1 Показания к применению 11

   4.2 Состав и продолжительность режима лечения 13

   4.3 Практические аспекты 14

   4.4 Мониторинг лечения 15

5. Короткий, полностью пероральный, включающий бедаквилин режим для лечения МЛУ/РУ-ТБ 17

   5.1 Показания к применению 18

   5.2 Состав и продолжительность режима лечения 19

   5.3 Основные подгруппы 21

   5.4 Мониторинг лечения 22

   5.5 Внесение изменений в состав коротких полностью пероральных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ в рамках операционного исследования 23

6. Длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ 25
6.1 Показания к применению 27
6.2 Препараты, используемые в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ 28
6.3 Состав длительных режимов лечения МЛУ-ТБ 40
6.4 Длительное применение бедаквилина и одновременное применение бедаквилина и деламанида 46
6.5 Дозировка компонентов длительных режимов лечения МЛУ-ТБ 46
6.6 Продолжительность длительных режимов лечения МЛУ-ТБ 48
6.7 Основные подгруппы 49
6.8 Мониторинг лечения 50
7. Режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам 52
7.1 Показания к применению 53
7.2 Состав и продолжительность режима лечения 55
7.3 Основные подгруппы 57
7.4 Практические аспекты 58
7.5 Мониторинг лечения 60
8. Меры, дополняющие лечение МЛУ-ТБ 65
8.1 Хирургические вмешательства как часть лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ 65
8.2 Применение кортикостероидов 66
8.3 Использование иммуномодуляторов 67
8.4 Лечение пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, имеющих сопутствующую ВИЧ-инфекцию 68
9. Поддержка пациентов для обеспечения приверженности лечению .. 69
10. Реализация режимов лечения МЛУ-ТБ в программных условиях 72
Библиография 76
Приложение I. Дозировки препаратов, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ, в зависимости от веса, для взрослых и детей 85

Выражение признательности

Настоящий практический справочник был подготовлен Fuad Mirzayev, Linh Nguyen, Medea Gegia и Kerri Viney под общим руководством Matteo Zignol и Tereza Kasaeva. В этой работе также приняли участие Dennis Falzon, Ernesto Jaramillo, Alexei Korobitsyn, Annemieke Brands, Sabine Verkuijl и Annabel Baddeley – Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ.

Глобальная программа ВОЗ по борьбе с ТБ с признательностью отмечает вклад всех экспертов и рецензентов, участвовавших в подготовке настоящего практического справочника. В состав группы внешних рецензентов вошли Vineet Bhatia (Региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии, Индия), Charles Daley (больница National Jewish Health, США), Christopher Gilpin (Международная организация по миграции, Швейцария), Rafael Laniado Laborin (Национальная программа борьбы с ТБ, Мексика), Ben Marais (медицинский факультет Сиднейского университета, Австралия), YaDiul Mukadi (Агентство США по международному развитию [ЮСАИД], США), Mamel Quelapio (Фонд противодействия туберкулезу KNCV, Филиппины), Maria Rodriguez (Национальная программа борьбы с ТБ, Доминиканская Республика), Sarabjit Singh Chadha (Фонд инновационных новых методов диагностики [FIND], Индия), Fraser Wares (Фонд противодействия туберкулезу KNCV, Нидерланды) и Askar Yedilbayev (ЕРБ ВОЗ, Дания).

В рецензировании настоящего справочника приняли участие следующие частные лица и организации, откликнувшиеся на публичный призыв о представлении замечаний по проекту статьи 5 сборника Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [«*Дополнительное практическое пособие к руководству ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза*»] в июле 2019 г.: Jay Achar («Врачи без границ», Бельгия), Muhammad Asif (технический консультант Национальной программы борьбы с ТБ, Мьянма), Draurio Barreira Cravo Neto (ЮНИТЭЙД, Швейцария), Vineet Bhatia (Региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии, Индия), Yuliya Chorna (Европейская коалиция по борьбе с ТБ, Украина), Kelly Dooley (медицинский факультет Университета Джонса Хопкинса, США), Magdy Fawzy (Национальная программа борьбы с ТБ, Египет), Abdul Ghafoor (Национальная программа борьбы с ТБ, Пакистан), Elmira Gurbanova (клиника легочных заболеваний при Тартуском университете, Эстония), Edwin H. Herrera Flores (Перуанское общество по заболеваниям органов дыхания, Перу), Domingo Juan Palmero (больница Муньис, Аргентина), Gary Maartens (Кейптаунский университет, ЮАР), Lawrence Mbuagbaw (Больница Св. Иосифа, Гамильтон, Канада), Ignacio Monedero-Recuero (Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Франция), Ernesto Montoro (Региональное бюро ВОЗ для стран Америки, США), Suneetha Narreddy («Больницы Аполло», Индия), Alberto Piubello (Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Нигер), Maria Rodriguez (Национальная программа борьбы с ТБ, Доминиканская Республика), Алена Скрягина (Национальная программа борьбы с ТБ, Беларусь), Shenjie Tang (Пекинская пульмонологическая больница, Китай), Hoang Thanh Thuy (Национальная программа борьбы с ТБ, Вьетнам), Ye Tun (Больница общего профиля Тинганчун, Мьянма), Francis Varaine («Врачи без границ», Франция), Центр интерактивных исследований и развития (Пакистан), Фонд противодействия туберкулезу KNCV (Нидерланды), организация «Партнеры во имя здоровья (США), организация Treatment Action Group, проект Sentinel (США) и ЮСАИД (США).

Средства на подготовку дизайна и верстки настоящего операционного справочника были предоставлены организациями ЮСАИД и Unitaid.

Аббревиатуры и акронимы

аМБЛ	Активный мониторинг безопасности противотуберкулезных лекарственных средств
АРВ	Антиретровирусный
АРТ	Антиретровирусная терапия
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГРР	Группа по разработке рекомендаций
ИДП	Индивидуальные данные пациента
КПФД	Комбинированный препарат с фиксированной дозой
ЛВН	Лечение под видеонаблюдением
ЛЖВ	Люди, живущие с ВИЧ
ЛНН	Лечение под непосредственным наблюдением
ЛТИ	Латентная туберкулезная инфекция
ЛУ-ТБ	Лекарственно-устойчивый туберкулез
МИК	Минимальная ингибирующая концентрация
МЛУ/РУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый туберкулез
МЛУ-ТБ	Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НР	Нежелательная реакция
НТП	Национальная программа борьбы с ТБ
$Н_у$-ТБ	Подтвержденный рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый туберкулез
ПАСК	Парааминосалициловая кислота
РКИ	Рандомизированное контролируемое испытание
РУ-ТБ	Рифампицин-устойчивый туберкулез
СМЖ	Спинномозговая жидкость
СНР	Серьезная нежелательная реакция
СОШ	Скорректированное отношение шансов
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	Туберкулез
ТЛЧ	Тестирование на лекарственную чувствительность
ФК/ФД	Фармакокинетика/фармакодинамика
ЦНС	Центральная нервная система

ШЛУ-ТБ	Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
ЭКГ	Электрокардиограмма
BPaL	Режим, предусматривающий прием бедаквилина, претоманида и линезолида в течение 6–9 месяцев
DRS	Эпиднадзор за лекарственной устойчивостью
GDF	Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами
GRADE	Система оценки, разработки и экспертизы рекомендаций
HIV	Вирус иммунодефицита человека
LPA	Анализ методом молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами
MGIT	Пробирка с индикатором роста микобактерий
PI	Ингибитор протеазы

1. Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подготовила настоящий *Практический справочник ВОЗ по туберкулезу* в качестве источника практических рекомендаций и материала, дополняющего последнюю редакцию *Сводного руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза* (далее именуемое «Сводное руководство ВОЗ»). В настоящем документе содержится информация о выборе и составлении режимов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ), включая туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый (МЛУ/РУ-ТБ) и подтвержденный рифампицин-чувствительный, изониазид-устойчивый туберкулез (H_y-ТБ) *(1)*.

В основу стратегий, описанных в настоящем модуле, легли преимущественно последние рекомендации ВОЗ *(1–3)*, подготовленные группами по разработке рекомендаций (ГРР) на базе Системы оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (GRADE) *(4)*. В то же время во многих случаях клиническая и программная информация, содержащаяся в настоящих рекомендациях и необходимая для их осуществления, носит недостаточно подробный характер. Данный модуль дополняет Сводное руководство в части практических рекомендаций, основанных на примерах передового опыта и знаний из таких областей, как фармакокинетика, фармакодинамика, микробиология, фармаконадзор и программное и клиническое ведение заболевания.

2. Часто используемые термины и основные определения, связанные с лечением лекарственно-устойчивого ТБ

В данном разделе приводятся краткие определения ряда основных терминов, которые используются в этом и других модулях.

Тестирование на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) – тестирование *in vitro* с использованием молекулярных генотипических методов для обнаружения мутаций, вызывающих устойчивость к препарату, или с использованием фенотипических методов для определения чувствительности к препарату *(5, 6)*.

Изониазид-устойчивый ТБ (H_y-ТБ) ТБ, вызванный устойчивыми к изониазиду и чувствительными к рифампицину штаммами *M. tuberculosis*.

Рифампицин-устойчивый ТБ (РУ-ТБ) – ТБ, вызванный устойчивыми к рифампицину штаммами M. tuberculosis. Эти штаммы могут быть чувствительными или устойчивыми к изониазиду (в последнем случае речь идет о МЛУ-ТБ) либо устойчивыми к другим противотуберкулезным препаратам первого или второго ряда.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – ТБ, вызванный штаммами *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), устойчивыми по крайней мере к рифампицину и изониазиду одновременно.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый (МЛУ/РУ-ТБ) – это термин, используемый в настоящем руководстве и других материалах в качестве общего наименования для случаев МЛУ-ТБ и РУ-ТБ; режимы лечения МЛУ-ТБ могут использоваться для случаев как МЛУ-ТБ, так и РУ-ТБ. МЛУ/РУ-ТБ, как правило, означает всех пациентов с МЛУ-ТБ или РУ-ТБ.

Лечение МЛУ-ТБ означает варианты лечения, предназначенные для пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) отличается устойчивостью к любому фторхинолону и по меньшей мере к одному из трех инъекционных препаратов второго

ряда (капреомицин, канамицин и амикацин) в дополнение к множественной лекарственной устойчивости[1].

Обширный (или тяжелый) туберкулез (ТБ) означает наличие двусторонних полостей распада или обширных паренхиматозных повреждений, выявляемых при рентгенографии грудной клетки. У детей в возрасте до 15 лет тяжесть заболевания обычно определяется наличием полостей распада или двустороннего поражения легких на рентгенографии грудной клетки.

Тяжелый внелегочный ТБ означает наличие милиарного ТБ или туберкулезного менингита. У детей в возрасте до 15 лет внелегочные формы заболевания, отличные от лимфаденопатии (поражения периферических узлов или изолированных тканей средостения без компрессии), рассматриваются как тяжелые (на базе Wiseman et al., 2012 *(7)*).

Противотуберкулезный препарат (лекарственное средство) второго ряда – это средство, используемое для лечения лекарственно-устойчивого ТБ. Препараты первого ряда, используемые для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (этамбутол, изониазид и пиразинамид), также могут использоваться в режимах лечения МЛУ-ТБ. Стрептомицин в настоящее время считается противотуберкулезным препаратом второго ряда и используется только в качестве замены амикацина в следующих ситуациях: когда амикацин недоступен; когда присутствует подтвержденная устойчивость к амикацину и подтвержденная чувствительность к стрептомицину; когда составление полностью перорального режима невозможно.

Короткий режим лечения МЛУ-ТБ – это в основном стандартизованный курс лечения МЛУ/РУ-ТБ продолжительностью менее 12 месяцев.

(Вероятно, целесообразно также определение короткого полностью перорального режима лечения МЛУ/РУ-ТБ (КППР) или короткого перорального режима лечения МЛУ/РУ-ТБ (КПР), варианты которого впервые рекомендованы в сводном руководстве ВОЗ (1), а именно короткого, полностью перорального режима лечения МЛУ/РУ-ТБ, включающего бедаквилин (КППР(Б) или КПР(Б)) и режима «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (BPaL или КПР BPaL), см. разделы 5, 7 настоящего справочника – прим. редактора перевода)

Длительные режимы лечения МЛУ-ТБ – это режимы продолжительностью не менее 18 месяцев, применяемые для лечения МЛУ/РУ-ТБ и разработанные с учетом иерархической модели рекомендованных препаратов таким образом, чтобы включать в себя минимальное количество противотуберкулезных препаратов, признанных эффективными по данным истории болезни пациента или в рамках моделей лекарственной устойчивости.

Эмпирическое лечение означает начало лечения до получения лабораторного подтверждения спектра лекарственной устойчивости. Эмпирические режимы могут носить как *стандартизированный* (то есть состав и продолжительность лечения в значительной степени закреплены и не подлежат пересмотру), так и *персонализированный* (то есть с адаптацией к местной эпидемиологической ситуации и особым потребностям конкретного пациента

1 Вероятно, текущее определение ШЛУ-ТБ потребует изменений в связи с постепенным отказом от инъекционных препаратов, появлением моделей устойчивости, лучше отвечающих существующим и будущим режимам лечения, а также благодаря достижениям в области методов диагностики и тестирования на лекарственную чувствительность (ТЛЧ). Изменения в определении ШЛУ-ТБ будут обсуждаться в ходе консультаций с экспертами и войдут в пересмотренные руководства ВОЗ по эпиднадзору и составлению отчетности. Выбор соответствующих режимов лечения для пациентов со штаммами, демонстрирующими множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), а также дополнительную устойчивость к фторхинолонам (так называемую пред-ШЛУ), становится все более важной и реальной задачей благодаря стремительному развитию молекулярного ТЛЧ.

или группы пациентов) характер[2]. В целом чем больше имеется информации о спектре лекарственной устойчивости, тем реже данный режим будет иметь статус эмпирического лечения и тем выше вероятность того, что лечение будет достаточно эффективным без применения необоснованных препаратов, которые вряд ли принесут пользу пациенту. Таким образом, наличие полного спектра быстрых молекулярных тестов помогает выработать окончательный режим терапии, обеспечивающий наибольшую вероятность излечения.

Вероятность эффективности препарата оценивается на основании одного или нескольких следующих параметров: подтверждение чувствительности у конкретного пациента; подтверждение чувствительности у вероятного источника заражения; отсутствие известной устойчивости к другому препарату, имеющему перекрестную устойчивость с данным препаратом; редкость использования препарата в данном географическом районе (возможно, подкрепленная низким уровнем лекарственной устойчивости, выявленным в ходе эпиднадзора); отсутствие препарата в предыдущем режиме, который не привел к выздоровлению данного пациента[3].

Применение препаратов по незарегистрированным показаниям («вне инструкции») означает, что соответствующие показания, возрастная группа пациентов, дозировка, срок применения или способ введения при использовании данных фармацевтических препаратов отличаются от инструкций, утвержденных национальными органами по контролю лекарственных средств *(8)*. Ряд препаратов (например, фторхинолоны, клофазимин и линезолид) ранее применялись для лечения МЛУ-ТБ «вне инструкции». Однако благодаря появлению достаточного объема фактических данных, подтверждающих их эффективность и безопасность при лечении пациентов с ТБ, использование данных препаратов сегодня уже не считается применением «вне инструкции». В основе решения о применении препаратов «вне инструкции», как правило, лежит клиническая оценка: лечащие врачи приходят к выводу о том, что эффективность терапии будет выше в случае применения препаратов, не входящих в число рекомендованных национальными органами по контролю лекарственных средств. Такие результаты наблюдались при применении бедаквилина и деламанида в течение периода, превышающего шесть месяцев (см. раздел 6 настоящего модуля).

Нежелательная реакция – это любое неблагоприятное медицинское явление, которое может наблюдаться у пациента с ТБ во время лечения фармацевтическим препаратом, но необязательно является следствием такого лечения.

Серьезная нежелательная реакция – это нежелательная реакция, которая приводит к смерти или ситуации угрозы для жизни, госпитализации или продлению госпитализации, стойкой или тяжелой инвалидности либо появлению врожденной аномалии. Под это понятие подпадают также серьезные нежелательные реакции, которые не приводят незамедлительно к одному из вышеперечисленных исходов, однако требуют вмешательств для предупреждения их наступления. При возникновении серьезной нежелательной реакции могут потребоваться кардинальные вмешательства, например прекращение приема препарата, который предположительно стал причиной такой реакции.

---

2 Так, например, эмпирический режим лечения МЛУ-ТБ может использоваться в отношении пациентов с диагностированным ТБ, находившихся в тесном контакте с пациентом с МЛУ/РУ-ТБ и еще не получивших подтверждения диагноза МЛУ/РУ-ТБ по итогам диагностического тестирования, а также в отношении пациентов с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ, которые ожидают проведения ТЛЧ к препаратам второго ряда (например, результатов анализа олигонуклеотидными зондами LPA для выявления устойчивости к фторхинолонам). Поскольку для ряда пациентов постановка окончательного диагноза не всегда является возможной, наилучшим вариантом с точки зрения прогноза их заболевания является начало эмпирического лечения.

3 При неопределенности в отношении эффективности какого-либо препарата он может быть включен в режим, но его следует рассматривать как дополнение к целевому количеству необходимых препаратов (обычно в начале лечения применяются как минимум четыре эффективных препарата). В случае возникновения такой неопределенности нередко требуется клиническая оценка, позволяющая установить, действительно ли препарат «с высокой вероятностью является эффективным» и перевешивает ли польза от его включения в режим дополнительную токсичность, увеличение количества принимаемых таблеток или другие недостатки.

Операционные исследования или исследования внедрения: «использование методик систематических исследований для принятия программных решений в целях достижения конкретного результата» *(9)*. В контексте настоящего документа также означает прикладные исследования, направленные на формирование основной доказательной базы, которая будет использоваться для эффективного, устойчивого и надежного применения вмешательств в системе здравоохранения в целях улучшения здоровья или результатов лечения пациентов. Подобные исследования направлены на устранение информационных пробелов в отношении эффективности, действенности и существующих практик лечения, что позволяет добиться наибольших успехов в борьбе с болезнями *(10)*. Кроме того, операционные исследования предоставляют лицам, принимающим решения, информацию,позволяющую повысить эффективность программ в области здравоохранения *(11)*.

3. Основные особенности лечения лекарственно-устойчивого ТБ

3.1 Доступ к ТЛЧ

В настоящем руководстве по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза особо подчеркивается важность доступного, надежного и качественного ТЛЧ, которое проводится национальными программами борьбы с туберкулезом (НПТ) и соответствующими лабораториями, при выборе режимов лечения, рекомендованных ВОЗ. Благодаря быстрым молекулярным тестам НПТ становится все легче выявлять МЛУ/РУ-ТБ и другие виды устойчивости и использовать полученные результаты для обоснования решений о выборе лечения *(12, 13)* (см. также разделы 4–7). Таким образом, необходимо предусмотреть наличие и доступность быстрых молекулярных тестов, чтобы обеспечить проведение ТЛЧ как минимум к рифампицину и фторхинолонам, поскольку от результатов ТЛЧ к этим двум препаратам зависит выбор оптимального первоначального режима лечения. Наращивание возможностей НПТ по обеспечению доступа к ТЛЧ должно сопровождаться укреплением потенциала в области эпиднадзора в целях выявления местной распространенности штаммов ТБ с лекарственной устойчивостью и программного ведения ТБ. Установление подобной достоверной информации возможно лишь при наличии надлежащего эпиднадзора, в основе которого могут лежать как данные, полученные по итогам планового диагностического ТЛЧ среди пациентов с ТБ (то есть непрерывный эпиднадзор), так и результаты специальных обследований, репрезентативных для всех групп пациентов с ТБ (то есть обследования на лекарственную устойчивость)*(14)*. По итогам местного эпиднадзора в отношении лекарственно-устойчивого туберкулеза должна быть получена достоверная оценка частоты случаев устойчивости как минимум к рифампицину и изониазиду у пациентов с впервые диагностированным ТБ и к фторхинолонам у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, а также определенная информация о частоте случаев лекарственной устойчивости в соответствующих подгруппах ранее леченных случаев (например, рецидив или неэффективное лечение ТБ препаратами первого ряда и возвращение пациента после потери для последующего наблюдения). В ряде обследований лекарственной устойчивости в качестве основного целевого показателя используется устойчивость к рифампицину, учитывая, что в отношении всех случаев РУ-ТБ применяются режимы лечения МЛУ-ТБ *(1, 15)*.

ВОЗ рекомендует использовать утвержденное быстрое молекулярное ТЛЧ в качестве первоначального теста до начала соответствующей терапии в целях выявления лекарственной устойчивости у всех пациентов с ТБ, включая новые случаи ТБ и ранее лечившихся пациентов. Благодаря более широкому признанию проблемы лекарственной устойчивости и расширению доступа к быстрым молекулярным тестам увеличилось и количество программ, проводящих тестирование как минимум на устойчивость к рифампицину на начальном этапе лечения ТБ Помимо метода тестирования Xpert MTB/RIF® на чувствительность к рифампицину существует также анализ методом молекулярной гибридизации с типоспецифическими зондами (LPA), который позволяет выявлять мутации, обычно связанные с устойчивостью

к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и инъекционным препаратам второго ряда. В настоящее время еще не разработаны быстрые молекулярные тесты на чувствительность к этамбутолу и пиразинамиду. Результаты LPA обычно готовы в течение нескольких дней после проведения тестирования и могут быть использованы для принятия решения относительно первоначального режима лечения H_y-ТБ или ряда других форм моно- или полирезистентного ТБ. LPA не только отличается быстротой получения результатов, но и может служить источником информации о сочетаниях мутаций, способных повлиять на выбор терапии (например, присутствие исключительно мутации *inh*A с большой долей вероятности может означать, что лечение изониазидом может быть эффективно при введении в высоких дозах, тогда как мутация *kat*G или сочетание мутаций *inh*A и *kat*G исключают эффективность изониазида даже в высоких дозах). При выявлении устойчивости к рифампицину необходимо незамедлительно провести быстрые молекулярные тесты на устойчивость к изониазиду и фторхинолонам, чтобы принять обоснованное решение относительно выбора режима лечения *(16)*. Быстрые молекулярные тесты как к рифампицину, так и к фторхинолонам широко доступны; страны накопили обширный опыт по использованию этих тестов, и при необходимости доступ к ним можно получить благодаря поддержке основных доноров. Коммерчески доступные методы быстрого молекулярного тестирования (например LPA для препаратов второго ряда) позволяют выявить около 85% устойчивых к фторхинолону штаммов *(13)*. При высокой распространенности устойчивости к фторхинолонам или при подозрении на устойчивость, несмотря на отрицательные результаты тестов, рекомендуется рассмотреть возможность проведения ТЛЧ к этим препаратам методом посева.

Работа страновых программ должна быть направлена на обеспечение ТЛЧ ко всем противотуберкулезным препаратам, для которых в настоящее время разработаны надежные и воспроизводимые методы тестирования (например, бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламанид и пиразинамид). Критически значимые концентрации ряда препаратов были либо впервые установлены (бедаквилин, деламанид, клофазимин и линезолид), либо пересмотрены (фторхинолоны) в ходе технических консультаций ВОЗ, состоявшихся в 2017 г. *(17)*. При наличии такой возможности в качестве эталонного метода для выявления устойчивости к пиразинамиду будет использоваться таргетированное или полногеномное секвенирование (или секвенирование гена *pncA*). Выводы о наличии чувствительности к этионамиду/протионамиду могут отчасти основываться на результатах молекулярного тестирования на устойчивость к изониазиду (то есть при выявлении мутаций в промоторе гена *inhA*) методом LPA. Фенотипическое ТЛЧ к циклосерину/теризидону, этамбутолу, этионамиду/протионамиду, имипенему/меропенему и парааминосалициловой кислоте не рекомендуется в качестве стандартного метода тестирования по причине вероятной ненадежности результатов *(16)*.

Невозможность проведения планового ТЛЧ среди всех пациентов, несмотря на все прилагаемые усилия, не должна препятствовать началу лечения режимом МЛУ-ТБ, поскольку от него может зависеть жизнь пациента, однако при этом следует всегда помнить о возможных рисках неэффективного лечения и повышения уровня лекарственной устойчивости, что впоследствии снизит вероятность успешного результата лечения. При отсутствии ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам второго ряда на момент начала лечения лечащий врач и руководитель программы борьбы с ТБ должны оценить вероятную эффективность этих препаратов, опираясь на историю применения противотуберкулезных препаратов второго ряда в лечении конкретного пациента спектр лекарственной устойчивости контакта или индексного пациента (первого выявленного случая) и новейшие репрезентативные данные эпиднадзора за лекарственной устойчивостью. Следовательно, при составлении режима лечения необходимо учитывать достоверную историю лечения противотуберкулезными препаратами второго ряда, но не рассматривать ее в качестве основного источника фактических данных, на котором должна быть основана клиническая оценка. Поскольку в случае пациентов-детей не всегда имеется возможность получить результаты ТЛЧ по причине трудностей со сбором надлежащих образцов или отсутствия бактериологического подтверждения, выбор терапии, как правило, определяется спектром лекарственной устойчивости вероятного

индексного пациента (первого выявленного случая). В случае отсутствия индивидуального ТЛЧ выбор и разработка режимов лечения МЛУ-ТБ в значительной степени зависят от данных, полученных по итогам эпиднадзора в отношении соответствующей группы населения. Помимо результатов эпиднадзора в отношении лекарственно-устойчивого туберкулеза, важно, чтобы лечащие врачи были осведомлены о том, какие препараты регулярно используются в том или ином географическом регионе или среди определенных групп пациентов. При отсутствии возможности проведения планового ТЛЧ среди отдельных пациентов рекомендуется сохранить штаммы *M. tuberculosis*, полученные до начала лечения или во время его мониторинга, в целях последующего полногеномного секвенирования в случае неэффективного лечения.

Результаты ТЛЧ, как правило, служат основой для выбора химиотерапии в рамках режимов лечения ТБ и МЛУ-ТБ. Наиболее полезными с клинической точки зрения являются результаты ТЛЧ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам, проведенного в лабораториях с внешним контролем качества. В настоящее время были также утверждены методы фенотипического ТЛЧ – с помощью пробирки с индикатором роста микобактерий (MGIT) – к бедаквилину, линезолиду, клофазимину, пиразинамиду и деламаниду *(16, 17)*. Мутации в промоторе гена *inh*A выявляются с помощью LPA для препаратов первого ряда и свидетельствуют о наличии устойчивости к тиоамидам. Оперативное внедрение и применение этих методов является важным условием для обеспечения рациональной противомикробной терапии, сопровождающей переход к новым режимам лечения. В настоящее время ведется разработка стандартизированного метода ТЛЧ к претоманиду, и ожидается, что данная методика будет доступна уже в ближайшем будущем. Следует в приоритетном порядке наращивать возможности для тестирования на чувствительность как минимум к бедаквилину и линезолиду, однако выбор и реализация режимов лечения могут и должны продолжаться одновременно с работой по наращиванию возможностей ТЛЧ.

Результаты фенотипического ТЛЧ к этамбутолу, этионамиду и протионамиду могут быть недостоверными и невоспроизводимыми, особенно при проведении такого ТЛЧ в учреждениях, где отсутствуют надлежащие внешние механизмы обеспечения качества. Кроме того, для некоторых других препаратов второго ряда (таких как, например, циклосерин/теризидон, имипенем-циластатин/меропенем и парааминосалициловая кислота) утвержденные методы ТЛЧ отсутствуют *(16)*.

Несмотря на нехватку определенных данных о ТЛЧ, НПТ должны стремиться к проведению тестирования на лекарственную устойчивость и сводить эмпирическое лечение к минимуму. При этом необходимо постоянно и тщательно отслеживать клинический ответ пациента на лечение. Если ответ на лечение оказывается неудовлетворительным, следует рассмотреть вероятность не диагностированной лекарственной устойчивости и другие возможные объяснения отсутствия ответа на терапию (например, ненадлежащее или непоследовательное соблюдение режима, воспалительный синдром восстановления иммунитета [ВСВИ] или наличие коморбидных состояний) *(18)*.

3.2 Мониторинг безопасности, оказание поддержки пациентам и ведение коморбидных состояний

Все предоставляемое лечение должно быть приведено в соответствие со стандартами, рекомендованными ВОЗ, включая поддержку и уход, ориентированные на нужды и интересы пациента, получение информированного согласия в случае необходимости, соблюдение принципов надлежащей клинической практики, активный мониторинг безопасности противотуберкулезных лекарственных средств (аМБЛ) и регулярный мониторинг состояния пациентов для оценки эффективности режимов лечения. Поставщики услуг здравоохранения должны проводить тщательное клиническое и бактериологическое последующее наблюдение для оценки ответа на лечение ТБ, используя общую лабораторную поддержку для мониторинга

и ведения нежелательных реакций и коморбидных состояний. Важным условием, от которого зависит соблюдение режима лечения, является оказание социальной поддержки *(5)*. В лечение всех пациентов, находящихся на любом из режимов МЛУ-ТБ, рекомендуется включить определенные программные элементы (например, аМБЛ) *(5, 19)*. В медицинскую карту больного следует включать соответствующий график лабораторных тестов и клинических осмотров для выявления нежелательных реакций *(5)*. В некоторых условиях, когда нет возможности обеспечить полномасштабный аМБЛ и отсутствуют полностью обновленные национальные рекомендации, пациенты не должны быть вынуждены дожидаться наличия всех компонентов программы для получения необходимых вмешательств, которые могут быть жизненно необходимыми. В сводном руководстве ВОЗ также особо отмечается, что поддержка пациентов является важнейшим условием соблюдения режима лечения и улучшения результатов в отношении здоровья *(1)*.

3.3 Варианты режимов лечения лекарственно-устойчивого ТБ

Сокращенные обозначения режимов лечения, используемые в таблицах и тексте настоящего документа, содержат информацию о числе месяцев, на протяжении которых применяется соответствующее сочетание препаратов, а в случаях, если срок применения некоторых препаратов отличается, эта информация также указывается в виде подстрочного индекса в скобках. В качестве примеров сокращенных обозначений режимов можно привести следующие:

- Режим лечения изониазид-устойчивого туберкулеза: **6 (H)REZ-Lfx** (6-месячный режим лечения, включающий в себя рифампицин, этамбутол, пиразинамид и левофлоксацин. При использовании 4-х компонентного КПФД(HREZ) может быть добавлен изониазид).
- Короткий режим лечения МЛУ/РУ-ТБ: **4–6 Bdq$_{(6\ m)}$-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E** (короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим).
- Короткий режим лечения МЛУ/РУ-ТБ при устойчивости к хинолонам: **6–9 Bdq-Pa-Lzd** (режим лечения продолжительностью от 6 до 9 месяцев, состоящий из бедаквилина, претоманида и линезолида – режим BPaL).
- Длительный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ: **18 Bdq$_{(6\ m)}$-Lfx/Mfx-Lzd-Cfz** (18-месячный режим лечения, включающий прием бедаквилина в течение первых 6 месяцев и левофлоксацина или моксифлоксацина, линезолида, клофазимина на протяжении 18 месяцев).

Изониазид является одним из наиболее значимых компонентов режимов лечения ТБ препаратами первого ряда. Пациенты с H$_y$-ТБ, находящиеся на режиме 2HREZ/4HR[4], имеют значительно более высокий риск неэффективного лечения, рецидива или приобретения дополнительной устойчивости, чем пациенты с лекарственно-чувствительным ТБ. Приобретение МЛУ-ТБ является серьезным последствием ненадлежащей терапии H$_y$-ТБ, поскольку оно влечет за собой значительно более продолжительное лечение с применением большего числа препаратов второго ряда. **Рекомендованным вариантом лечения для пациентов с подтвержденным H$_y$-ТБ и рифампицин-чувствительным туберкулезом является 6-месячный режим лечения 6(H)REZ-Lfx, включающий рифампицин, этамбутол, пиразинамид и левофлоксацин**. Режим 6(H)REZ рекомендован для лечения H$_y$-ТБ у пациентов с неподтвержденной чувствительностью к рифампицину и при невозможности использовать левофлоксацин, а также для лечения H$_y$-ТБ у пациентов с устойчивостью к фторхинолонам, непереносимостью левофлоксацина или другими противопоказаниями.

4 2HREZ/4HR предусматривает ежедневный прием изониазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида на протяжении двух месяцев с последующим переходом на изониазид и рифампицин на протяжении четырех месяцев.

Рекомендуемым вариантом лечения МЛУ/РУ-ТБ для пациентов, не принимавших ранее препараты второго ряда на протяжении более чем 1 месяца и не имеющих устойчивости к фторхинолонам, а также для пациентов, не имеющих распространенного поражения или тяжелого внелегочного ТБ, является **короткий, полностью пероральный, включающий бедаквилин режим** (**4–6 Bdq$_{(6\ m)}$-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E**[5]). В условиях, когда существует высокая вероятность устойчивости к другим препаратам, входящим в данный режим (или когда речь идет о пациентах с подтвержденной устойчивостью к другим препаратам), в рамках операционного исследования в короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим могут быть внесены дополнительные изменения, разработанные с учетом перечня приоритетных противотуберкулезных препаратов второго ряда. Данные об эффективности, безопасности и переносимости подобных изменений в режимах длительностью менее 12 месяцев отсутствуют, в связи с чем такие изменения подлежат оценке в условиях операционного исследования *(1)*. Существуют ситуации, в которых таким пациентам рекомендуется длительный режим лечения.

Для пациентов с тяжелой степенью МЛУ/РУ-ТБ, тяжелыми формами внелегочного ТБ, дополнительной устойчивостью к фторхинолонам или историей лечения препаратами второго ряда в течение более чем 1 месяца предпочтителен **индивидуальный длительный режим**, составленный на основании перечня приоритетных препаратов, рекомендованного в сводном руководстве ВОЗ (таблица 6.1).

Режим лечения продолжительностью 6–9 месяцев, включающий бедаквилин, претоманид и линезолид (BPaL), может назначаться в условиях операционного исследования пациентам с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам, не получавшим ранее бедаквилин или линезолид (<2 недель, согласно определению). Этот режим не может быть рекомендован для программного применения в международном масштабе до того, как будут получены дополнительные доказательства его эффективности и безопасности. В то же время режим BPaL может быть рассмотрен в качестве последнего средства терапии в рамках программных условий (вне операционного исследования) для отдельных пациентов, для которых не представляется возможным разработать эффективный режим лечения на базе существующих рекомендаций. Для внедрения такого режима должны быть предусмотрены высокие общепринятые стандарты мониторинга ответа на лечение и нежелательных реакций, а также оказание эффективной поддержки пациентам.

Решения относительно оптимальных режимов лечения должны приниматься исходя из вероятной эффективности, безопасности, предпочтений пациентов и клинической оценки, а также с учетом результатов тестирования на чувствительность, истории лечения больного, тяжести и локализации его заболевания.

5 Прием бедаквилина длится 6 месяцев. Прием левофлоксацина/моксифлоксацина, этионамида, этамбутола, изониазида (в высокой дозе), пиразинамида и клофазимина длится 4 месяца (продолжительность приема может быть продлена до 6 месяцев в том случае, если по истечении 4 месяцев результат микроскопии мазка мокроты у пациента остается положительным), с последующим переходом на режим приема левофлоксацина/моксифлоксацина, клофазимина, этамбутола и пиразинамида в течение 5 месяцев.

4. Режим лечения рифампицин-чувствительного и изониазид-устойчивого ТБ

ВОЗ опубликовала свое первое основанное на фактических данных руководство по лечению H_y-ТБ с использованием подхода GRADE в 2018 г. *(1)*. В основе данного руководства лежат следующие две рекомендации.

Рекомендация 1.1. Для пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом рекомендуется лечение рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом и левофлоксацином в течение 6 месяцев.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 1.2. Не рекомендуется добавлять в режим лечения пациентов с подтвержденным рифампицин-чувствительным и изониазид-устойчивым туберкулезом стрептомицин или другие инъекционные препараты.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Данные рекомендации носят условный характер *(4)* и отличаются очень низкой степенью уверенности в фактических данных.

Базовый режим можно кратко выразить следующим образом:

Режим лечения H_y-ТБ: 6(H)REZ-Lfx

Все препараты, входящие в данный режим, рассчитаны на ежедневный прием в течение 6 месяцев. При использовании комбинированных препаратов с фиксированной дозой изониазид является возможным, но не обязательным компонентом данного режима. В случае невозможности использовать левофлоксацин по причине устойчивости к фторхинолонам, их непереносимости или из-за других противопоказаний, режим 6(H)REZ может быть назначен на срок продолжительностью 6 месяцев на условиях ежедневного приема препаратов.

4.1 Показания к применению

Режим лечения H_y-ТБ рекомендуется в тех случаях, когда была подтверждена устойчивость к изониазиду и исключена устойчивость к рифампицину. Перед тем как начать лечение левофлоксацином, необходимо исключить устойчивость к рифампицину с помощью быстрых молекулярных тестов (например, Xpert MTB/RIF); эти меры помогут избежать

непреднамеренного назначения пациентам с МЛУ/РУ-ТБ ненадлежащего режима лечения. По возможности необходимо также проводить ТЛЧ к фторхинолонам и пиразинамиду.

Не рекомендуется назначать режим лечения H_y-ТБ в том случае, если устойчивость к изониазиду не была подтверждена или не предполагается с высокой долей вероятности (например, если ТБ подтвержден у пациента, находившегося в тесном контакте с задокументированным случаем H_y-ТБ). Это позволит избежать необоснованного назначения левофлоксацина и продолжительного приема пиразинамида в тех случаях, когда пациенты с ТБ могут быть излечены с помощью режима 2HREZ/4HR. Если после начала режима лечения H_y-ТБ результаты первоначального ТЛЧ выявляют чувствительность к изониазиду, режим может быть скорректирован таким образом, чтобы пациент смог успешно завершить курс лечения ТБ препаратами первого ряда.

Эти рекомендации распространяются как на взрослых, так и на детей, включая людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). В связи с этим необходимо проводить тестирование на ВИЧ и обеспечить лечение ЛЖВ с помощью антиретровирусной терапии (АРТ), причем антиретровирусная терапия должна быть начата в течение 8 недель с момента начала лечения ТБ (независимо от количества клеток CD4) или в течение первых 2 недель, если речь идет о пациентах с выраженной иммуносупрессией (т. е. выраженным иммунодефицитом (например, количество клеток CD4 <50 ед./мм^3) *(20)*. Этот режим также с высокой вероятностью будет эффективен при лечении пациентов с внелегочным H_y-ТБ, однако в этом случае рекомендуется проконсультироваться с соответствующими специалистами.

Лечение H_y-ТБ рекомендуется начинать в том случае, если выполняется один из нижеперечисленных критериев.

- Подтверждение H_y-ТБ и исключение устойчивости к рифампицину до начала лечения ТБ – в подобных случаях незамедлительно следует начинать режим лечения 6(H)REZ-Lfx. Режим можно начинать применять в ситуациях, когда имеются серьезные основания для постановки подобного диагноза (например, пациент находился в тесном контакте с подтвержденным случаем H_y-ТБ), но результаты ТЛЧ еще не получены. Если результаты ТЛЧ, проведенного в начале лечения, впоследствии укажут на чувствительность к изониазиду, прием левофлоксацина прекращается, в пациент проходит курс лечения в режиме 2HREZ/4HR.
- Выявление H_y-ТБ после начала режима 2HREZ/4HR (под этот критерий подпадают и пациенты, у которых устойчивость к изониазиду не была диагностирована на начальном этапе лечения или развилась в период лечения препаратами первого ряда). В таких случаях необходимо провести (или повторить) быстрое молекулярное тестирование на устойчивость к рифампицину. Как только устойчивость к рифампицину будет исключена, необходимо назначить пациенту полный 6-месячный курс (H)REZ с левофлоксацином. Продолжительность режима обусловлена необходимостью приема левофлоксацина на протяжении 6 месяцев. Обычно это подразумевает, что прием сопутствующих препаратов первого ряда осуществляется дольше. Появление данных о наличии устойчивости в процессе лечения становится серьезной проблемой для лечащего врача, поскольку результаты могут больше не отражать лекарственную чувствительность текущей популяции бактерий: ненадлежащий режим лечения (в некоторых случаях представляющий собой функциональную монотерапию) в промежутке мог способствовать приобретению дополнительной устойчивости. Неожиданное выявление устойчивости к одному препарату означает, что лечащий врач должен повторить ТЛЧ ко всем остальным препаратам, входящим в режим лечения. Во вставке 4.1 приводится пример типичной ситуации, которая может возникнуть в таких обстоятельствах.

4.2 Состав и продолжительность режима лечения

Продолжительность режима лечения H_y-ТБ обычно определяется необходимостью завершения режима, содержащего фторхинолоны, что составляет 6 месяцев. Это означает, что в случае диагностирования H_y-ТБ *после* начала лечения препаратами первого ряда, длительность приема сопутствующих препаратов (HREZ) в конечном счете составит более 6 месяцев.

Решение о продлении режима (H)REZ-Lfx на срок более 6 месяцев для пациентов с обширными полостями распада и со стабильно положительными результатами бактериоскопии мазка и посева мокроты принимается в индивидуальном порядке. Продление лечения повышает риск токсичности препаратов, в первую очередь пиразинамида и этамбутола, прием которых обычно составляет не более 2 месяцев при режиме лечения ТБ препаратами первого ряда. Анализ фактических данных при подготовке руководства ВОЗ по лечению H_y-ТБ выявил неактуальность рекомендации, согласно которой при приеме фторхинолонов длительность приема пиразинамида должна составлять менее 4 месяцев.

Левофлоксацин относится к числу фторхинолонов, рекомендованных для режимов лечения H_y-ТБ по следующим двум причинам. Во-первых, у моксифлоксацина в сочетании с рифампицином отмечено резкое снижение экспозиции *(21)*. Для левофлоксацина подобные сообщения отсутствуют – возможно, по той причине, что данное лекарственное взаимодействие еще недостаточно хорошо изучено. Во-вторых, судя по имеющимся данным, левофлоксацин вызывает менее значительное удлинение интервала QT, чем моксифлоксацин.

Левофлоксацин включается в состав режимов лечения H_y-ТБ за исключением следующих случаев: отсутствие возможности провести тестирование на устойчивость к рифампицину, наличие документально подтвержденной устойчивости к фторхинолонам или достоверной информации об их непереносимости, а также имевшееся ранее удлинение интервала QT и беременность. В случае невозможности применения фторхинолона пациенту с H_y-ТБ может быть назначен режим лечения 6(H)REZ; назначение стрептомицина в таких случаях не требуется.

Для удобства пациентов и простоты приема препаратов при лечении H_y-ТБ может использоваться режим HREZ, включающий комбинированный препарат с фиксированной дозой (КПФД) (поскольку REZ КПФД в настоящее время не существует). Дозировка других препаратов первого ряда в режиме лечения H_y-ТБ остается такой же, как и в стандартном режиме лечения препаратами первого ряда 2HREZ/4HR. Никаких положительных или отрицательных изменений в состоянии пациентов при включении в режим лечения изониазида выявлено не было, однако известно, что изониазид способен ослаблять гепатотоксичность пиразинамида *(22, 23)*. Высокодозный изониазид (10–15 мг/кг/сут) может сохранить свою эффективность при использовании в комбинированных режимах лечения и при наличии изолированных мутаций *inh*A, связанных с низкой минимальной ингибирующей концентрацией (МИК), даже если речь идет о «быстрых ацетиляторах» (то есть способности быстро метаболизировать изониазид) *(24)*. Маловероятно, что при наличии одновременно мутаций *inh*A и *kat*G включение в режим изониазида (даже в высокой дозе) будет способствовать повышению эффективности лечения.

Вставка 4.1. Оценка типичной ситуации: несвоевременное получение результатов ТЛЧ при режиме лечения пациента препаратами первого ряда

Перед началом режима 2HREZ/4HR образец мокроты пациента с рифампицин-чувствительным ТБ, подтвержденным путем тестирования Xpert MTB/RIF, был направлен в региональную лабораторию для проведения фенотипического ТЛЧ. Спустя три месяца результаты ТЛЧ были направлены лечащему врачу. По итогам тестирования были выявлены чувствительность к этамбутолу и пиразинамиду и устойчивость к изониазиду. При этом пациент придерживался назначенного режима лечения, набрал вес и в течение 2 месяцев не демонстрировал никаких симптомов заболевания.

Что следует учитывать лечащему врачу и какие меры он должен принимать?

➔ Учитывая, что результаты ТЛЧ были получены три месяца назад, первоначальный спектр устойчивости уже мог измениться и не соответствовать текущей ситуации, поскольку бактерии могли получить дополнительную устойчивость.

➔ С начала третьего месяца лечения пациент должен был находиться в поддерживающей фазе и принимать изониазид и рифампицин (которые обычно являются комбинированными препаратами с фиксированной дозой); однако в действительности пациент получал только монотерацию рифампицином. Необходимо проверить, не развилась ли у пациента в результате такого лечения устойчивость к рифампицину, даже если результаты лечения свидетельствуют об эффективности этого режима. Следует повторить тестирование Xpert MTB/RIF.

- При выявлении устойчивости к рифампицину пациенту следует начать рекомендуемый режим лечения МЛУ-ТБ (см. разделы 5–7 настоящего руководства).
- Если устойчивость к рифампицину выявлена не была, пациента следует перевести на режим (H)REZ-Lfx продолжительностью 6 месяцев. По возможности следует провести ТЛЧ к хинолонам.

Пациенты с H_y-ТБ подвергаются более высокому риску приобретения дополнительной устойчивости и МЛУ-ТБ, которые могут проявиться как в ходе текущего курса лечения, так и во время последующего рецидива. Влияние дополнительной устойчивости к этамбутолу и пиразинамиду на лечение H_y-ТБ остается неясным.

4.3 Практические аспекты

В режимах, рекомендованных для лечения H_y-ТБ, отсутствуют интенсивная и поддерживающая фазы, что упрощает проведение и мониторинг лечения. Лечение носит ежедневный характер, и прерывистая терапия не рекомендована. Для обеспечения благоприятных исходов лечения рекомендуется принимать меры, способствующие соблюдению режима лечения, как то: лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН), социальная поддержка и использование цифровых технологий *(2)*.

Стоимость препаратов, составляющих полный курс лечения 6(H)REZ с левофлоксацином, превышает расходы на режим лечения лекарственно-чувствительного ТБ 2HREZ/4HR *(25)*. Тем не менее режим 6(H)REZ является экономически доступным и осуществимым даже при низком уровне дохода. Применение КПФД позволяет упростить лечение и снизить издержки, а при лечении детей рекомендуется использовать диспергированные формы HRZ, этамбутола

и левофлоксацина. Как и при лечении других форм ТБ, расходы, связанные с обеспечением надлежащего ухода (например, ТЛЧ, поддержка соблюдения лечения и клинический мониторинг), значительно превышают стоимость препаратов.

В настоящее время не существует платформы, утвержденной для диагностики H_y-ТБ и сопоставимой с Xpert MTB/RIF по скорости и удобству выявления устойчивости к рифампицину, хотя сегодня ведется работа над созданием нового картриджа Xpert, который будет способен выявлять устойчивость к изониазиду. LPA для препаратов первого ряда способен выявлять устойчивость к изониазиду, и для его проведения требуется инфраструктура, которой обычно располагают учреждения здравоохранения на районном или центральном уровне. Обработка образца LPA занимает 2–3 дня, в зависимости от набора. Выявить H_y-ТБ возможно так же с помощью ТЛЧ путем культурального исследования с применением жидкой среды (или MGIT), которое проводится на уровне референс-лаборатории, однако это означает, что обязательная обработка для получения результатов займет как минимум 10 дней. Еще одним вариантом является культуральное исследование на твердой среде, но в этом случае результаты будут получены лишь через несколько месяцев. По этой причине данный подход лишь в очень редких случаях может использоваться на начальном этапе и в целях мониторинга ответа на лечение.

Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, более чем три четверти глобального бремени H_y-ТБ приходятся на случаи ТБ, не получавшие противотуберкулезного лечения в прошлом («новые случаи»). Таким образом, факт лечения ТБ в прошлом не указывает на наличие серьезного риска H_y-ТБ: взаимосвязь между предыдущим лечением ТБ и H_y-ТБ является менее выраженной, чем в случае с МЛУ-ТБ. Таким образом, проведение ТЛЧ к изониазиду среди таких пациентов, скорее всего, не выявит множество случаев H_y-ТБ. Существует ряд опасений по поводу ситуаций, когда пациентам, которые уже получали противотуберкулезную терапию в прошлом, назначается лечение H_y-ТБ без предварительного проведения тестирования на лекарственную чувствительность. Во-первых, такое лечение приведет к необоснованному и избыточному приему фторхинолонов и продлению приема пиразинамида у многих пациентов. У большинства пациентов, получающих повторное лечение, H_y-ТБ отсутствует, и для них достаточным является режим 2HRZE/4HR. Во-вторых, если устойчивость к рифампицину не была подтверждена на начальном этапе, то пациенты с МЛУ/РУ-ТБ будут получать ненадлежащий режим лечения, сопряженный с риском приобретения дополнительной устойчивости, в том числе к фторхинолонам. В-третьих, данный подход приведет к тому, что в рамках программы не будет уделяться достаточное внимание задаче тестирования новых (ранее не получавших противотуберкулезную терапию) пациентов с ТБ, на которых обычно приходится основное бремя H_y-ТБ. И наконец, этот подход создает риск возвращения к «режиму повторного лечения», то есть ситуации, которая до недавнего времени наблюдалась во множестве учреждений и выражалась в бессистемном назначении 8-месячного содержащего стрептомицин режима «Категория 2» всем пациентам, ранее проходившим лечение по поводу ТБ.

В условиях, когда имеется необходимый доступ к ТЛЧ, оптимальный порядок диагностики предполагает проведение Xpert MTB/RIF в качестве первоначального теста для всех пациентов, проверяемых на наличие ТБ. При подтверждении ТБ и отсутствии выявленной устойчивости к рифампицину проводится дополнительное тестирование с помощью LPA. На смену LPA могут прийти системы на жидких средах, но минус этого метода заключается в увеличении срока ожидания результатов.

4.4 Мониторинг лечения

Клинический мониторинг лечения пациентов с H_y-ТБ осуществляется в соответствии с теми же принципами, которые действуют в отношении других режимов лечения ТБ препаратами первого ряда (разделы 5.4 и 6.8). Бактериологический контроль мокроты обычно производится по той же схеме, как и в случае с лекарственно-чувствительным ТБ: выполнение прямой микроскопии на 2, 5 и 6-м месяцах лечения. Желательно, однако, сочетать микроскопию мазка с посевом (хотя бы в последний месяц терапии), чтобы удостовериться в том, что у пациента не развилась новая

устойчивость к какому-либо препарату, в первую очередь рифампицину. При отсутствии ответа на лечение следует выявить его причины с помощью ТЛЧ.

В зависимости от клинических проявлений и принимаемых препаратов могут потребоваться оценка функций печени и почек и проведение других анализов крови. Электрокардиография пациентам, находящимся на режиме 6(H)REZ-Lfx, обычно назначается только в тех случаях, когда имеются другие риски удлинения интервала QT. Прием противотуберкулезных препаратов первого ряда может вызвать нежелательные реакции на лекарственные средства, однако такие реакции обычно носят умеренный характер, не представляют угрозы и проходят сами или излечиваются с помощью базовых мер. Врачи, специализирующиеся на лечении ТБ, обычно лучше знакомы с особенностями этих препаратов, чем с левофлоксацином, который отличается хорошими показателями безопасности при лечении как взрослых, так и детей, при условии соблюдения дозировки, рекомендованной в приложении I, даже при приеме, превышающем 6 месяцев (аналогично режимам лечения МЛУ-ТБ, см. раздел 6.2 и таблицу 6.4). Корректировка дозы рекомендуется в тех случаях, когда клиренс креатинина составляет менее 50 мл/мин, и требует консультации специалиста *(5)*. О нежелательных реакциях на лекарственное средство, равно как и о других негативных воздействиях, связанных с приемом препаратов, необходимо уведомлять самостоятельные системы фармаконадзора в соответствии с предписаниями национального законодательства. Применение аМБЛ в отношении пациентов, получающих лечение в связи с H_y-ТБ, не является обязательным.

Как и в случае с другими подлежащими учету больными ТБ, пациенты с H_y-ТБ должны быть внесены в регистр по туберкулезным заболеваниями, независимо от того, было ли начато лечение и применяется ли режим, содержащий противотуберкулезные препараты второго ряда *(26)*. Данные пациента могут оставаться в регистре в целях мониторинга ответа на лечение и промежуточных и итоговых результатов лечения. Пациенты, не имеющие H_y-ТБ, могут быть внесены в основной перечень случаев лекарственно-чувствительного ТБ для целей учета исходов лечения. Пациенты с H_y-ТБ, получающие фторхинолоны или другие препараты второго ряда помимо режима 6(H)REZ, могут также быть внесены в регистр случаев лечения препаратами второго ряда, если для целей программы необходимо отслеживать количество пациентов, которые находятся на режиме лечения препаратами второго ряда *(5)*. В случае принятия подобных мер важно не включать пациентов без РУ-ТБ в группу пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, чтобы иметь возможность отслеживать исходы лечения.

Будет полезно отслеживать работу, направленную на расширение охвата тестированием и более эффективное выявление случаев H_y-ТБ и их вовлечение в программы лечения, а также улучшение результатов их лечения, отдельно от других случав ТБ или МЛУ/РУ-ТБ. В связи с этим возможен пересмотр показателей МЛУ/РУ-ТБ, поскольку определения исходов лечения для них в настоящее время совпадают с определениями для пациентов, у которых отсутствует МЛУ/РУ-ТБ *(26)*. Представление отчетности может производиться с той же регулярностью, которая рекомендована при стандартном мониторинге других групп пациентов с ТБ.

Объединение данных пациентов с разными моделями устойчивости в одну группу может затруднить работу по сравнению показателей эффективности разных центров и выявлению долговременных тенденций, поскольку такие пациенты могут различаться по уровню риска неэффективного лечения. При этом лечение пациентов с ТБ, у которых отсутствует устойчивость к рифампицину, с помощью режимов, обсуждавшихся в настоящем разделе, приводит к хорошим результатам у большинства пациентов, а конечной целью программ борьбы с ТБ является обеспечение максимальной вероятности успешного лечения. Использование электронных баз данных о случаях ТБ способствует объединению пациентов в группы по сопоставимым моделям устойчивости или эпизодам лечения для проведения более масштабного анализа, который позволяет скорректировать как минимум несколько независимых переменных. При сборе этих данных программам рекомендуется руководствоваться примерами передового опыта и принимать участие в совместных инициативах по обмену историями болезни отдельных пациентов в целях проведения объединенных обзоров глобальных групп пациентов *(28–30)*. Подобные данные могут быть полезны при разработке будущей политики оптимизации режимов лечения лекарственно-устойчивого ТБ.

5. Короткий, полностью пероральный, включающий бедаквилин режим для лечения МЛУ/РУ-ТБ

В данном разделе рассказывается о применении короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ/РУ-ТБ на протяжении 9–12 месяцев. В обновленной редакции руководства содержится следующая рекомендация:

> **Рекомендация 2.1 Для пациентов с подтвержденным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) и исключенной устойчивостью к фторхинолонам, не получавших лечение используемыми в данном режиме противотуберкулезными препаратами второго ряда в течение более чем 1 месяца, рекомендуется короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим продолжительностью 9–12 месяцев.**
> *(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.) (1)*

В 2019 г. ВОЗ приняла решение пересмотреть свои рекомендации относительно применения стандартного короткого режима лечения после изучения программных данных о плановом использовании короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения в ЮАР. В рамках оценки эффективности короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения было изучено в общей сложности 10 152 истории болезни пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, которые начали проходить противотуберкулезную терапию в период с января по июнь 2017 г. В ходе анализа была сопоставлена эффективность данного короткого режима лечения и стандартного короткого режима лечения инъекционными препаратами. По итогам такого анализа ВОЗ подтвердила свою условную рекомендацию относительно назначения короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима пациентам с МЛУ/РУ-ТБ, у которых имеются нижеперечисленные показания *(1)*.

Ожидается, что внедрение короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ/РУ-ТБ позволит повысить эффективность программного ведения лекарственно-устойчивого ТБ в рамках программы борьбы с туберкулезом. В то же время следует учитывать, что данная терапия включает в себя семь препаратов (некоторые из них характеризуются значительной токсичностью), которые принимаются в сочетании друг с другом в течение срока, составляющего до 12 месяцев. Пациентам потребуется поддержка для преодоления трудностей, связанных с заболеванием и его лечением, включая необходимость ежедневного соблюдения режима лечения, нежелательные реакции на лекарственные препараты, косвенные издержки и стигматизацию.

5.1 Показания к применению

Широкое использование короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ-ТБ имеет ряд существенных преимуществ с точки зрения как пациентов, так и систем здравоохранения. В то же время очень важно, чтобы данный режим лечения назначался именно тем пациентам, которые в нем нуждаются.

И пациент, и лечащий врач должны знать, что в программных условиях в ЮАР, у пациентов, имеющих соответствующие показания, короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим продемонстрировал более высокую эффективность, чем рекомендованные ранее длительные режимы лечения МЛУ-ТБ, не включавшие новые препараты, и короткие режимы лечения инъекционными препаратами; такой результат был достигнут благодаря менее вероятной потере пациентов на коротком режиме для последующего наблюдения. Данные о рекомендованных ВОЗ длительных полностью пероральных режимах по состоянию на 2018 г. отсутствуют, и провести анализ и сравнение не представляется возможным.

При принятии решения относительно целесообразности короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения следует учитывать несколько критериев приемлемости. Этот режим может быть назначен пациентам с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ (как минимум с подтвержденной устойчивостью к рифампицину) при исключенной устойчивости к фторхинолонам в следующих ситуациях:

- отсутствие устойчивости к одному из препаратов, используемых в коротком режиме лечения, или подозрений на его неэффективность (кроме устойчивости к изониазиду)[6];
- отсутствие препаратов второго ряда в предыдущем режиме лечения продолжительностью более 1 месяца (при отсутствии подтвержденной чувствительности к данным препаратам второго ряда);
- отсутствие распространенного поражения ТБ и тяжелых форм внелегочного ТБ;
- отсутствие беременности;
- пациенты в возрасте от 6 лет[7].

При принятии решения относительно наиболее перспективного режима лечения для конкретного пациента могут также учитываться другие соображения (в частности, предпочтения пациентов и лечащих врачей).

В случае невозможности использовать короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения МЛУ-ТБ, необходимо провести повторное обследование пациента для назначения длительного режима лечения МЛУ-ТБ. Поставщик медицинских услуг может сделать выбор в пользу длительного полностью перорального режима лечения даже в тех случаях, когда у пациентов имеются показания для короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ-ТБ. Аргументом в пользу такого решения может быть отсутствие достоверной информации о лекарственной чувствительности в ситуации, когда состояние пациента требует незамедлительно начать лечение, не дожидаясь результатов ТЛЧ.

Оценка степени заболевания ТБ. При выборе оптимального режима важно учитывать не только результаты ТЛЧ и другие вышеперечисленные факторы, но и степень заболевания ТБ. Распространенное поражение ТБ означает наличие двусторонних полостей распада или

6 Устанавливается путем фенотипического ТЛЧ или на основании мутации в генах *inhA* или *katG* (но не обоих сразу). Наличие мутаций одновременно в промоторе гена *inhA* и гене *katG* свидетельствует о неэффективности высокодозного изониазида и тиоамидов, и, следовательно, применение короткого режима лечения не допускается.

7 На основании результатов РКИ, проводившегося производителем препарата, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США дало разрешение на назначение бедаквилина детям в возрасте от 5 лет *(32)*. Однако эти данные еще не прошли проверку ВОЗ.

обширных паренхиматозных повреждений при рентгенографии грудной клетки. Степень заболевания у пациентов младше 15 лет обычно определяется наличием полостей распада или двустороннего поражения легких при рентгенографии грудной клетки. Это свидетельствует о важности рентгенографии грудной клетки как элемента диагностики, помимо обычного взаимодействия между пациентом и лечащим врачом. Тяжелые формы внелегочного ТБ определяются наличием милиарного ТБ или туберкулезного менингита. У детей в возрасте до 15 лет к тяжелым относятся внелегочные формы заболевания, отличные от лимфаденопатии (поражение периферических узлов или изолированных тканей средостения без компрессии) (на базе *(7)*).

Результат ТЛЧ. До начала короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ-ТБ рекомендуется проводить тестирование на чувствительность как минимум к фторхинолонам, чтобы исключить устойчивость к ним.

Было доказано, что изониазид входит в число ключевых компонентов коротких режимов лечения даже при наличии устойчивости к этому препарату *(33)*. В случае устойчивости низкого уровня препарат может сохранять остаточную эффективность *in vivo*, при условии его введения в высокой дозе и в качестве одной из составляющих комбинированной терапии. LPA для препаратов первого ряда (MTBDR*plus*) может выявить мутации в промоторе *inh*A или участках гена *kat*G. Обе эти мутации приводят к устойчивости к изониазиду: при наличии мутаций в гене *inh*A возникает устойчивость низкого уровня, а при мутациях в гене *kat*G – устойчивость высокого уровня. Мутации в промоторе гена *inh*A так же свидетельствуют об устойчивости к этионамиду и протионамиду. Наличие обеих мутаций (то есть в промоторе *inh*A и в *kat*G) указывает на неэффективность высокодозного изониазида и тиоамидов и, как следствие, на невозможность применения короткого режима лечения. При отсутствии информации о сочетаниях мутаций у отдельного пациента для принятия решения может также оказаться полезной информация о частоте одновременного возникновения обеих мутаций, полученная в результате эпиднадзора в отношении лекарственной устойчивости в конкретной эпидемиологической ситуации.

Быстрых методов для выявления устойчивости к клофазимину и бедаквилину не существует; тем не менее, благодаря определению критически значимых концентраций для проведения исследования с помощью MGIT, НПТ получили возможность проводить фенотипическое ТЛЧ. Рекомендуется проводить фенотипическое ТЛЧ в самом начале лечения или при получении первого изолята от пациентов во время мониторинга лечения. Если ТЛЧ еще не проводится, программа борьбы с ТБ должна оперативно укрепить потенциал для его проведения и приложить все усилия для обеспечения доступа к одобренным тестам. До тех пор пока не будет обеспечена возможность проведения ТЛЧ к препаратам второго ряда, в том числе к бедаквилину, линезолиду и клофазимину (желательно в качестве временной и крайней меры), решения о лечении могут основываться на эффективности препаратов исходя из клинической истории конкретного пациента и данных эпиднадзора по стране или региону.

В настоящее время имеется ряд данных, указывающих на наличие перекрестной устойчивости между клофазимином и бедаквилином и возникновение определенных мутаций в гене Rv0678, ответственных за эту перекрестную устойчивость. Для дальнейшего изучения механизма образования этой устойчивости и ее клинической значимости требуется сбор дополнительных фактических данных *(34)*. По мере развития лабораторного потенциала в области тестирования на лекарственную чувствительность к препаратам, для которых в настоящее время надежные методики отсутствуют, могут быть пересмотрены и рекомендации относительно первоначального ТЛЧ.

5.2 Состав и продолжительность режима лечения

Рекомендованный ВОЗ в 2020 г. короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения МЛУ-ТБ *(1)* включает бедаквилин, левофлоксацин/моксифлоксацин, клофазимин,

этионамид, этамбутол, изониазид (в высоких дозах) и пиразинамид и рассчитан на 4 месяца (с возможностью продления срока лечения до 6 месяцев в том случае, если у пациента сохраняется положительный результат микроскопии мазка мокроты или посева к концу 4-го месяца лечения), после чего назначается лечение левофлоксацином/моксифлоксацином, клофазимином, этамбутолом и пиразинамидом в течение 5 месяцев. Длительность приема бедаквилина в этом режиме составляет 6 месяцев.

Предлагаемые дозировки описаны в приложении I. В группе пациентов из ЮАР, данные по которой стали предметом анализа, использовался преимущественно левофлоксацин; лишь небольшая доля пациентов получала моксифлоксацин вместо левофлоксацина, а продолжительность приема бедаквилина составляла 6 месяцев. Все препараты принимались ежедневно один раз в сутки, за исключением бедаквилина, который принимался ежедневно в течение первых двух недель и три раза в неделю – в течение оставшихся 22 недель.

Кратко данный режим лечения можно описать так:
4–6 Bdq $_{(6\ m)}$ -Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx-Cfz-Z-E

Начальная фаза: **4–6 Bdq$_{(6\ m)}$-Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto**

Поддерживающая фаза: **5 Lfx-Cfz-Z-E**

Короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения МЛУ/РУ-ТБ применялся в ЮАР в качестве стандартного режима в рамках программных условий. В связи с этим не рекомендуется изменять состав или сокращать продолжительность начальной или поддерживающей фаз или продлять эти фазы в случае отсутствия ответа на лечение. Исключение составляют следующие изменения.

- Если к концу 4-го месяца лечения результат микроскопии мазка мокроты или посева не становится отрицательным, начальная фаза продлевается до тех пор, пока не произойдет конверсия микроскопии мазка или посева; при этом начальная фаза в общей сложности не может быть увеличена на более чем 6 месяцев. Продолжительность последующей фазы составляет 5 месяцев независимо от обстоятельств.
- Продолжительность приема бедаквилина составляет 6 месяцев.
- Протионамид может использоваться вместо этионамида.
- Моксифлоксацин может использоваться вместо левофлоксацина.

Другие изменения в режиме лечения (например, отказ от применения этионамида при наличии мутации в промоторе гена *inh*A или замена этионамида или клофазимина линезолидом) не были изучены и могут непредсказуемым образом отразиться на эффективности короткого режима лечения. В связи с этим в настоящее время любые отклонения от программного применения не рекомендуются.

Если пациент начал получать короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения МЛУ/РУ-ТБ, но впоследствии было установлено, что такое лечение ему противопоказано по причине наличия устойчивости, которая не была выявлена в начале терапии, или из-за возникновения дополнительной устойчивости, делается вывод о возможном дальнейшем приобретении устойчивости. На этом этапе необходимо провести повторное ТЛЧ для определения состава длительного режима лечения. Если выясняется, что у пациентов, которым был назначен длительный режим лечения, имеются показания для короткого режима, они могут быть переведены на него при условии, что лечение не продолжалось дольше 1 месяца. Однако в настоящее время имеется лишь очень ограниченный опыт подобной смены режимов. В случае подобного перевода пациента на новый режим, ему назначается короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения МЛУ/РУ-ТБ на весь срок терапии без каких-либо изменений в ее составе или продолжительности.

5.3 Основные подгруппы

ЛЖВ. Короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения МЛУ/РУ-ТБ может назначаться ЛЖВ, в том числе при получении АРТ. У пациентов с ВИЧ-инфекцией и легочным ТБ существует риск применения препаратов с частично совпадающей и взаимоусиливающей токсичностью и межлекарственного взаимодействия между некоторыми антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами, такими как моксифлоксацин и клофазимин или эфавиренз и бедаквилин. Помимо этого, применение ритонавира может усилить действие бедаквилина, что, в свою очередь, повышает риск нежелательных реакций, обусловленных приемом бедаквилина. В связи с этим рекомендуется избегать комбинации бедаквилина и ритонавира, а в случае ее применения действовать с предельной осторожностью.

Данные, которые были использованы при подготовке сводного руководства ВОЗ 2020 г., включали в себя сведения по группе из ЮАР, в которой большинство ЛЖВ получали АРТ (95%) в сочетании с коротким полностью пероральным, включающим бедаквилин режимом лечения. Рекомендуется внимательно отслеживать состояние пациентов, получающих оба режима, поскольку данные по указанной подгруппе носят ограниченный характер. Важно приступать к режимам АРТ на ранних этапах, в соответствии с рекомендациями ВОЗ *(1)*. Как и в случае с другими ЛЖВ, ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения, могут нуждаться в профилактических препаратах для лечения оппортунистических инфекций, а также в поддержке для соблюдения режима лечения противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами и тщательном мониторинге биомаркеров иммунного статуса.

Дети. Короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения также может назначаться детям в возрасте от 6 лет, хотя на текущий момент был проанализирован лишь небольшой объем соответствующих данных. Препараты, входящие в короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим, уже много лет являются компонентами режимов лечения МЛУ-ТБ и применяются в схожих комбинациях, за исключением бедаквилина, как для взрослых, так и для детей. На сегодняшний день имеется подробное описание сопутствующих нежелательных реакций на лекарственные препараты *(5)* и четко определены дозировки этих препаратов (приложение I). Необходимо по возможности использовать препараты в таких формах, которые учитывают особенности детей (например, диспергируемые и приятные на вкус). Поскольку было доказано, что бедаквилин в таблетках, диспергируемых в воде с образованием суспензии, отличается тем же уровнем биодоступности, что и в виде глотаемых целиком таблеток, он может быть рекомендован для лечения лекарственно-устойчивого ТБ у детей до тех пор, пока не будет разработана удобная для детей форма препарата *(35)*.

ВОЗ в настоящее время не рекомендует назначать бедаквилин детям в возрасте младше 6 лет, главным образом из-за отсутствия данных о его безопасности и использовании в качестве компонента коротких полностью пероральных режимов лечения[8].

Беременные и кормящие женщины. Режим лечения содержит этионамид, который, как правило, не рекомендуется для приема во время беременности, поскольку исследования на животных показали, что данный препарат оказывает негативное воздействие на плод, а надлежащих и тщательно контролируемых исследований в отношении людей не проводилось. Несмотря на необходимость получения более убедительных доказательств того, что источником токсичности является применение во время беременности и лактации конкретных противотуберкулезных препаратов, рекомендуется составлять такие индивидуализированные длительные режимы лечения, в которые не будут включены препараты, о токсичности которых уже известно, до получения более надежных показателей безопасности.

---

8 На основании результатов РКИ, проводившегося производителем препарата, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США дало разрешение на назначение бедаквилина детям в возрасте от 5 лет *(32)*. Однако эти данные еще не прошли проверку ВОЗ.

Рифампицин-устойчивый ТБ без МЛУ-ТБ. Короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения МЛУ-ТБ может применяться у всех пациентов с РУ-ТБ и неподтвержденной устойчивостью к изониазиду (как детей старше 6 лет, так и взрослых).

Пациенты с распространенным поражением. При распространенном поражении пациентам рекомендуется назначать длительный полностью пероральный режим. В программных данных о коротком полностью пероральном, включающем бедаквилин режиме лечения МЛУ-ТБ отсутствует информация о пациентах с распространенным поражением, и, следовательно, данная рекомендация не может быть экстраполирована на эту подгруппу.

Тяжелый внелегочный ТБ. Данные, которые были использованы при подготовке сводного руководства ВОЗ, охватывают преимущественно пациентов с легочным туберкулезом; однако изучаемый короткий полностью пероральный режим, включая бедаквилин, использовался также для лечения пациентов с неосложненными формами внелегочного ТБ. Следовательно, данный режим может также назначаться в указанных подгруппах, но его прямая экстраполяция на все имеющиеся формы внелегочного ТБ не допускается. В зависимости от конкретной локализации заболевания может потребоваться корректировка лечения. Ряд компонентов короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения (например, этамбутол) не проникают в полной мере в спинномозговую жидкость. Отсутствует так же и информация о проникновении в спинномозговую жидкость клофазимина и бедаквилина. Таким образом, рекомендовать применение короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ-ТБ у пациентов с осложненным внелегочным ТБ на данном этапе не представляется возможным.

Пациенты с сахарным диабетом. Данные о применении короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения у пациентов с сахарным диабетом отсутствуют. Таким образом, короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения может быть рассмотрен в качестве допустимой терапии, однако при этом рекомендуется постоянно отслеживать гепатотоксичность препаратов для этой группы пациентов.

В приложении I приводятся дозировки, рекомендованные ВОЗ для короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения и длительного полностью перорального режима лечения. Препараты принимаются ежедневно один раз в сутки, за исключением бедаквилина, который принимался ежедневно в течение первых двух недель и три раза в неделю – в течение оставшихся 22 недель. Более подробная информация о дозировках и корректировке доз приводится в приложении I.

5.4 Мониторинг лечения

В некоторых ситуациях возникает необходимость перевести пациента с короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ-ТБ на длительный режим лечения МЛУ-ТБ. Такие ситуации чаще всего возникают в следующих случаях:

- достоверные результаты ТЛЧ свидетельствуют о наличии устойчивости к ключевым препаратам, входящим в короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения МЛУ-ТБ: они могут как отражать фактическую ситуацию по состоянию на начало лечения (и неизвестную в тот период времени), так и указывать на приобретение дополнительной устойчивости в ходе лечения;
- ответ на лечение отсутствует (например, по истечении 6 месяцев не происходит конверсии результата микроскопии мазка мокроты с позитивного на негативный или наблюдается ухудшение клинического состояния пациента, невзирая на лечение);
- лечение пациента прерывалось на 2 и более месяца после более чем 1 месяца терапии;

- возник еще один критерий, исключающий возможность сохранения прежнего режима (например, беременность, непереносимость препарата, входящего в состав режима, или его токсичность, ухудшение клинического состояния пациента).

При оценке возможности назначения пациенту с МЛУ-ТБ длительного режима лечения такое лечение должно быть составлено на основе утвержденных алгоритмов (см. раздел 6). Пациентов необходимо уведомить об этом до того, как будет начат короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим. Если перерыв в лечении составляет менее 2 месяцев, то лечащий врач должен, исходя из клинического состояния пациента и повторных лабораторных результатов тестирования, принять решение относительно целесообразности продолжения короткого режима лечения МЛУ-ТБ и включения пропущенных доз препаратов в оставшуюся часть лечения либо перехода на длительный режим лечения.

5.4.1 Мониторинг ответа на лечения и распределение результатов лечения

Мониторинг ответа на лечение осуществляется на ежемесячной основе путем микроскопии мазка и посева мокроты, которые рекомендуется выполнять с одинаковой периодичностью. То же касается и графика, действующего в отношении пациентов, находящихся на длительных полностью пероральных, включающих бедаквилин режимах лечения МЛУ-ТБ. Для пациентов, получающих короткие режимы лечения МЛУ-ТБ, действуют те же определения исходов лечения и схемы отчетности, что и для пациентов на длительных режимах лечения *(26)*.

5.4.2 Контроль безопасности

Даже при хорошей переносимости короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения могут возникать определенные опасения по поводу безопасности одновременного использования ряда препаратов. Так, например, при одновременном использовании клофазимина, бедаквилина и высокодозного моксифлоксацина (все эти препараты вызывают удлинение интервала QT) может потребоваться более тщательный мониторинг дополнительной кардиотоксичности (с использованием ЭКГ), чем при приеме других комбинаций препаратов. О любых нежелательных реакциях, возникающих у пациентов во время лечения, следует сообщать в первую очередь национальному ведомству, ответственному за фармаконадзор, в рамках аМБЛ *(19)*. Важным условием для начала короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ/РУ-ТБ является наличие действующей системы аМБЛ. Необходимо обеспечить наличие двух ключевых элементов: сбор основных данных о безопасности для всех пациентов с момента начала лечения; подготовка к сбору указанных данных на бумажных или электронных носителях и надлежащее обучение сотрудников, ответственных за сбор этих данных.

Все данные о диагнозе пациента, ТЛЧ, нежелательных реакциях и результатах лечения должны регистрироваться в соответствии с рекомендуемыми нормами. Помимо этого, следует регулярно проводить мониторинг или обследования для оценки рисков возникновения устойчивости к бедаквилину.

5.5 Внесение изменений в состав коротких полностью пероральных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ в рамках операционного исследования

В настоящее время существует очень ограниченный объем фактических данных, свидетельствующих в пользу измененных коротких полностью пероральных режимов лечения МЛУ-ТБ и разработанных с учетом иерархии противотуберкулезных лекарственных средств

(см. таблицу 6.1). НПТ, которые намереваются апробировать подобные короткие режимы лечения МЛУ-ТБ, рекомендуется принимать эти меры в условиях операционного исследования. Для поддержки таких исследований Специальная программа по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней (ТБИ) в тесном сотрудничестве с Глобальной программой ВОЗ по борьбе с туберкулезом (ГПТБ ВОЗ) и техническими партнерами разработала пакет операционных исследований ShORRT (короткие полностью пероральные режимы лечения рифампицин-устойчивого туберкулеза[9]) в целях оценки эффективности, безопасности, осуществимости, приемлемости, издержек и последствий (в том числе для качества жизни) использования коротких полностью пероральных режимов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза *(36)*.

Короткие полностью пероральные режимы лечения МЛУ-ТБ, как правило, представляют собой стандартизированные режимы, включающие в себя четыре или пять препаратов. Применение коротких полностью пероральных режимов лечения МЛУ-ТБ, в настоящее время проходящих проверку в рамках рандомизированных контролируемых испытаний, имеет определенные преимущества, поскольку тестирование этих режимов было утверждено научными комитетами и их использование в условиях операционных исследований будет способствовать накоплению базы фактических данных об этих режимах. В пакете исследований ShORRT описывается ряд измененных режимов, предлагаемых для тестирования в условиях операционных исследований *(36)*. Короткие полностью пероральные режимы лечения МЛУ-ТБ,содержащие все препараты из Группы А в комбинации с клофазимином (и иногда включающие такие препараты из группы С, как пиразинамид и деламанид), во многих странах являются допустимыми комбинациями, которые могут применяться в условиях операционного исследования.

При выборе короткого полностью перорального режима лечения МЛУ-ТБ следует учитывать, что программа должна отслеживать состояние пациентов в течение 1 года после завершения лечения на случай рецидива ТБ; еще одним обязательным условием является наличие документации, подтверждающей, что использование короткого полностью перорального режима лечения МЛУ-ТБ не влечет за собой высокого уровня рецидивов у пациентов.

Условия операционного исследования. Использование измененных коротких полностью пероральных режимов лечения МЛУ-ТБ и отличных от рекомендованного короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения (описывается в разделе 5) допускается только «в условиях операционного исследования». Основные составляющие этих условий:

- протокол исследования, который должен предусматривать последующее наблюдение в течение 12 месяцев после завершения лечения;
- руководство по клиническому лечению, включающее процедуру получения согласия пациента;
- одобрение со стороны национального экспертного комитета по этике или министерства здравоохранения;
- наличие как минимум «базового пакета аМБЛ»[10] *(19)*.

В пакете исследований ShORRT содержатся дополнительные рекомендации относительно подготовки протокола, инструментов сбора данных и других вспомогательных документов, которые упрощают организацию операционных исследований на тему измененных коротких полностью пероральных режимов лечения МЛУ-ТБ *(36)*.

9 См. https://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/shorrt/en/.

10 См. https://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/shorrt/en/.

6. Длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ

Всем пациентам с МЛУ/РУ-ТБ могут быть назначены длительные режимы лечения; в то же время прибегать к этой мере рекомендуется лишь в тех случаях, когда у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ имеются противопоказания в отношении коротких полностью пероральных режимов лечения, в том числе если у пациентов имеется устойчивость к хинолонам. В условиях ограниченного доступа к достоверному ТЛЧ НПТ обычно стараются стандартизировать длительные режимы лечения. Несмотря на допустимость определенной стандартизации при составлении длительных режимов, во многих случаях внесение изменений в состав и продолжительность режима лечения для придания ему индивидуализированного характера способно повысить эффективность или безопасность терапии (или и то, и другое) *(1)*. Порядок приоритетности препаратов при составлении длительного режима лечения претерпел значительные изменения при подготовке обновленной версии руководства ВОЗ за 2018 г.: согласно новому перечню, предпочтение следует отдавать пероральным препаратам, которые зарекомендовали себя как наиболее эффективные в современных режимах лечения в разных странах мира (см. таблицу 6.1).

Ниже приводятся ряд рекомендаций ВОЗ (таблица 6.1) и сокращенное обобщающее обозначение, используемое для описания режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ препаратами второго ряда (вставка 6.1).

Рекомендация 3.1 У пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ), находящихся на длительных режимах лечения, необходимо включить в него все три препарата группы A и по крайней мере один препарат группы B, чтобы лечение начиналось как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной эффективностью и продолжалось как минимум тремя препаратами после прекращения приема бедаквилина. Если для лечения используются только один или два препарата группы A, то в режим необходимо включить оба препарата группы B. Если режим не может быть составлен только из препаратов групп A и B, их необходимо дополнить препаратами группы C *(1)*.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.2 Канамицин и капреомицин не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.3 Левофлоксацин или моксифлоксацин необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.4 Бедаквилин необходимо включать в длительные режимы лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ/РУ-ТБ) у пациентов в возрасте от 18 лет.
Бедаквилин также можно включать в длительные режимы лечения МЛУ-ТБ у пациентов в возрасте 6–17 лет.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.5 Линезолид необходимо включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.6 Клофазимин и циклосерин или теризидон можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.7 Этамбутол можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.8 Деламанид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 3 лет.
(Условная рекомендация, умеренная степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.9 Пиразинамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.10 Имипенем-циластатин или меропенем можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.11 Амикацин можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ у пациентов в возрасте от 18 лет в случае подтверждения чувствительности к нему и принятия адекватных мер по отслеживанию нежелательных реакций. В случае недоступности амикацина его можно заменить стрептомицином при тех же условиях.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.12 Этионамид или протионамид можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если лучшие варианты составления режима невозможны.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.13 Парааминосалициловую кислоту можно включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ только в том случае, если в них не входят бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид или если лучшие варианты составления режима невозможны.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.14 Клавулановую кислоту[11] не следует включать в длительные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ.
(Настоятельная рекомендация против использования, низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

---

11 Имипенем-циластатин и меропенем применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин-клавулановая кислота не считается дополнительным эффективным противотуберкулезным препаратом и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.

Группа C представляет собой группу менее эффективных препаратов, и препарат из Группы C не должен рассматриваться в качестве автоматической замены для препаратов из групп A или B. При принятии решения относительно применения одного или двух препаратов из группы C следует учитывать вероятность их эффективности, клиническое состояние и возраст пациента и удобство введения данного препарата или препаратов для конкретного пациента. В случае применения некоторых препаратов группы C может потребоваться мониторинг на предмет дополнительных нежелательных реакций помимо тех, которые возникают на фоне применения препаратов исключительно из групп A и B.

Перед тем как перейти к режиму лечения препаратами второго ряда следует лабораторно подтвердить диагноз МЛУ/РУ-ТБ для всех пациентов, у которых есть показания для получения длительного режима лечения МЛУ-ТБ. Подобные меры необходимы потому, что неверный выбор режима лечения МЛУ-ТБ повлечет за собой необоснованно длительный прием токсичных препаратов, которые при этом окажутся менее эффективными, чем режимы, включающие рифампицин и рекомендуемые пациентам с лекарственно чувствительным ТБ. Помимо МЛУ-ТБ, у пациента может также быть диагностирована дополнительная устойчивость, которая выявляется либо на начальном этапе, либо уже после начала лечения. Чем больший объем информации имеется на момент начала режима, тем лучше. Цель состоит в том, чтобы минимизировать риск снижения эффективности препаратов, входящих в состав лечения, и, соответственно, необходимость их замены в процессе терапии.

Вставка 6.1. Сокращенное обобщающее обозначение для описания режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ препаратами второго ряда

При описании длительного режима, как правило, используются сокращения для обозначения отдельных препаратов и длительности их приема в месяцах, например:

18 Bdq$_{(6\text{ мес. и более})}$-(Lfx или Mfx)-Lzd-(Cfz или Cs)

В этом примере в течение первых 6 месяцев лечения предусматривается прием четырех препаратов второго ряда. В течение оставшихся 12 месяцев пациент получает те же препараты за исключением бедаквилина, а общая продолжительность лечения составляет 18 месяцев. Все препараты кроме бедаквилина принимаются на ежедневной основе. При назначении бедаквилина «по инструкции» этот препарат принимается каждые сутки в течение первых 2 недель и три раза в неделю в последующий период (см. приложение I, где приводятся более точные данные о дозировке). Режимы без инъекционных препаратов (то есть полностью пероральные режимы) считаются не имеющими начальной фазы.

6.1 Показания к применению

У любого пациента с МЛУ/РУ-ТБ (как взрослого, так и ребенка) имеются показания для назначения короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ-ТБ или, если данный режим не может быть применен, длительного режима лечения МЛУ-ТБ *(1)*.

Учитывая условный характер рекомендации об использовании короткого полностью перорального, включающего бедаквилин режима лечения МЛУ-ТБ, пациент и поставщик медицинских услуг могут принять согласованное решение о длительном курсе лечения, хотя пациент по индивидуальным показаниям мог бы находиться на коротком полностью пероральном, включающем бедаквилин режиме лечения. При отсутствии возможности использовать короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим

лечения МЛУ-ТБ необходимо провести повторное обследование пациента для назначения длительного режима лечения МЛУ-ТБ. В большинстве случаев пациент, начавший лечение МЛУ-ТБ на коротком режиме, при возникновении необходимости может быть позже переведен на длительный режим. В то же время после применения длительного режима лечения МЛУ-ТБ в течение не менее чем 4 недель перевод пациента на короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим лечения МЛУ-ТБ уже не допускается, поскольку во время этого четырехнедельного лечения пациент получал препараты второго ряда.

МЛУ/РУ-ТБ как отдельное заболевание или заболевание с дополнительной устойчивостью Эффективность как коротких, так и длительных режимов лечения, как правило, оказывается выше в тех случаях, когда их состав определяется на основании достоверного ТЛЧ. При выявлении устойчивости к рифампицину требуется незамедлительное проведение быстрых молекулярных тестов на устойчивость к изониазиду и фторхинолонам, чтобы на основании полученных результатов принимать решение относительно выбора препаратов для лечения МЛУ/РУ-ТБ. Оптимальным вариантом является тестирование всех пациентов с МЛУ/РУ-ТБ для выявления устойчивости как минимум к фторхинолонам до начала лечения МЛУ-ТБ. Возможно проведение ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам, для которых сегодня имеются утвержденные достоверные и воспроизводимые методы тестирования (таким как, например, бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламанид и пиразинамид). Поскольку фенотипическое ТЛЧ к этамбутолу, циклосерину/теризидону, имипенему/меропенему, этионамиду/протионамиду и парааминосалициловой кислоте не является достоверным, его нельзя рекомендовать в качестве стандартной процедуры. В связи с этим для определения вероятной эффективности отдельных препаратов могут потребоваться другие методы. Если один или несколько препаратов, скорее всего, окажутся неэффективными, то они подлежат замене (или, если они являются частью режима, их не следует учитывать как эффективных), чтобы на начальном этапе пациент получал как минимум четыре эффективных лекарственных средства. Разработка длительных режимов для пациентов с МЛУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам или другим препаратам второго ряда ведется с соблюдением тех же принципов, что и при составлении режимов для других пациентов с МЛУ-ТБ. Несмотря на то что не все национальные референс-лаборатории могут располагать возможностями для проведения ТЛЧ к новым и перепрофилированным препаратам второго ряда, такие возможности должны быть обеспечены как можно скорее *(16, 17)*.

Рифампицин-устойчивый ТБ. Любому пациенту с рифампицин-устойчивым ТБ (будь то взрослый или ребенок) должен быть назначен рекомендованный режим лечения МЛУ-ТБ при условии, что у пациента нет устойчивости к изониазиду или информация о такой устойчивости отсутствует. Это может быть короткий полностью пероральный, включающий бедаквилин режим или, если нельзя использовать такой режим, – длительный режим лечения МЛУ-ТБ. Было установлено, что высокодозный изониазид входит в число важных компонентов лечения детей *(15)*. Несмотря на то что высокодозный изониазид не был включен в группы A–C, его все же можно применять для лечения пациентов с подтвержденной чувствительностью или при наличии мутаций, которые обычно не приводят к полной устойчивости к изониазиду.

6.2 Препараты, используемые в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ

Классификация препаратов, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ, была пересмотрена после обновления руководства ВОЗ по лечению лекарственно- устойчивого ТБ в 2018 г. на основании полученных фактических данных. Противотуберкулезные препараты, которые используются для лечения МЛУ/РУ-ТБ, разделены на группы A, B и C (Таблица 6.1) *(1)*. При составлении новой классификации учитывались классы препаратов и степень уверенности в фактических данных относительно их эффективности и безопасности (то есть оптимальное соотношение пользы и риска возможного вреда). При анализе рассматривались преимущественно данные о взрослых пациентах, которые получали лечение в рамках этих

режимов в последние годы. В группы A–C включены препараты, которые являются составляющими частями длительных режимов лечения МЛУ-ТБ (раздел 6.3). **ВОЗ считает, что в рамках программных условий только эти препараты (группы A–C) могут использоваться в качестве элементов длительных режимов лечения МЛУ-ТБ**. Помимо препаратов, входящих в группы A–C, обсуждается также возможная роль клавулановой кислоты, высокодозного изониазида и гатифлоксацина (см. сноски к таблице 6.1 и пункт «Прочие препараты» в данном разделе).

Таблица 6.1. Распределение по группам препаратов, рекомендуемых для применения в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ[a]

Группы и этапы	Лекарственный препарат и его сокращение	
Группа A: **включить все три препарата**	Левофлоксацин *или* моксифлоксацин	Lfx Mfx
	Бедаквилин[b,c]	Bdq
	Линезолид[d]	Lzd
Группа B: **добавить один или оба препарата**	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин *или* теризидон	Cs Trd
Группа C: **добавить для укомплектования режима и в случае невозможности использовать препараты из групп A и B**	Этамбутол	E
	Деламанид[c,e]	Dlm
	Пиразинамид[f]	Z
	Имипенем-циластатин *или* меропенем[g]	Ipm-Cln Mpm
	Амикацин (*или* стрептомицин)[h]	Am (S)
	Этионамид *или* протионамид[i]	Eto Pto
	Парааминосалициловая кислота [i]	ПАСК

ТЛЧ: тестирование на лекарственную чувствительность; ЭКГ: электрокардиография; ГРР: группа по разработке рекомендаций; МА-ИДП: метаанализ индивидуальных данных пациента; МЛУ-ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью.

[a] Данная таблица предназначена для использования при разработке длительных режимов лечения МЛУ-ТБ (состав рекомендованного короткого режима лечения МЛУ-ТБ в основном стандартизирован; см. раздел 5). Препараты в группе C отсортированы по убыванию стандартной предпочтительности для применения с учетом прочих аспектов. В МА-ИДП за 2018 г., посвященном длительным режимам, отсутствовали пациенты, принимавшие тиоацетазон, а также присутствовало слишком мало пациентов, принимавших гатифлоксацин и высокодозный изониазид, для проведения полноценного анализа. Вынесение рекомендаций в отношении перхлозона, гамма-интерферона или сутезолида оказалось невозможным ввиду отсутствия в соответствующих исследованиях данных об итоговых результатах лечения пациентов (см. онлайн-приложение 8 Сводного руководства ВОЗ). *(1).*

[b] Бедаквилин обычно принимается перорально в дозировке 400 мг один раз в сутки на протяжении первых 2 недель, а затем перорально в дозировке 200 мг три раза в неделю в течение 22 недель (общая продолжительность приема составляет 24 недели). Данных о безопасности и эффективности использования бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев и у пациентов в возрасте до 6 лет в 2018 г. оказалось недостаточно для анализа. В связи с этим применение бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев осуществлялось в соответствии с передовой практикой применения препаратов по незарегистрированным показаниям *(37)*. В 2019 г. ГРР получила новые фактические данных о показателях безопасности бедаквилина при его приеме в течение более чем 6 месяцев. У ГРР не было возможности оценить воздействие длительного приема бедаквилина на эффективность лечения по причине недостаточного объема фактических данных и возможного остаточного искажения информации. В то же время имеющиеся фактические данные свидетельствуют о безопасности применения бедаквилина на протяжении срока, превышающего 6 месяцев, у пациентов, чье состояние было предметом регулярного и надлежащего мониторинга как на базовом этапе, так и в период последующего наблюдения. Прием бедаквилина в течение более чем 6 месяцев по-прежнему относится к категории «вне инструкции», в связи с чем при принятии подобных мер следует руководствоваться передовым опытом в этой области.

[c] Данных об одновременном применении бедаквилина и деламанида в 2018 г. оказалось недостаточно для анализа. В 2019 г. ГРР получила новые данные о безопасности и эффективности одновременного использования бедаквилина и деламанида. Что касается безопасности, ГРР пришла к выводу о том, что имеющиеся данные не указывают на наличие дополнительных рисков, связанных с одновременным приемом бедаквилина и деламанида. Допускается одновременное назначение обоих препаратов пациентам, у которых ограничен выбор других вариантов лечения, при условии обеспечения надлежащего мониторинга (включая проведение ЭКГ на базовом этапе и при последующем наблюдении и мониторинг уровня электролитов). ГРР проанализировала данные об эффективности одновременного применения бедаквилина и деламанида, но не смогла выработать какую-либо соответствующую рекомендацию по причине недостаточного объема фактических данных и возможного остаточного искажения информации *(1)*.

[d] Было обнаружено, что применение линезолида на протяжении не менее 6 месяцев повышает эффективность лечения, хотя использование этого препарата может быть ограниченным ввиду его токсичности. Анализ показал, что использование линезолида в течение всего срока лечения позволит оптимизировать его эффект (около 70% пациентов, по которым имелись данные, получали линезолид на протяжении более чем 6 месяцев, а 30% – на протяжении 18 месяцев или всего курса лечения). Из субанализа ИДП оказалось невозможным вывести какие-либо прогностические признаки для пациентов, связанные с ранним прекращением приема линезолида.

[e] Данных о безопасности и эффективности использования деламанида на протяжении более чем 6 месяцев и у пациентов в возрасте до 3 лет оказалось недостаточно для анализа. Применение деламанида вне этих пределов должно соответствовать передовой практике применения препаратов по незарегистрированным показаниям *(8)*.

[f] Пиразинамид рассматривается как эффективный препарат только в том случае, когда чувствительность к нему подтверждена результатами ТЛЧ.

[g] Каждую дозу имипенем-циластатина и меропенема применяют вместе с клавулановой кислотой, которая доступна только в препаратах в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин-клавулановая кислота не считается дополнительным эффективным противотуберкулезным препаратом и не должна использоваться без имипенем-циластатина или меропенема.

[h] Амикацин и стрептомицин следует рассматривать только в том случае, если чувствительность к ним подтверждена результатами ТЛЧ и существует возможность обеспечить высококачественный аудиометрический контроль потери слуха. Стрептомицин следует рассматривать только в случае невозможности использования амикацина (препарат недоступен или задокументирована устойчивость к нему) и если результаты ТЛЧ подтверждают чувствительность к нему (устойчивость к стрептомицину не обнаруживается с помощью молекулярных LPA для препаратов второго ряда, поэтому требуется фенотипическое ТЛЧ). Канамицин и капреомицин больше не рекомендуются для использования в режимах лечения МЛУ-ТБ.

[i] Эти препараты продемонстрировали эффективность только в режимах без применения бедаквилина, линезолида, клофазимина или деламанида и поэтому могут быть предложены только если другие варианты составления режима невозможны.

Главные различия между действующей и предыдущей классификациями компонентов длительного режима заключаются в повышении уровня приоритетности бедаквилина, линезолида, клофазимина и циклосерина/теризидона, включении деламанида в группу С и снижении уровня приоритетности пиразинамида, амикацина, стрептомицина, этионамида/протионамида и ПАСК по сравнению с другими вариантами лечения. Ряд препаратов, которые ранее фигурировали в этих группах, были исключены по следующим причинам:

- более не рекомендуются (например, офлоксацин, капреомицин и канамицин);
- редко применяются в длительных режимах или недоступны на рынке (например, высокодозный изониазид и гатифлоксацин);
- представляют собой дополнительный препарат и предназначены для применения только в сочетании с другими лекарственными средствами (например, клавулановая кислота используется только в комбинации с карбапенемами).

Новая классификация призвана помочь в составлении режима лечения для пациентов с лекарственно-устойчивым ТБ, у которых имеются показания для длительного полностью перорального режима лечения. В таблице 6.1 кратко описываются основные этапы включения препаратов, предназначенных для длительных режимов лечения МЛУ-ТБ, в соответствии с последней редакцией руководства ВОЗ. Более подробная информация, включающая примеры наиболее распространенных ситуаций и подгрупп пациентов, с которыми могут столкнуться лечащие врачи и НПТ, приводится в таблице 6.5. В разделе ниже содержится справочная информация об отдельных препаратах; лечащий врач может воспользоваться

справочными листками технических данных для получения дополнительных сведений о каждом препарате *(5)*. В приложении I приводятся обновленные дозировки препаратов по весу как для взрослых, так и для детей.

Группа A

Эта группа включает в себя фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин), бедаквилин и линезолид. Согласно анализу фактических данных, который проводился в 2018 г. в рамках подготовки руководства ВОЗ *(1)*, эти препараты отличаются высокой эффективностью, значительно улучшая результаты лечения и снижая показатели смертности, в связи с чем настоятельно рекомендуется включать их во все длительные режимы лечения МЛУ-ТБ и назначать всем пациентам с МЛУ/РУ-ТБ, у которых есть показания для назначения таких режимов за исключением случаев токсичности препаратов или лекарственной устойчивости.

Левофлоксацин и ***моксифлоксацин*** являются фторхинолонами последнего поколения, и их применение в рамках метаанализа, который лег в основу руководства ВОЗ (обновленная редакция от 2018 г.), позволило значительно снизить риск неэффективного лечения, а также рецидива заболевания и смерти пациентов *(1, 15, 38, 39)*. Левофлоксацин и моксифлоксацин одинаково эффективны при лечении пациентов с чувствительностью к фторхинолонам, и любой из этих препаратов может быть рекомендован в качестве компонентов режимов лечения МЛУ-ТБ. Ципрофлоксацин и офлоксацин, напротив, более не рекомендуются при МЛУ-ТБ по причине более низкой эффективности. Препараты гатифлоксацина с подтвержденным качеством на рынке в настоящее время отсутствуют, поскольку данное лекарственное средство было изъято из продажи ввиду выявленных в ходе обсервационного исследования рисков развития дисгликемии у пациентов в возрасте старше 65 лет *(40)*.

Известно, что прием фторхинолонов ведет к удлинению интервала QT, в результате чего у некоторых пациентов может развиться *двунаправленная желудочковая тахикардия* и, как следствие, наступить внезапная смерть. Этот эффект от действия фторхинолонов различается; однако в целом удлинение интервала QT (при приеме моксифлоксацина) расценивается как минимальное или умеренное. При приеме препаратов, удлиняющих интервал QT, необходимо осуществлять мониторинг сердечной деятельности у пациентов *(5)*. Моксифлоксацин оказывает на интервал QT более выраженное действие, чем левофлоксацин. Левофлоксацин и моксифлоксацин также способствуют возникновению дисгликемических нарушений обмена *(41, 42)*. Бóльшая часть таких данных получена у пациентов, которые проходили лечение в связи с другими нарушениями и не имели МЛУ/РУ-ТБ, и потому ожидается, что польза от применения фторхинолонов при МЛУ/РУ-ТБ (то есть не по основному назначению) будет выше, чем возможный вред, учитывая ограниченный выбор альтернативных препаратов для лечения этого серьезного заболевания.

Сегодня имеются возможности для проведения достоверного быстрого молекулярного ТЛЧ к левофлоксацину и моксифлоксацину. В случае если ТЛЧ к моксифлоксацину подтверждает наличие устойчивости или история лечения позволяет сделать выводы о его неэффективности (например, если режим лечения, в рамках которого препарат принимался на протяжении длительного времени, оказался неэффективным), его прием не рекомендуется. В этом случае есть все основания полагать, что прием левофлоксацина также является нецелесообразным и что фторхинолоны в этом режиме лечения подлежат замене на другие препараты. Высокодозный моксифлоксацин может использоваться при наличии устойчивости к левофлоксацину и низком уровне устойчивости к моксифлоксацину.

Бедаквилин. Согласно результатам метаанализа индивидуальных данных пациентов, легшим в основу руководства ВОЗ, при применении бедаквилина наблюдалось значительно меньшее число случаев неэффективного лечения, рецидивов и летальных исходов *(3)*. Опыт назначения бедаквилина детям в возрасте младше 6 лет носит ограниченный характер, однако сегодня появляется все больше данных о применении этого препарата для лечения подростков,

пожилых людей, пациентов с внелегочным ТБ и особенно ВИЧ-инфицированных пациентов. В ходе одного из первых испытаний среди пациентов, режимы лечения которых включали бедаквилин (9/79; 11,4%), наблюдался повышенный риск летальных исходов по сравнению с группой, получавшей плацебо (2/81; 2,5%), однако не все случаи смерти были напрямую связаны с приемом бедаквилина *(43, 44)*. Этот риск не был однозначно связан с приемом бедаквилина или известными проявлениями токсичности (например, удлинением интервала QT. В ходе дополнительного анализа данных обсервационного исследования воспроизвести эти выводы также не удалось. Напротив, было установлено, что доля выживаемости среди пациентов, получавших бедаквилин в рамках своих режимов лечения *(45)*, оказалась выше и что бедаквилин демонстрирует высокие показатели безопасности при одновременном приеме с другими противотуберкулезными препаратами, включая препараты, схожим образом способствующие удлинению интервала QT (например, моксифлоксацин, клофазимин и деламанид) *(46–51)*. Анализ последних данных, полученных при подготовке сводного руководства ВОЗ *(1)*, не предполагает дополнительных опасений по поводу безопасности при приеме бедаквилина в течение срока, превышающего 6 месяцев, одновременно с деламанидом или во время беременности *(1, 48, 93)* (см. разделы 6.1 и 6.2). Имеющиеся данные указывают на то, что одновременный прием бедаквилина и деламанида не повышает риск клинически значимого удлинения интервала QT. Медицинские учреждения, применяющие бедаквилин, должны вести мониторинг на предмет возникновения устойчивости к этому препарату.

Бедаквилин метаболизируется в печени ферментами системы цитохрома P450. Прием препаратов, которые индуцируют или ингибируют активность ферментов этой системы, приводит к межлекарственным взаимодействиям, способным повлиять на уровень бедаквилина в крови. Индукторы цитохрома P450 снижают уровень бедаквилина в крови, в результате чего его содержание в организме может оказаться недостаточным для ликвидации туберкулезной инфекции. Ингибиторы цитохрома P450, напротив, приводят к повышению уровня бедаквилина в крови и, как следствие, увеличивают риск токсичности препарата. В таблице 6.2. приводятся примеры препаратов, которые не рекомендуется принимать одновременно с бедаквилином.

Таблица 6.2. Возможные межлекарственные взаимодействия бедаквилина с другими препаратами *(52–54)*

Межлекарственные взаимодействия	Препараты	Примечания и инструкции
Сильные/умеренные индукторы цитохрома P450[2] способны снижать уровень бедаквилина в крови	Эфавиренз[a] Рифамицины: Рифампицин Рифапентин Рифабутин Фенитоин Карбамазепин Фенобарбитал Зверобой обыкновенный	[a] Эфавиренз (EFV) приводит к снижению уровня бедаквилина в крови, в связи с чем рекомендуется заменять его на невирапин (NVP) или ингибитор интегразы при одновременном приеме с бедаквилином. [b] Более подробный перечень препаратов, которые воздействуют на систему цитохрома P450 или подвергаются ее действию, опубликован в разделе «Межлекарственные взаимодействия» на сайте медицинского факультета Университета Индианы *(52)*.

Межлекарственные взаимодействия	Препараты	Примечания и инструкции
Сильные/умеренные ингибиторы цитохрома P450 способны повышать уровень бедаквилина в крови	Ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром[c] Пероральные фунгициды класса азолов (допустимая продолжитель-ность приема – до 2 недель): Итраконазол Флуконазол[d] Макролидные антибиотики, за исключением азитромицина[e]: Кларитромицин Эритромицин	[c] Ингибиторы протеазы (PI), усиленные ритонавиром, повышают уровень бедаквилина в крови. В связи с этим рекомендуется заменять PI на ингибиторы интегразы (INSTI), такие как долутегравир (DTG) или ралтегравир (RAL). Если прием ингибитора протеазы, усиленного ритонавиром, является обязательным, то в течение первых 8 недель следует проводить ЭКГ не реже чем раз в 2 недели. [d] Все четыре пероральных препарата из группы азолов являются ингибиторами CYP3A4; причем интенсивность такого действия у итраконазола и позаконазола выше, чем у флуконазола или вориконазола *(55)*. [e] Азитромицин не ингибирует изоферменты цитохрома, однако может быть не рекомендован для приема, поскольку вызывает удлинение интервала QT.
Возможные взаимодействия: препараты, метаболизируемые цитохромом P450 3A4 (CYP3A4), способны усиливать действие бедаквилина	Элвитегравир[f] Кобицистат[f] Эмтрицитабин[f] Тенофовир алафенамид[f]	[f] Одновременный прием бедаквилина с этими препаратами еще недостаточно изучен; тем не менее не рекомендуется продолжать его более 14 дней подряд. Поскольку бедаквилин также метаболизируется CYP3A4, данные препараты способны усиливать его действие, что, в свою очередь, повышает риск возникновения нежелательных реакций.

Противотуберкулезные свойства ***линезолида*** были подтверждены как *in vitro*, так и в ходе испытаний на животных, а его эффективность при лечении людей была доказана в рамках метаанализа, проводившегося при подготовке сводного руководства ВОЗ, и во время недавних испытаний с участием пациентов с ШЛУ-ТБ *(1, 56–60)*. Сокращение суточной дозы с 600 до 300 мг может снизить токсичность препарата, однако влияние подобной меры на эффективность лечения в настоящее время еще недостаточно изучено (тем не менее исследования в области ранней бактерицидной активности [EBA] свидетельствуют о том, что линезолид более эффективен при приеме в больших дозах) *(61)*. Возникновение серьезных нежелательных реакций может повлечь за собой прекращение приема линезолида. Данные метаанализа индивидуальных данных пациентов, которые легли в основу руководства ВОЗ (подготовлено в 2018 г.), включали информацию о более чем 300 пациентах, которые получали линезолид в течение как минимум 1 месяца (большинство в дозировке 600 мг/сут). Около 30% пациентов получали линезолид лишь на протяжении 1–6 месяцев, но более 30% – на протяжении более 18 месяцев, и у последней группы отмечались самые низкие показатели неэффективного лечения, потери для последующего наблюдения и летальных исходов. Данный анализ позволяет прийти к выводу о том, что оптимальная продолжительность применения этого препарата составляет около 20 месяцев, что соответствует обычной общей продолжительности длительного режима лечения МЛУ-ТБ, хотя подобный анализ не учитывает смещение по выживаемости (означающее, что завершившие полный курс лечения пациенты с большей вероятностью продемонстрируют успешный результат, учитывая, что летальные исходы и потери для последующего наблюдения происходят раньше) *(1)*.

Данные сводного руководства ВОЗ *(1)* предполагают, что линезолид следует использовать до тех пор, пока он переносится. В случае если препарат становится токсичным, необходимо либо снизить его дозировку, либо полностью прекратить прием *(5)*. Применение линезолида на протяжении всего срока лечения способствует улучшению результатов лечения. Однако наибольшая дополнительная эффективность (в том числе предотвращение приобретенной

лекарственной устойчивости к другим препаратам второго ряда), вероятно, наблюдается в течение первых месяцев лечения, когда бактериальная нагрузка является наиболее высокой *(61)*.

К серьезным нежелательным реакциям, связанным с приемом линезолида, относятся анемия, периферическая нейропатия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, неврит зрительного нерва и тромбоцитопения. В настоящее время имеется достаточное число документальных подтверждений того, что такие нежелательные реакции обусловлены дозировкой препарата. Так, значительно чаще нежелательные реакции наблюдаются у пациентов, которые получают линезолид в суточной дозировке, превышающей 600 мг *(62)*. Чем дольше пациент принимает линезолид, тем выше риск возникновения у него серьезной нежелательной реакции.

Линезолид может вступать в лекарственное взаимодействие с препаратами, влияющими на уровень серотонина в организме. При одновременном приеме линезолида и препаратов, относящихся к определенным классам, у пациента может развиться такое серьезное и угрожающее жизни состояние, как серотониновый синдром.

Таблица 6.3. Возможные межлекарственные взаимодействия линезолида с другими препаратами *(53)*

Межлекарственные взаимодействия	Препараты	Примечания и инструкции
Повышение уровня серотонина, способное вызвать серотониновый синдром	• Ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI): флуоксетин и пароксетин • Трициклические антидепрессанты: амитриптилин и нортриптилин • Агонисты серотониновых 5-HT1-рецепторов • Ингибиторы моноаминооксидазы (МАО): фенелзин и изокарбоксазид • Другие серотонинергические препараты: меперидин и бупропион или буспирон и кветиапин	Необходимо прилагать все усилия для того, чтобы избежать применения препаратов, для которых характерны межлекарственное взаимодействие или токсичность, частично совпадающая с линезолидом. В то же время иногда возникают такие обстоятельства, при которых альтернатив не остается, и возможная польза от применения линезолида перевешивает связанные с ним риски. Например, пациент, отличающийся слабым психическим здоровьем и значительной склонностью к суициду и вынужденный принимать линезолид в рамках своего режима лечения (в случае, когда применение других противотуберкулезных препаратов невозможно), может также нуждаться в приеме серотонинергического препарата.

Группа B

Эта группа препаратов включает клофазимин и циклосерин или теризидон, которые, согласно результатам анализа фактических данных при подготовке руководства ВОЗ в 2018 г., способствовали улучшению результатов лечения, однако оказались недостаточно эффективными в вопросах снижения числа летальных исходов *(1)*. Допускается включение как одного, так и обоих препаратов, с тем чтобы гарантировать, что длительный режим начинается как минимум с четырех эффективных лекарственных средств.

Клофазимин. Клофазимин является противолепрозным лекарственным средством с доказанной бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis* и на протяжении нескольких лет используется в качестве противотуберкулезного препарата второго ряда. Результаты метаанализа, проводившегося при подготовке сводного руководства ВОЗ, еще

раз подтвердили фактические данные, свидетельствующие об эффективности и показателях безопасности клофазимина *(1)*. При одновременном использовании с препаратами, удлиняющими интервал QT (такими как бедаквилин, фторхинолоны и деламанид), клофазимин способен вызвать дополнительное удлинение интервала QT. В случае одновременного приема с бедаквилином или если в число компонентов режима лечения входят другие препараты, удлиняющие интервал QT, требуется проводить мониторинг ЭКГ. По возможности следует также избегать приема других препаратов, которые удлиняют интервал QT и при этом не относятся к числу противотуберкулезных. К распространенным нежелательным реакциям относятся окрашивание в красный или оранжевый цвет кожи, слизистой и роговой оболочки глаз и биологических жидкостей организма; сухость кожи, зуд, сыпь, ихтиоз и ксероз; желудочно-кишечная непереносимость; фотосенсибилизация. Пациентов с самого начала лечения следует информировать о том, что при приеме данного препарата у большинства людей наблюдается обратимое изменение цвета кожи. Окрашивание кожи в оранжевые и коричневые тона пропадает через несколько месяцев после прекращения приема клофазимина и не считается опасным. Еще одной распространенной реакцией является сухость кожи, которая также не относится к числу опасных. Пациенты могут испытывать сильное беспокойство в связи с вышеуказанными изменениями кожного покрова и нуждаются в подтверждении того, что такие явления не представляют угрозы. Не рекомендуется принимать клофазимин во время беременности или лактации по причине недостаточного объема данных (имеются сведения как о благополучных результатах лечения, так и о случаях смерти новорожденных) и из-за возникновения пигментации у детей в результате приема препарата в период грудного вскармливания. Клофазимин частично метаболизируется в печени, в связи с чем рекомендуется с осторожностью назначать его пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или корректировать дозировку соответственно.

Циклосерин – это препарат, обладающий бактериостатическим действием и ингибирующий синтез клеточной оболочки; информация о наличии у циклосерина перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами отсутствует. Вместо циклосерина может также использоваться препарат под названием ***теризидон*** (состоит из двух молекул циклосерина). Циклосерин и теризидон считаются взаимозаменяемыми. Ввиду трудностей, связанных с интерпретацией ТЛЧ (надежного генотипического или фенотипического ТЛЧ для циклосерина и теризидона в настоящее время не существует), циклосерин и теризидон должны рассматриваться в качестве возможных компонентов лечения только в случае выполнения прочих критериев вероятности эффективности; так, например, должны иметься любые достоверные данные о лекарственной устойчивости на популяционном уровне и прошлый опыт использования циклосерина и теризидона, подкрепленный достоверной историей лечения (см. раздел 3). Пациенты должны быть должным образом проинформированы о возможных нежелательных реакциях на циклосерин. Серьезной нежелательной реакцией, возникающей в результате приема данного препарата, является его токсическое воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), включая неспособность пациента к концентрации и сильную вялость. К числу более серьезных побочных реакций со стороны ЦНС относятся судороги, депрессия, психоз, суицидальные настроения, которые обычно возникают при пиковой концентрации препаратов, превышающей 35 мкг/мл, но могут также наблюдаться и в нормальном терапевтическом диапазоне. Другими побочными эффектами препарата являются периферическая нейропатия и изменение состояния кожного покрова. Проблемы с кожей включают в себя лихеноидные высыпания и синдром Стивенса–Джонсона. Использование этих лекарственных средств во время беременности еще не изучено, однако никаких документальных подтверждений их тератогенного воздействия на плод в настоящее время не имеется. Назначение циклосерина беременным женщинам допускается в тех случаях, когда более приемлемые альтернативы отсутствуют. Этот препарат может также применяться во время грудного вскармливания при условии, что грудной ребенок одновременно получает витамин B6 *(5)*.

Группа C

Группа C включает в себя как противотуберкулезные, так и перепрофилированные препараты, которые являются менее предпочтительными, чем препараты из групп A и B, ввиду их более низкой эффективности (этамбутол, деламанид, пиразинамид, этионамид/протионамид и парааминосалициловая кислота) или более высокой токсичности и неудобной формы парентерального применения (имипенем-циластатин, меропенем, амикацин и стрептомицин). Эти препараты обычно включают в длительный режим лечения в тех случаях, когда он не может состоять исключительно из препаратов, входящих в группы A и B.

Этамбутол является противотуберкулезным препаратом, который используется в режимах лечения препаратами первого ряда и может быть включен в длительные режимы лечения МЛУ-ТБ. Этамбутол отличается высоким уровнем безопасности при условии соблюдения рекомендуемых дозировок. Ввиду трудностей, связанных с интерпретацией ТЛЧ, этамбутол должен рассматриваться в качестве возможного компонента лечения только в случае выполнения прочих критериев вероятности эффективности (например, должны иметься любые достоверные данные о лекарственной устойчивости на популяционном уровне и прошлый опыт использования этамбутола, подкрепленный достоверной историей лечения) (см. раздел 3.1).

Деламанид. По итогам оценки безопасности и эффективности деламанида, проводившейся при подготовке руководства ВОЗ, деламанид был рекомендован к применению в качестве препарата группы C для лечения взрослых и детей в возрасте от 3 лет *(1)*. Имеющиеся данные о применении деламанида исчерпываются сведениями о его приеме по инструкции в течение 6 месяцев в рамках длительного режима лечения наряду с другими препаратами; продление его приема в течение периода, превышающего 6 месяцев, может рассматриваться в индивидуальном порядке *(1, 8)*. Для подготовки более исчерпывающих рекомендаций относительно его применения требуются дополнительные данные об эффективности деламанида в разбивке по разным возрастным группам и продолжительности приема. Обеспечить необходимую дозировку для детей в возрасте 3–5 лет станет проще после появления на рынке специальных форм препарата, которые применялись для пациентов этих возрастных групп во время испытаний. Анализ последних данных, проводившийся при подготовке руководства ВОЗ *(1)*, не предполагает дополнительных опасений относительно безопасности при одновременном приеме деламанида и бедаквилина (см. раздел 6.4). Совокупное влияние бедаквилина и деламанида на интервал QT по сравнению с воздействием приема только бедаквилина или деламанида (в рамках фоновой мультилекарственной терапии) оценивалось в ходе рандомизированного контролируемого испытания (РКИ) с участием 75 пациентов (>3000 ЭКГ). Среднее удлинение QTcF (корригированный интервал QT, рассчитанный по формуле Фредерика), связанное с приемом бедаквилина, составило 12,3 мс, а при комбинации бедаквилина и деламанида –20,7 мс. Ни у одного из участников удлинение интервала QT не был классифицировано как нежелательная реакция уровня 3 или 4 *(49)*.

Пиразинамид в стандартном порядке включался в режимы лечения МЛУ-ТБ в качестве одного из компонентов, за исключением случаев, когда имелись разумные клинические противопоказания для его применения (например, гепатотоксичность), а также если наблюдались другие серьезные нежелательные реакции или лекарственная устойчивость. В то же время далеко не везде имеются возможности для проведения достоверного ТЛЧ к пиразинамиду, и в результате данный препарат нередко применяется без ТЛЧ или невзирая на документально подтвержденную устойчивость. Пиразинамид рекомендуется включать в длительные режимы лечения только в тех случаях, когда результаты ТЛЧ подтверждают чувствительность к этому препарату, и тогда он учитывается в качестве одного из эффективных лекарственных средств; во всех прочих случаях пиразинамид в составе режима лечения не учитывается как эффективный препарат *(41, 44)*.

Имипенем-циластатин и ***меропенем*** – это единственные карбапенемы, которые были утверждены в качестве компонентов режимов лечения МЛУ-ТБ, хотя имеется также

ограниченный опыт применения эртапенема *(63)*. Существенным недостатком обоих препаратов является необходимость их внутривенного введения, что ограничивает возможности их более широкого применения вне учреждений здравоохранения, и особенно в условиях нехватки ресурсов *(64–68)*. Для выполнения ежедневных внутривенных инъекций обычно требуется порт-система, которая устанавливается хирургическим путем и с помощью катетера соединяется с крупной веной. Было доказано, что применение меропенема в сочетании с клавуланатом в режимах лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ (обычно также включающих линезолид) способствует улучшению конверсии культуры и показателей выживаемости *(69–71)*. Клавулановая кислота (как амоксиклав) является не противотуберкулезным средством, а дополнительным препаратом, который принимается перорально при каждом введении очередной дозы карбапенема, за 30 минут до внутривенной инфузии. Клавулановая кислота как один из компонентов режима лечения не считается противотуберкулезным препаратом и принимается только в сочетании с карбапенемом.

Амикацин и ***стрептомицин*** – это единственные аминогликозидные антибиотики, которые по-прежнему рекомендованы для использования в режимах лечения МЛУ-ТБ в ситуациях ограниченного выбора допустимых компонентов. В ходе проводившегося в 2018 г. анализа данных об их применении в рамках длительных режимов лечения МЛУ-ТБ было установлено, что назначение амикацина и стрептомицина пациентам со штаммами *M. tuberculosis*, чувствительными к этим двум препаратам, способствует снижению числа случаев неэффективного лечения, рецидивов и летальных исходов. В то же время эти лекарственные средства имеют те же недостатки и серьезные проявления токсичности (а именно ототоксичность и нефротоксичность), что и другие инъекционные препараты, которые больше не рекомендуются в качестве компонентов лечения (то есть канамицин и капреомицин). Амикацин и стрептомицин могут назначаться взрослым пациентам (в возрасте от 18 лет) в тех случаях, когда нет возможности составить эффективный режим лечения с применением пероральных препаратов, имеется чувствительность к амикацину и стрептомицину и принимаются надлежащие меры для мониторинга состояния пациента на предмет нежелательных реакций. Учитывая, что потеря слуха может чрезвычайно негативно отразиться на обучении ребенка речи и его успеваемости в школе, назначать детям инъекционные препараты можно лишь в чрезвычайных случаях и только в рамках терапии спасения, а также при наличии жесткого мониторинга в целях своевременного выявления ототоксичности. Амикацин является более предпочтительным вариантом, чем стрептомицин, который используется лишь в качестве замены амикацина в отсутствие последнего или при наличии подтвержденной устойчивости к нему. В ходе последнего анализа данных пациентов, находящихся на длительных режимах лечения, было установлено, что у пациентов, получающих амикацин, риск возникновения серьезных нежелательных реакций выше, чем при приеме стрептомицина *(1)*. При применении этих препаратов необходимо проводить ТЛЧ для подтверждения чувствительности к препарату и осуществлять мониторинг слуха пациентов в целях выявления токсичного воздействия препарата. Пациент должен быть проинформирован о токсичности препарата и дать свое согласие на его применение до начала лечения. Учитывая, что у многих пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в разных условиях часто наблюдается устойчивость к стрептомицину и что в прошлом он активно использовался во многих странах в качестве одного из компонентов режима лечения ТБ препаратами первого ряда, стрептомицин вряд ли будет широко применяться в составе режимов лечения МЛУ-ТБ.

Этионамид и ***протионамид.*** В руководстве ВОЗ этионамид и протионамид фигурируют как взаимозаменимые препараты. Согласно условной рекомендации, которая содержится в сводном руководстве ВОЗ, их применение в рамках длительных режимов лечения *не рекомендуется* и допускается только в ситуациях, когда нет возможности использовать многие другие более эффективные препараты (например, бедаквилин, линезолид и клофазимин).

***Парааминосалициловая кислота* (*ПАСК*)** может рассматриваться в качестве компонента лечения МЛУ/РУ-ТБ лишь в самых крайних случаях. Согласно сводному руководству ВОЗ, данный препарат рекомендуется назначать пациентам, находящимся на длительных режимах лечения

МЛУ/РУ-ТБ, лишь в ситуациях, когда бедаквилин, линезолид, клофазимин или деламанид не применяются или нет возможности включить в режим лечения более эффективные компоненты. Никаких данных, указывающих на наличие перекрестной устойчивости между ПАСК и другими противотуберкулезными препаратами, на сегодняшний день не имеется *(1)*.

Прочие препараты

Ряд препаратов, которые ранее рекомендовались в качестве потенциальных компонентов длительных режимов лечения МЛУ-ТБ, больше не входят в группы A–C. В настоящем разделе перечисляются причины для такого исключения и приводится справочная информация об указанных препаратах (данные о дозировках также отражены в обновленных схемах в приложении I).

Гатифлоксацин в качестве компонента режима лечения МЛУ-ТБ изучался преимущественно в рамках более ранних исследований стандартизированного короткого режима лечения МЛУ-ТБ в Бангладеш и Камеруне *(33, 72)*. После того как у пожилых пациентов, получавших гатифлоксацин в качестве антибиотика широкого спектра действия, на фоне его приема стала развиваться дисгликемия, данный препарат был изъят из продажи *(40, 73)*. Несмотря на допустимость использования гатифлоксацина в программе с надлежащим аМБЛ, отсутствие на рынке препаратов с подтвержденным качеством делает такое применение невозможным.

Высокодозный изониазид (10–15 мг/кг) не был включен в группы A–C по причине его редкого использования в современных режимах лечения взрослых пациентов. Этот препарат является также относительно безопасным: в ходе недавнего многоцентрового обсервационного исследования было установлено, что при дозе изониазида, составляющей 10 мг/кг, лишь у 0,5% из 1006 пациентов-участников, получавших короткий режим лечения МЛУ-ТБ, был выявлена нейротоксичность уровня 3 или 4 *(74)*. Имеются также фактические данные, свидетельствующие о том, что данный препарат может быть использован в длительных режимах лечения МЛУ-ТБ. Во-первых, в ходе систематического обзора и метаанализа ИДП, которые проводились по поручению ВОЗ в 2015 г. в целях описания результатов лечения детей с МЛУ-ТБ (участвовали 975 детей из 18 стран), было установлено, что применение высокодозного изониазида способствовало успешному лечению детей с подтвержденным МЛУ-ТБ (скорректированное отношение шансов [СОШ] = 5,9, 95%-ный доверительный интервал [ДИ] = 1,7–20,5, *P*=0,007) *(75)*. Во-вторых, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом испытании, которое проводилось среди взрослых пациентов с МЛУ-ТБ, у участников, получавших высокодозный изониазид (16–18 мг/кг) (в качестве дополнения к канамицину, левофлоксацину, протионамиду, циклосерину и ПАСК), значительно чаще наблюдалась конверсия культуры по итогу 6 месяцев лечения, чем у тех, кто получал плацебо или изониазид в стандартной дозе (5 мг/кг) (73,8% по сравнению с 48,8% или 45,0% соответственно), и в группе, получавшей высокодозный изониазид, медиана времени до конверсии культуры значительно сократилась (3,4 по сравнению с 6,6 или 6,4 месяца соответственно). Генотипическое ТЛЧ не проводилось, однако у 60% участников имелись изоляты *M. tuberculosis,* для которых минимальная ингибирующая концентрация (МИК) изониазида составляла от 0,2 до 5 мкг/мл. Периферическая нейропатия чаще наблюдалась при приеме высокодозного изониазида, однако следует отметить, что участники испытания не получали пиридоксин *(76)*. В-третьих, в недавнем исследовании ранней бактерицидной активности (EBA), проводившемся среди пациентов с МЛУ-ТБ (в тех случаях когда устойчивость к изониазиду была обусловлена изолированными мутациями в гене *inh*A), которые рандомизированно получали изониазид в дозировке 5, 10 или 15 мг/кг, было установлено, что у пациентов с лекарственно устойчивым ТБ изониазид в дозировке 10–15 мг/кг/сут демонстрирует ту же бактерицидную активность, что и изониазид в стандартной дозировке (5 мг/кг) *(77)*. Штаммы с изолированной мутацией в гене *kat*G или с мутациями в обоих генах *kat*G и *inh*A, скорее всего, не будут реагировать даже на высокодозный изониазид, поскольку для таких штаммов, как правило, необходим высокий

уровень минимальной ингибирующей концентрации (МИК) изониазида. В сводном руководстве ВОЗ рекомендуется также включать высокодозный изониазид в режимы лечения взрослых и детей с подтвержденной чувствительностью к изониазиду или при наличии мутаций, которые не сопровождаются высоким уровнем устойчивости к изониазиду (т. е. изолированные мутации в гене *inh*A) *(1, 15)*.

Канамицин и капреомицин являются инъекционными препаратами, которые больше не рекомендуются в качестве компонентов какого-либо режима МЛУ-ТБ по итогам анализа данных, проводившегося в рамках подготовки обновленной редакции руководства ВОЗ в 2018 г. и выявившего повышенные риски неэффективного лечения, рецидивов и летальных исходов по сравнению с режимами лечения, в которых не содержались эти компоненты *(1)*. Помимо этого, прием данных препаратов сопряжен с серьезными неудобствами для пациента, а их высокий уровень токсичности при отсутствии тщательного мониторинга результатов лечения может повлечь за собой необратимые нарушения слуха и функций почек.

По итогам метаанализа ИДП, проводившегося при подготовке обновленной редакции руководства ВОЗ, были выявлены риски возникновения серьезных нежелательных реакций в результате лечения противотуберкулезными препаратами второго ряда (см. таблицу 6.4) *(1)*. Уровень серьезной нежелательной реакции является важным индикатором вероятности того, что прием конкретного препарата может быть прекращен на определенном этапе лечения ввиду его непереносимости (в первую очередь это касается линезолида, прием которого сопряжен с наибольшим риском возникновения серьезных нежелательных реакций).

Таблица 6.4. Серьезные нежелательные реакции (SNP) у пациентов, находящихся на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ[a] *(1)*

Препарат	Абсолютный риск SNP	
	Медиана (%)	95%-ный доверительный интервал
Бедаквилин	2,4	[0,7; 7,6]
Моксифлоксацин	2,9	[1,4; 5,6]
Амоксициллин/клавуланат	3,0	[1,5; 5,8]
Клофазимин	3,6	[1,3; 8,6]
Этамбутол	4,0	[2,4; 6,8]
Левофлоксацин	4,1	[1,9; 8,8]
Стрептомицин	4,5	[2,3; 8,8]
Циклосерин/теризидон	7,8	[5,8; 10,9]
Капреомицин	8,4	[5,7; 12,2]
Пиразинамид	8,8	[5,6; 13,2]
Этионамид/протионамид	9,5	[6,5; 14,5]
Амикацин	10,3	[6,6; 17,0]
Канамицин	10,8	[7,2; 16,1]
Парааминосалициловая кислота	14,3	[10,1; 20,7]
Тиоацетазон	14,6	[4,9; 37,6]
Линезолид	17,2	[10,1; 27,0]

GDG: Группа по разработке рекомендаций; ИДП: индивидуальные данные пациентов.

[a] Данные группового сетевого метаанализа подмножества пациентов из ИДП за 2016 г., у которых нежелательные реакции привели к полному прекращению лечения ТБ (27 исследований) или были классифицированы как уровни 3–5 (3 исследования). Существуют незначительные различия между окончательными оценками, приведенными в итоговой статье *(78)*, и значениями, полученными в период работы GRP и приведенными в данной таблице, поскольку для статьи использовался расширенный массив данных. Тем не менее эти незначительные различия не влияют на выводы, сделанные в отношении применения данных препаратов. Количество записей по деламанид, имипенем- циластатину и меропенему было недостаточным для оценки рисков. Препараты, не входящие в группы A, B или C, выделены курсивом.

6.3 Состав длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

При составлении этих режимов лечения следует учитывать ряд базовых принципов и наиболее актуальные фактические данные о компонентах таких режимов в соответствии с последней редакцией руководства ВОЗ *(1)*.

6.3.1 Выбор компонентов для длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

При составлении длительных режимов лечения МЛУ-ТБ рекомендуется руководствоваться поэтапным подходом (Таблица 6.1 и Таблица 6.5). Те же принципы действуют в отношении лечения туберкулеза с моноустойчивостью к рифампицину, равно как и пациентов, у которых, помимо МЛУ-ТБ (включая ШЛУ-ТБ), имеется устойчивость к препаратам второго ряда. Выбор

препаратов осуществляется в соответствии с порядком приоритетности, закрепленным в обновленной классификации компонентов режимов лечения, причем полностью пероральный режим является наиболее предпочтительным вариантом.

Результаты анализа, который проводился в рамках подготовки сводного руководства ВОЗ, подтверждают текущую рекомендацию о том, что у большинства пациентов можно добиться успеха лечения при выборе режима, который начинается как минимум с четырех противотуберкулезных препаратов с вероятной или подтвержденной эффективностью. Если прием бедаквилина прекращается по истечении 6-го месяца лечения, то в составе режима остаются еще три эффективных препарата, применяемых на протяжении всего оставшегося срока лечения. В то же время в ситуации, когда возникает необходимость прекратить прием еще одного препарата по причине его токсичности, этот препарат должен быть заменен на другой либо может быть возобновлен прием бедаквилина до конца лечения на условиях применения «вне инструкции». В случае если принимается решение о замене препарата вместо продления срока приема бедаквилина, то заменяющий препарат следует выбирать либо из группы B (если и клофазимин, и циклосерин/теризидон не были включены в состав режима ранее), либо из группы C. Выбор из группы C определяется порядком ранжирования препаратов в списке и конкретными обстоятельствами пациента и ситуации. Недавний анализ данных, полученных в рамках обсервационных исследований, показал отсутствие дополнительных угроз безопасности при приеме бедаквилина в течение срока, превышающего 6 месяцев; в то же время нет никаких убедительных фактических данных, которые свидетельствовали бы о повышении эффективности в результате его продолжительного приема. В связи с этим лечащим врачам может быть рекомендовано рассмотреть возможность продолжения приема бедаквилин в течение срока, превышающего 6 месяцев, и более гибко подходить к составлению режима и выбору числа эффективных препаратов *(1)*.

Возможно также начинать лечение не с четырех, а с пяти препаратов, чтобы таким образом минимизировать необходимость замены того или иного лекарственного средства в процессе лечения и иметь дополнительные варианты действий, помимо продления приема бедаквилина на срок более 6 месяцев. Эти меры приводят к увеличению количества принимаемых таблеток и риска нежелательных реакций, но могут быть оправданны, в первую очередь в следующих ситуациях:

- высокая вероятность того, что прием двух из четырех препаратов будет прекращен до конца лечения (например, отмена бедаквилина на 6-м месяце и досрочная отмена линезолида вследствие его токсичности);
- недоступность надежных ТЛЧ для одного или нескольких препаратов в режиме при известной высокой фоновой устойчивости к препарату;
- в состав режима не могут быть включены как минимум четыре эффективных препарата из групп A и B.

Зачастую, по итогам получения дополнительной информации об истории болезни или результатов ТЛЧ, может возникать необходимость в коррекции состава режима уже после начала лечения. В то же время при появлении признаков отсутствия ответа на лечение или вероятной неудачи лечения требуется не корректировка, а полный пересмотр режима. Следует избегать назначения препарата, если имеется высокая вероятность возникновения противопоказаний к его приему. Факторами, от которых зависит наличие таких противопоказаний, являются, например, наличие в анамнезе серьезных нежелательных реакций на препарат или близкие ему по свойствам вещества, беременность или грудное вскармливание, одновременный прием препаратов, способных вызвать межлекарственные взаимодействия или имеющих частично совпадающую токсичность (например, удлинение интервала QT), а также нарушения функций органов-мишеней (например, нарушения функций почек или печени). В вставке 6.2 перечисляются некоторые ключевые факторы, которые необходимо принимать во внимание при выборе отдельных препаратов для длительных режимов лечения МЛУ-ТБ.

При выборе состава режима могут применяться и другие тесты на устойчивость к таким препаратам, как пиразинамид, а также анализ моделей мутаций, обычно связанных с устойчивостью к изониазиду и тиоамидам. В настоящее время не существует одобренных быстрых тестов на чувствительность к пиразинамиду, а получение надежного результата методом фенотипического ТЛЧ может занять несколько недель. Не следует допускать того, чтобы процесс принятия решения о включении или замене пиразинамида приводил к задержке начала лечения.

Вставка 6.2. Факторы, которые необходимо принимать во внимание при выборе отдельных препаратов для длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

- Результаты ТЛЧ, которое предпочтительно проводить в лаборатории, участвующей в программе внешнего контроля качества, с использованием утвержденных генотипических и фенотипических методов.
- Клиническое состояние пациента и форма ТБ (например, внелегочный ТБ и его тяжесть, особенно ТБ ЦНС).
- История применения препаратов первого и второго ряда для лечения ТБ у конкретного пациента в прошлом (если такое лечение имело место).
- Предпочтения пациента и лечащего врача по поводу определенного режима лечения.
- Текущий и прошлый опыт применения препаратов, которые обычно входят в состав режима лечения МЛУ-ТБ в данной стране или в стране происхождения пациента. При лечении мигрантов рекомендуется учитывать текущий и прошлый подходы к применению препаратов как в стране происхождения, так и в стране проживания конкретного пациента.
- Распространенность лекарственной устойчивости, выявленной в ходе регулярного или периодического эпиднадзора в стране (в том числе в рамках регулярного лабораторного эпиднадзора или периодических обследований лекарственной чувствительности), с разделением на новые случаи и случаи повторного лечения, если отсутствуют возможности для проведения достоверного ТЛЧ для отдельных пациентов.
- Известные противопоказания, например аллергия, беременность или грудное вскармливание, и наличие коморбидных состояний.
- Характеристики лекарственной устойчивости первого выявленного случая, если пациент тесно контактировал с больным с бактериологически подтвержденным ТБ или если такой больной является членом его семьи.
- Такие операционные аспекты, как наличие препаратов, возможности для мониторинга нежелательных реакций и доступность необходимых инструментов мониторинга и последующего наблюдения. Некоторые медицинские учреждения могут не располагать техническими средствами, необходимыми для мониторинга нежелательных реакций на определенные препараты; тем не менее нельзя допускать, чтобы жизненно важное лечение откладывалось до тех пор, пока не будут подготовлены все операционные компоненты.
- Возможные проявления токсичности, непереносимости (отличной от аллергии) и межлекарственные взаимодействия или наличие сведений об их возникновении в прошлом.
- Возраст ребенка и наличие форм препаратов, пригодных для лечения детей.

Наличие устойчивости помимо МЛУ-ТБ, включая МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам, снижает вероятность успешного лечения *(79, 80)*. В некоторых условиях (например, в странах Восточной Европы) наблюдается значительно более высокий риск развития МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам. При отсутствии лечения МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам приводит к высокому уровню смертности, особенно среди ЛЖВ, а штаммы с приобретенной устойчивостью не демонстрируют практически никакого ослабления при передаче; именно такие штаммы приводят к массовым вспышкам заболевания, а значительная часть глобального бремени ТБ связана с первичной передачей *(81–83)*.

По мере снижения роли аминогликозидов в качестве компонентов режимов лечения МЛУ-ТБ свою актуальность утратила и диагностика МЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным препаратам (в ее современном понимании). В то же время информация об устойчивости к фторхинолонам по-прежнему очень важна при выборе любого режима лечения. Меры, перечисленные в таблице 6.1, применимы также и для составления режима лечения МЛУ-ТБ, предусматривающего устойчивость к фторхинолонам; они охватывают МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам в числе прочих моделей устойчивости.

У многих из этих пациентов могут иметься сопутствующие заболевания и нежелательные реакции, требующие отдельного лечения. На некоторых этапах таким пациентам могут потребоваться госпитализация, хирургическое вмешательство или другие виды дополнительного лечения. Важным условием успешного опыта лечения являются наличие комплексного мониторинга и психосоциальной поддержки. Помимо этого, может потребоваться доступ к паллиативной медицинской помощи и уходу за больными в терминальной стадии заболевания, с тем чтобы облегчить страдания пациента, вызванные заболеванием и особенностями его лечения, в соответствии с подходом, учитывающим его нужды и интересы. Важными сопутствующими мерами лечебной работы и охраны общественного здоровья являются жесткий контроль респираторных инфекций в местах, где проводится лечение, отслеживание контактов и консультирование.

В таблице 6.5 кратко описываются некоторые общие ситуации, с которыми может столкнуться лечащий врач, и возможные решения, позволяющие провести соответствующую корректировку режима лечения. Рекомендуемые режимы лечения могут различаться в зависимости от индивидуальных клинических особенностей и наличия конкретных препаратов. Сведения, которые приводятся в таблице 6.5, не являются исчерпывающими. Несмотря на рекомендацию использовать на начальном этапе как минимум четыре эффективных препарата, не все режимы лечения, составленные на основе данного алгоритма, прошли проверку в ходе исследований или в реальных условиях. Кроме того, при включении препаратов из группы С общее число препаратов в составе лечения может превышать четыре по причине отсутствия достоверной информации об эффективности некоторых из них. В таких ситуациях необходимо проконсультироваться со специалистом, чтобы выбрать наиболее безопасный и эффективный режим лечения (примечание: часть информации в таблице повторяется, учитывая частичное совпадение различных сценариев).

Таблица 6.5. Краткое описание алгоритма для составления длительных режимов лечения МЛУ-ТБ при стандартных моделях устойчивости и противопоказаниях[a]

Препараты, к которым имеется устойчивость, и препараты, имеющие противопоказания к применению		Возможное включение препаратов с подтвержденной или вероятной эффективностью			Примеры режимов лечения
		Группа A	Группа B	Группа C[b]	
1	Ни один из препаратов, входящих в группы A и B[c]	Все три препарата	Один препарат	Обычно не требуется	18 $Bdq_{(6\ мес.\ и\ более)}$-(Lfx или Mfx)-Lzd-(Cfz или Cs)
2	Один из препаратов группы A	Оставшиеся два препарата	Оба препарата	Может потребоваться	18 $Bdq_{(6\ мес.\ и\ более)}$-(Lfx или Mfx)-Cfz-Cs 18 $Bdq_{(6\ мес.\ и\ более)}$-(Lfx или Mfx)-Cfz-Cs-($Dlm_{(6\ мес.\ и\ более)}$ или Z или E) ---------- 18 (Lfx или Mfx)-Lzd-Cfz-Cs 18 (Lfx или Mfx)-Lzd-Cfz-Cs-($Dlm_{(6\ мес.\ и\ более)}$ или Z или E) ---------- 18 $Bdq_{(6\ мес.\ и\ более)}$-Lzd-Cfz-Cs 18 $Bdq_{(6\ мес.\ и\ более)}$-Lzd-Cfz-Cs-($Dlm_{(6\ мес.\ и\ более)}$ или Z или E) В случае подозрения на наличие устойчивости к E или Z следует заменить их препаратами из группы C.
3	Два препарата группы A	Оставшийся препарат	Оба препарата	Как минимум один препарат	18 $Bdq_{(6\ мес.\ и\ более)}$-Cfz-Cs-$Dlm_{(6\ мес.\ и\ более)}$-(Z или E) 18 Lzd-Cfz-Cs-$Dlm_{(6\ мес.\ и\ более)}$-(Z или E) 18 Lfx-Cfz-Cs-$Dlm_{(6\ мес.\ и\ более)}$-(Z или E) В случае подозрения на наличие устойчивости к E или Z следует заменить их препаратами из группы C.
4	Один препарат группы B	Все три препарата	Оставшийся препарат	Может не потребоваться	18 $Bdq_{(6\ мес.\ и\ более)}$-(Lfx или Mfx)-Lzd-(Cfz или Cs)
5	Оба препарата из группы B	Все три препарата	Нет	Один-два препарата	18 $Bdq_{(6\ мес.\ и\ более)}$-(Lfx или Mfx)-Lzd – $Dlm_{(6\ мес.\ и\ более)}$-(Z или E) В случае подозрения на наличие устойчивости к E или Z следует заменить их препаратами из группы C.

Препараты, к которым имеется устойчивость, и препараты, имеющие противопоказания к применению		Возможное включение препаратов с подтвержденной или вероятной эффективностью			Примеры режимов лечения
		Группа A	Группа B	Группа C[b]	
6	Один препарат из группы A и оба препарата из группы B	Оставшиеся два препарата	Нет	Как минимум три препарата	18 $Bdq_{(6\text{ мес. и более})}$-(Lfx или Mfx)-$Dlm_{(6\text{ мес. и более})}$-Z-E --- 18 (Lfx или Mfx)-Lzd-$Dlm_{(6\text{ мес. и более})}$-Z-E --- 18 $Bdq_{(6\text{ мес. и более})}$-Lzd-$Dlm_{(6\text{ мес. и более})}$-Z-E В случае подозрения на наличие устойчивости к E или Z следует заменить их препаратами из группы C.
7	Все препараты группы A	Нет[d]	Оба	Три и более препаратов	18–20 Cfz-Cs-Dlm-Z-E или другие комбинации препаратов из группы C – в зависимости от известной или подозреваемой устойчивости.

Bdq: бедаквилин; Cfz: клофазимин; Cs: циклосерин; Dlm: деламанид; E: этамбутол; Lfx: линезолид; мес.: месяцы; Mfx: моксифлоксацин; МИК: минимальная ингибирующая концентрация; ТБ: туберкулез; Z: пиразинамид.

[a] Перечисленный список ситуаций не является исчерпывающим. На выбор препаратов могут также влиять другие факторы, как-то: риск неблагоприятного исхода лечения или возникновения межлекарственных взаимодействий, предпочтения лечащего врача и пациента и наличие необходимого препарата. Увеличение числа препаратов сверх рекомендуемого минимума допускается в тех случаях, когда нет уверенности в эффективности компонентов режима лечения, инфицирование пациента произошло в условиях, где распространена устойчивость к противотуберкулезным препаратам второго ряда или если длительные режимы лечения МЛУ-ТБ оказываются неэффективными, несмотря на надлежащее программное ведение МЛУ/РУ-ТБ. При лечении МЛУ-ТБ с подтвержденной устойчивостью к фторхинолонам не следует назначать препараты, относящиеся к группе фторхинолонов, а если возникает потребность в применении препаратов из группы C, необходимо руководствоваться рекомендованным перечнем ВОЗ с учетом индивидуальных обстоятельств и соотношения пользы и рисков.

[b] Выбор и число препаратов из группы C, подлежащих включению в режим лечения, зависит от степени уверенности в эффективности препаратов из этой группы и других компонентов режима. Таким образом:
если в режим включены четыре препарата из групп A и B и имеется уверенность в эффективности каждого из них, то добавлять препараты группы C не требуется;
если в режим включены три препарата из групп A и B и имеется уверенность в эффективности каждого из них, то необходимо добавить, как минимум один препарат из группы C;
если в режим включены два препарата из групп A и B и имеется уверенность в эффективности каждого из них, то необходимо добавить, как минимум три препарата из группы C.

[c] Безотносительно наличия устойчивости к препаратам группы C или противопоказаний для их применения.

[d] Моксифлоксацин, который является фторхинолоном последнего поколения, может сохранять эффективность при приеме в высокой дозировке при условии, что минимальная ингибирующая концентрация фторхинолона находится на уровне ниже клинического предела. В случае повышения уровня МИК потребуется назначение дополнительных препаратов из группы C.

6.4 Длительное применение бедаквилина и одновременное применение бедаквилина и деламанида

Текущая политика ВОЗ не содержит каких-либо рекомендаций относительно одновременного назначения бедаквилина и деламанида одному и тому же пациенту или относительно их отдельного или комбинированного приема в течение периода, превышающего 6 месяцев. Рекомендации GRADE относительно целесообразности или недопустимости такого применения также отсутствуют по причине ограниченного практического опыта действий в подобных ситуациях и нехватки фактических данных, полученных по итогам обсервационных исследований *(46, 48, 50, 84, 85)*. Однако в 2019 г. были получены новые данные о безопасности длительного применения бедаквилина, свидетельствующие о том, что прием бедаквилина в течение более чем 6 месяцев безопасен для пациентов при условии соблюдения надлежащего графика мониторинга на базовом и последующем этапах. Информация о дополнительных преимуществах приема бедаквилина на протяжении более чем 6 месяцев в настоящее время отсутствует *(1)*.

Данные об одновременном применении бедаквилина и деламанида также недостаточны *(49, 86)* и не дают возможности проведения полноценного анализа; таким образом, официальные рекомендации ВОЗ по данному вопросу также отсутствуют. Тем не менее оба препарата могут быть назначены для одновременного приема пациентам, чей выбор вариантов лечения ограничен, при условии обеспечения надлежащего мониторинга (включая проведение ЭКГ на базовом и последующем этапах и контроль баланса электролитов).

В случаях, когда все остальные варианты действий уже были исчерпаны, лечащий врач иногда может быть вынужден предлагать такие теоретически приемлемые режимы лечения, которые не подкреплены опубликованными фактическими данными. Учитывая, что в подобных обстоятельствах пациенты с МЛУ/РУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам подвергаются серьезному риску неблагоприятных последствий, сотрудники программ борьбы с ТБ и лечащие врачи могут предпочесть одновременное использование бедаквилина и деламанида или прием этих препаратов на протяжении более чем 6 месяцев в индивидуальном порядке.

НПТ рекомендуется подготовить практически применимый документ, в котором перечислялись бы критерии использования такого режима в ситуациях, когда нет возможности обеспечить минимальное число эффективных препаратов или, когда прекращение приема препарата через 6-м месяцев или отсутствие одновременного приема обоих препаратов (т. е. бедаквилина и деламанида) влечет за собой риск неблагоприятного исхода лечения. В этом документе должны также содержаться инструкции относительно мониторинга показателей безопасности (особенно удлинения интервала QT) и ответа на лечение, а также порядка действий в случае возникновения нежелательных реакций *(8)*.

6.5 Дозировка компонентов длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

Дозировки отдельных препаратов зачастую рассчитываются для взрослых и детей отдельно на основании веса пациента. Предлагаемые схемы дозировки в зависимости от веса приводятся в приложении I, а дополнительная информация обо всех препаратах, входящих в группы A, B и C, – в информационных листах о препаратах *(5)*. Прием вспомогательных препаратов или наличие сопутствующих заболеваний может повлечь за собой необходимость корректировки дозы. В ситуациях, когда возможности для корректировки дозы ограничены из-за лекарственной формы препарата (например, если речь идет о назначении деламанида детям в возрасте 3–5 лет), рекомендуется руководствоваться следующим общим принципом: препарат может быть включен в режим лечения в том случае, если польза от его приема

перевешивает возможный вред, а его дозировка должна по возможности находиться в терапевтическом диапазоне. Необходимо тщательно отслеживать состояние пациентов на предмет нежелательных реакций и в случае их возникновения принимать как можно более быстрые и действенные меры.

Прием всех противотуберкулезных препаратов может начинаться в полной дозировке. В случае возникновения нежелательных реакций на препарат может потребоваться временное или полное прекращение его приема или коррекция дозировки. Если проблема заключается в непереносимости лекарственного средства, то прием таких препаратов, как циклосерин, этионамид и ПАСК, может быть начат в меньшей дозировке с последующим постепенным увеличением (наращиванием) в течение двухнедельного периода *(90)*. Опыт применения клофазимина как в коротких, так и в длительных режимах лечения заключался преимущественно в назначении фиксированной суточной дозы на протяжении всего срока терапии; эмпирические данные, свидетельствующие о целесообразности назначения ударной дозы на начальном этапе режимов лечения МЛУ-ТБ, отсутствуют[12].

Большинство препаратов назначают в виде однократной суточной дозы. Доза циклосерина и ПАСК может быть разделена на несколько приемов в целях минимизации риска нежелательных реакций (поскольку было установлено, что способность этионамида/протионамида уничтожать штаммы *M. tuberculosis* зависит от концентрации препарата, разделение дозы на два приема не рекомендуется). Для линезолида обычно предусмотрен прием один раз в сутки. Бедаквилин и деламанид принимаются вместе со всеми остальными препаратами, входящими в режим лечения МЛУ-ТБ; вторая доза деламанида обычно принимается отдельно, что также следует учитывать при мониторинге лечения. Инъекционные препараты (если их прием обязателен) обычно вводятся внутримышечно один раз в сутки и не допускают разделения дозы (исключение составляют имипенем-циластатин и меропенем, которые вводятся внутривенно за несколько приемов). По возможности все препараты рекомендуется принимать во время еды, поскольку легкий прием пищи способствует их абсорбции[13]. Пероральные препараты, как правило, принимаются ежедневно. Бедаквилин принимается ежедневно в течение первых 2 недель и три раза в неделю – в течение оставшихся 22 недель.

Что касается пропущенных доз, то в целом, если был пропущен прием всех препаратов за сутки, то лечение следует возобновить на следующий день, увеличив итоговую часть режима на один день соответственно. В то же время, если прием дозы препарата был пропущен в первые 2 недели лечения, то необходимо продолжать терапию по обычному графику без компенсации пропущенной дозы. Это означает, что пропущенная доза не добавляется к лечению по истечении двухнедельного периода. Начиная с 3-й недели пропуск бедаквилина в дозе 200 мг должен быть компенсирован в кратчайшие сроки с последующим возвращением к режиму приема три раза в неделю. В случае пропуска дозы деламанида пациент должен принять препарат как можно скорее после пропущенного приема. Тем не менее, если до следующего приема очередной дозы осталось уже не так много времени, пропущенную дозу можно вычеркнуть из графика, и пациенту не следует принимать двойную дозу, чтобы восполнить пропущенную.

12 Поскольку клофазимин является преимущественно стерилизующим агентом, его роль в первой части лечения менее значима. Высокая начальная доза также может повышать риск нежелательных реакций (в первую очередь кардиотоксичность), особенно с учетом относительно длительного периода полувыведения клофазимина. (60).

13 В данном случае также применимы все прочие рекомендации относительно питания во время режимов лечения МЛУ-ТБ, а именно: избегать алкоголя и употребления больших порций пищи с высоким содержанием жиров, поскольку они могут ухудшать абсорбцию ряда противотуберкулезных препаратов (таких как циклосерин и изониазид) или повышать скорость и интенсивность абсорбции (например, при приеме клофазимина). Молоко и молочные продукты могут снижать абсорбцию некоторых фторхинолонов.

6.6 Продолжительность длительных режимов лечения МЛУ-ТБ

При выборе продолжительности длительных режимов лечения МЛУ-ТБ следует руководствоваться следующими тремя рекомендациями, основанными на фактических данных.

Рекомендация 3.15 Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая общая продолжительность лечения составляет 18–20 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.16 Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ, предлагаемая продолжительность лечения после достижения конверсии культуры составляет 15–17 месяцев; она может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 3.17 Для большинства пациентов, находящихся на длительном режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ с использованием амикацина или стрептомицина, предлагается интенсивная фаза продолжительностью 6–7 месяцев; ее длительность может быть изменена в зависимости от ответа пациента на терапию.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

В длительных полностью пероральных режимах лечения МЛУ/РУ-ТБ интенсивная фаза отсутствует. Продолжительность использования различных препаратов зависит от клинических показаний к их применению (например, согласно инструкции прием бедаквилина и деламанида рассчитан на 6 месяцев, но этот период при необходимости может быть увеличен), их переносимости пациентом (например, прием линезолида прекращается только в случае возникновения серьезных нежелательных реакций) и индивидуального ответа на лечение (например, получение отрицательных результатов посева), и их прием прекращается после завершения всего предполагаемого курса лечения или необходимого периода после конверсии культуры.

Общая продолжительность лечения для большинства пациентов обычно составляет около 18–20 месяцев, однако эти сроки могут быть скорректированы с учетом ответа пациента на лечение. Данная рекомендация распространяется также на пациентов, которые ранее уже находились на режимах лечения препаратами второго ряда, и пациентов с туберкулезом, устойчивым к фторхинолонам. Для случаев МЛУ/РУ-ТБ с дополнительной устойчивостью общая продолжительность лечения может превышать 20 месяцев и зависит от клинического ответа на лечение.

Поскольку анализ фактических данных с использованием ИДП[14] показал, что риск неэффективного лечения или рецидива незначительно возрастает при продолжительности лечения МЛУ-ТБ, составляющей 20–22 месяца (по сравнению с режимами продолжительностью 17,5–20,0 месяцев), было установлено, что оптимальная продолжительность лечения, обеспечивающая наилучшие результаты, составляет 18–20 месяцев *(1)*. На практике НПТ могут выбирать фиксированный срок лечения (например, 18 месяцев) исходя из соображений, связанных с реализацией режимов. Для определения оптимальной и минимальной продолжительности лечения МЛУ/РУ-ТБ для пациентов с отрицательными результатами посева

14 Данные, анализировавшиеся при подготовке указанных рекомендаций, относились к пациентам, которые не принимали два или более препаратов из группы А. Тем не менее небольшая часть пациентов, чьи данные также стали предметом анализа, находились на полностью пероральных режимах лечения, и оптимальная продолжительность и параметры их лечения были такими же, как и у всех остальных.

(к которым вышеуказанные рекомендации могут быть неприменимы) требуется проведение дополнительных исследований.

6.7 Основные подгруппы

Дети. Рекомендации ВОЗ в отношении длительных режимов лечения МЛУ-ТБ применимы как к детям, так и к взрослым. Большинство препаратов, используемых в длительных режимах, на протяжении многих лет в аналогичных комбинациях являются частью режимов лечения МЛУ-ТБ как у взрослых, так и у детей. В сводном руководстве ВОЗ рекомендуется назначать бедаквилин детям в возрасте от 6 лет[15], а деламанид – детям в возрасте от 3 лет *(1)*. Экспозиция деламанида достигается с помощью диспергируемой таблетированной формы с содержанием активного вещества 25 мг, которая была протестирована в испытании на детях в возрасте 3–5 лет; эта форма выпуска также может назначаться детям в рамках сострадательного применения. При разделении, измельчении или растворении таблетки 50 мг биодоступность деламанида может измениться. Кроме того, в случае с некоторыми пероральными препаратами (такими как деламанид, линезолид и этионамид) есть вероятность, что при попытке разделить таблетку взрослой дозировки она может раскрошиться, а ее содержимое имеет чрезвычайно горький и неприятный вкус. Деламанид чувствителен к окислению и нагреву, поэтому сохранение фрагментов таблеток для приема в любое другое время, вероятно, приведет к снижению содержания активного вещества и появлению неизвестных побочных продуктов окисления. Настоятельно рекомендуется избегать включения инъекционных препаратов в режимы лечения, предназначенные для детей. Для детей, не страдающих тяжелой формой ТБ, можно рассмотреть сокращение общей продолжительности лечения до менее чем 18 месяцев.

Тяжелые формы внелегочного ТБ и туберкулезного менингита. Рекомендации ВОЗ в отношении длительных режимов лечения МЛУ-ТБ также применимы к пациентам с внелегочным ТБ. В зависимости от конкретной локализации заболевания может потребоваться корректировка лечения. Лечение менингита при МЛУ/РУ-ТБ эффективнее всего назначать, опираясь на ТЛЧ инфицирующего штамма и знание свойств противотуберкулезных препаратов, которые проникают сквозь гематоэнцефалический барьер. Фторхинолоны группы А (например, левофлоксацин, моксифлоксацин и линезолид), равно как и этионамид (или протионамид), циклосерин (или теризидон) и имипенем-циластатин *(87–89)* хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер (то есть в ЦНС). У детей с менингитом, получающих имипенем, могут чаще отмечаться судороги (при лечении менингита и при лечении детей предпочтительно использовать меропенем) *(90–92)*. Высокодозный изониазид и пиразинамид могут также достигать уровня терапевтической концентрации в спинномозговой жидкости, и их назначение может быть целесообразным при условии чувствительности штаммов. ПАСК и этамбутол плохо проникают в ЦНС и не должны рассматриваться в качестве эффективных препаратов для лечения туберкулезного менингита с МЛУ. Амикацин и стрептомицин проникают в ЦНС только при наличии менингеального воспаления. Достаточная информация о проникновении в ЦНС клофазимина, бедаквилина и деламанида отсутствует.

Беременность. Данные о безопасности применения бедаквилина и деламанида в период беременности и грудного вскармливания отличаются недостаточной полнотой. В то же время новые фактические данные, собранные в ходе обсервационного исследования в ЮАР, включали информацию о 58 матерях, которые получали бедаквилин во время беременности. Согласно результатам этого исследования, внутриутробное воздействие бедаквилина на плод заключается в низкой массе тела ребенка при рождении (<2500 г), но при этом не приводит к каким-либо значительным отклонениям с точки зрения показателей здоровья детей, исходов беременности или результатов лечения матерей, включая набор веса детьми в возрасте до 1 года. В подобных случаях беременным рекомендуется назначать индивидуальный

15 На основании результатов РКИ, проводившегося производителем препарата, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США дало разрешение на назначение бедаквилина детям в возрасте от 5 лет *(32)*. Однако эти данные еще не прошли проверку ВОЗ.

длительный режим, включая в него компоненты с наиболее изученными показателями безопасности. Результаты лечения и исходы беременностей, а также данные послеродового эпиднадзора в отношении врожденных отклонений необходимо документировать, что поможет при составлении дальнейших рекомендаций по лечению МЛУ-ТБ во время беременности *(1, 93)*. Амикацин, стрептомицин, протионамид и этионамид обычно противопоказаны во время беременности.

ВИЧ-инфекция. Состав режима лечения МЛУ-ТБ для людей, живущих с ВИЧ, обычно не имеет существенных отличий от обычного. Внимательный подход позволяет избежать некоторых межлекарственных взаимодействий (например, между бедаквилином и эфавирензом или бедаквилином и ритонавиром) (см. таблицу 6.2) *(52–54)*.

6.8 Мониторинг лечения

В отношении мониторинга лечения имеется одна рекомендация, касающаяся длительных режимов лечения.

Рекомендация 5.1 У пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, находящихся на длительных режимах лечения, для мониторинга ответа на лечение рекомендуется посев мокроты в дополнение к микроскопии мазка мокроты.
(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в точности анализа.)

6.8.1 Мониторинг ответа на лечение и распределение результатов лечения

В рамках мониторинга ответа на лечение МЛУ-ТБ при длительных режимах настоятельно рекомендуется, помимо микроскопии мазка, на ежемесячной основе выполнять посев мокроты *(38)*. Источником фактических данных, которые использовались для анализа преимуществ посева перед проведением исключительно микроскопии мазка, стали ИДП; в результате было установлено, что ежемесячный посев культуры позволяет более достоверно прогнозировать результаты лечения, нежели ежемесячная микроскопия мазка. С помощью ежемесячного посева можно более эффективно выявлять пациентов с подлинно положительным бактериологическим статусом по сравнению с одной лишь микроскопией мазка мокроты. Помимо этого, данная мера способствует сокращению доли пациентов с ложноотрицательными результатами.

Одновременное использование микроскопии мазка и результатов посева помогает выявлять пациентов, чей бактериологический статус остается положительным или вновь становится таковым после первоначальной конверсии. Такое комбинированное тестирование позволит лечащим врачам выявлять пациентов, чье лечение с большой долей вероятности не даст результатов, и, соответственно, планировать альтернативные варианты и принимать своевременные меры по борьбе с инфекцией. К дополнительным преимуществам этого метода можно отнести снижение уровня передачи заболевания и вероятности развития устойчивости, а также возможность внесения необходимых изменений в режимы лечения. Регулярное проведение микроскопии мазка и посева мокроты и других образцов по-прежнему остается важным инструментом для раннего выявления неэффективности лечения. Использование микроскопии мазка или посева для оценки конверсии бактериологического статуса является важным способом оценки ответа на лечение. Ожидается, что большинство пациентов обычно приобретают отрицательный статус мокроты в течение первых нескольких месяцев после начала лечения. Сохранение положительных результатов посева мокроты в течение более длительного срока или при приближении ожидаемой даты окончания интенсивной фазы, в которой применяются инъекционные препараты, представляют собой повод для пересмотра режима и проведения ТЛЧ. При отсутствии ТЛЧ к некоторым препаратам следует передавать штаммы на хранение для последующего изучения в супранациональной туберкулезной

референс-лаборатории. При высоком риске развития устойчивости (например, после того как лечение пациентов с ТБ, контактировавших с больными ЛУ-ТБ, оказалось неуспешным) источником ценной информации могут также служить методы секвенирования. Рекомендуется использовать культуральные методы в рамках дальнейшего мониторинга пациентов на 6-м и 12-м месяцах после завершения лечения, чтобы гарантировать стойкое излечение.

Мониторинг ответа на лечение у детей с помощью микроскопии мазка и посева мокроты может быть сопряжен с определенными трудностями по тем же причинам, по которым возникают сложности с получением бактериологического подтверждения их диагноза. При наличии бактериологически подтвержденного диагноза у детей необходимо прилагать все разумные усилия для демонстрации бактериологической конверсии. После получения отрицательного результата посева культуры или применительно к детям с неподтвержденным диагнозом проведение повторной респираторной пробы может не потребоваться, если ребенок в остальном хорошо отвечает на лечение. Показателями улучшения состояния ребенка могут считаться исчезновение клинических симптомов и набор веса. Все дети подлежат регулярному последующему клиническому наблюдению, включая контроль роста и веса. Дозировки препаратов должны корректироваться по мере набора веса в случае необходимости.

6.8.2 Мониторинг безопасности

Выполнение микроскопии мазка рекомендуется на протяжении всего срока лечения, предпочтительно на ежемесячной основе, в целях раннего выявления неэффективности терапии *(94)*. Помимо этого, при оценке безопасности лечения необходимо учитывать результаты клинических обследований пациента (таких как ЭКГ, анализ мочи и крови и рентгенограммы). Исследования, которые проводятся в рамках мониторинга, зависит от препаратов, входящих в состав того или иного режима; например, клиническая и биохимическая оценка при приеме линезолида; клиническая оценка на предмет периферической нейропатии и психических расстройств; электрокардиография и контроль баланса электролитов, особенно в случаях когда в состав режима лечения входят многочисленные препараты, способствующие удлинению интервала QT (например, бедаквилин, деламанид, моксифлоксацин и клофазимин). Любые нежелательные реакции, возникающие во время лечения, требуют принятия незамедлительных мер в целях облегчения страданий пациентов, минимизации риска прерывания терапии и предотвращения заболеваемости и смертности. Графики проведения клинических, биохимических и микробиологических анализов приводятся в модуле аМБЛ сопутствующего справочника *(5)*. Мониторинг лечения должен осуществляться преимущественно в условиях амбулаторного ухода с использованием децентрализованной модели лечения, рекомендованной в предыдущем руководстве ВОЗ, которое остается в силе от 2017 г.

7. Режим «Бедаквилин, претоманид и линезолид» (BPaL) для лечения МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам

В 2015–2017 гг. в ЮАР было проведено исследование Nix-TB, цель которого заключалась в оценке безопасности, эффективности, переносимости и фармакокинетических свойств режима лечения, включающего бедаквилин, претоманид и линезолид (BPaL) и предназначенного для пациентов с ШЛУ-ТБ, непереносимостью лечения МЛУ-ТБ или отсутствием ответа на такое лечение *(95)*. Вскоре после получения результатов исследования Nix-TB ВОЗ в ноябре 2019 г. созвала совещание группы по разработке рекомендаций (ГРР) в целях анализа полученных данных и актуализации руководства ВОЗ.

Фактические данные, полученные в результате исследования Nix-TB, включали результаты анализов эффективности для 108 пациентов и результаты анализов безопасности для 109 пациентов. Эти данные были сопоставлены с подмножеством данных (456 пациентов) из ИДП, куда в общей сложности вошли 13 273 истории болезни отдельных пациентов из разных стран. Если говорить о первичных анализах, то в группу сравнения вошли пациенты из ИДП, находившиеся на длительных режимах лечения (средняя продолжительность лечения составляла 21,0–25,5 мес.) и получавшие в рамках этих режимов и бедаквилин, и линезолид. В целом показатели успешного лечения оказались высокими: 97% в группе лечения и 91,7% в группе сравнения *(1)*. Режим лечения BPaL сопровождался значительной долей нежелательных реакций, которые, как предполагается, были вызваны приемом изучаемых препаратов. Из 109 пациентов, участвовавших в исследовании Nix-TB, у 28 (25,7%) наблюдалась как минимум одна серьезная нежелательная реакция, один пациент (0,9%) скончался от острого геморрагического панкреатита, 18 пациентам (16,5%) по причине нежелательных реакций потребовались госпитализация или увеличение ее сроков, 11 пациентов (10,1%) столкнулись с нежелательными реакциями, которые были квалифицированы как угрожающие жизни, а у двух пациентов (1,8%) нежелательные реакции повлекли за собой продолжительную или постоянную инвалидность или нетрудоспособность. Были также выявлены признаки токсического воздействия на репродуктивные функции и вероятные негативные последствия для мужской фертильности, обнаруженные при анализе данных доклинических исследований на животных *(1)*.

Режим BPaL: 6-9 Bdq- Pa-Lzd

После изучения фактических данных ГРР рекомендовала использовать режим BPaL в условиях операционного исследования в соответствии со стандартами ВОЗ, предусматривающими утверждение исследования со стороны комитета по этике, обеспечение ухода и поддержки, ориентированных на нужды и интересы пациентов, соблюдение заранее установленных критериев соответствия, получение информированного согласия пациента, активный мониторинг и контроль безопасности препаратов, мониторинг лечения, оценку результатов и комплексный и стандартизированный сбор данных.

Претоманид представляет собой новый препарат, который в последнее время изучался в качестве компонента режима BPaL, предусматривающего лечение МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам. Претоманид действует в отношении как реплицирующихся, так и нереплицирующихся штаммов *M. tuberculosis* (Abdel-Rahman SM., неопубликованные данные, Children's Mercy Hospital, Kansas City, United States of America, ноябрь 2019 г.). Согласно доклиническим и клиническим данным, полученным *in vitro*, претоманид является эффективным компонентом режима BPaL (6–9 Bdq-Pa-Lzd). Поскольку опыт применения претоманида в других комбинациях отсутствует, данный препарат не рекомендуется к использованию отдельно от режима BPaL. К настораживающим симптомам, связанным с приемом претоманида, относятся нежелательные реакции, выражающиеся в нарушениях функций печени, ЖКТ и репродуктивной системы, а также дерматологические нарушения.

Рекомендация ВОЗ относительно применения режима лечения (1)

Рекомендация 4.1 Режим лечения продолжительностью 6–9 месяцев, состоящий из бедаквилина, претоманида и линезолида (режим BPaL) может применяться в условиях операционного исследования у пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и устойчивостью к фторхинолонам, которые либо не принимали бедаквилин и линезолид ранее, либо принимали эти препараты в течение не более чем 2 недель.
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

7.1 Показания к применению

У пациента имеются показания к применению режима BPaL в том случае, если:

- у пациента был диагностирован бактериологически подтвержденный легочный ТБ и имеется лабораторно подтвержденная устойчивость к рифампицину и фторхинолонам как в сочетании с устойчивостью к инъекционным препаратам, так и без таковой;
- возраст пациента на момент присоединения к программе составляет не менее 14 лет;
- вес пациента составляет 35 или более кг;
- пациент готов и способен дать информированное согласие на присоединение к проекту операционного исследования и соблюдать график последующего наблюдения (доказательством согласия являются подпись пациента или подтверждение его согласия со стороны свидетеля в том случае, если пациент неграмотен, а также подпись родителя или официального попечителя ребенка или подтверждение их согласия со стороны свидетеля);
- пациент является женщиной в период пременопаузы, не находится в состоянии беременности и не кормит грудью и подтверждает свою готовность применять эффективные средства контрацепции;

- отсутствует информация о наличии у пациента аллергии на любой из препаратов, входящих в состав режима BPaL;
- результаты ТЛЧ не указывают на наличие у пациента устойчивости к какому-либо из препаратов, входящих в состав режима лечения, и пациент не получал какой-либо из указанных компонентов в течение 2-х и более недель;
- у пациента отсутствует внелегочный ТБ (включая менингит, другие виды ТБ ЦНС и туберкулезный остеомиелит).

Пациенты, у которых нет показаний для назначения режима лечения BPaL, могут получать индивидуализированный длительный режим лечения, составленный в соответствии с приоритетным перечнем препаратов, см. таблицу 6.1.

Противопоказания. В настоящее время не выявлено каких-либо абсолютных противопоказаний для применения любого из препаратов в качестве компонентов лечения МЛУ-ТБ и МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам (в отсутствие надлежащего лечения существует высокий риск того, что это заболевание приведет к смерти или истощению пациента). В то же время имеется ряд относительных противопоказаний для применения режима BPaL, и наиболее значимые из них приводятся в таблице 7.1. Если лечащий врач приходит к выводу о том, что возможная польза от данного лечения перевешивает возможные риски (с учетом альтернативных вариантов лечения), то такой режим может назначаться пациентам с соблюдением всех мер предосторожности. В подобных ситуациях рекомендуется обращаться за консультацией к уполномоченному комитету экспертов по ТБ.

Таблица 7.1. Относительные противопоказания для назначения режима BPaL пациентам с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам

Относительные противопоказания	Примечания
Одновременное применение препаратов, которые доказанно вступают в межлекарственные взаимодействия с препаратами, входящими в состав режима BPaL, или имеют частично совпадающую с ними токсичность	Индукторы ферментов CYP450: • Эфавиренз • Рифамицины • Противоэпилептические средства Ингибиторы ферментов CYP450: • PI, усиленные ритонавиром • Флуконазол и итраконазол • Кларитромицин и эритромицин Препараты, удлиняющие интервал QT Препараты, повышающие уровень серотонина
Высокий риск нарушения сердечного ритма	Базовый QTcF >500 мс Наличие в анамнезе случаев потери сознания, желудочковой аритмии или тяжелой ишемической болезни сердца Наличие в семейном анамнезе синдрома удлиненного интервала QT
Тяжелая анемия, тромбоцитопения или лейкопения	Уровень гемоглобина < 8,0 г/дл Содержание тромбоцитов < 75 000/мм^3 Абсолютное число нейтрофилов < 1000/мм^3
Тяжелая печеночная недостаточность	АСТ/АЛТ > 3,0 × ВГН Билирубин общий > 2,0 × ВГН Альбумин < 32 г/л

Относительные противопоказания	Примечания
Тяжелая почечная недостаточность	Креатинин сыворотки крови > 3,0 × ВГН В силу ограниченного опыта использования данного режима лечения его следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью
Тяжелая нейропатия	Периферическая нейропатия уровня 3 или 4

АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспартатаминотрансфераза; BPaL: режим, предусматривающий прием бедаквилина, претоманида и линезолида на протяжении 6–9 месяцев; CYP: цитохром; МЛУ/РУ-ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью/устойчивостью к рифампицину; PI: ингибитор протеазы; ВГН: верхняя граница нормы.

7.2 Состав и продолжительность режима лечения

Режим лечения BPaL включает в себя три компонента – бедаквилин, претоманид и линезолид, – которые используются в совокупности. Бедаквилин и линезолид применяются в длительных режимах лечения (см. раздел 6.2), а бедаквилин также входит в состав короткого полностью перорального режима лечения (см. раздел 5).

Претоманид является новым препаратом, и его безопасность и эффективность при использовании в комбинации с другими препаратами помимо бедаквилина и линезолида в рамках режима лечения BPaL на сегодняшний день не подтверждены *(96, 97)*. Претоманид относится к нитроимидазолам (то есть к той же химической группе, что и деламанид) и является неактивной формой препарата, который начинает действовать в результате метаболической активации, вызываемой нитроредуктазой и сопровождаемой образованием различных метаболитов, обеспечивающих терапевтическое действие препарата. Претоманид является ингибитором биосинтеза клеточной стенки и в анаэробных условиях вызывает респираторное отравление бактериальной клетки за счет высвобождения активных форм азота. Претоманид действует в отношении как реплицирующихся, так и нереплицирующихся штаммов *M. tuberculosis* (Abdel-Rahman SM., неопубликованные данные, Children's Mercy Hospital, Kansas City, United States of America, ноябрь 2019 г.). Согласно доклиническим и клиническим данным, полученным *in vitro*, претоманид является эффективным компонентом режима BPaL. Поскольку опыт применения претоманида в других комбинациях отсутствует, данный препарат не рекомендуется к использованию отдельно от режима BPaL. Претоманид в настоящее время проходит проверку в качестве компонента комбинированных режимов лечения как лекарственно-чувствительного, так и лекарственно-устойчивого ТБ[16]. Чаще всего у пациентов, получающих претоманид в комбинации с бедаквилином и линезолидом, наблюдаются следующие нежелательные реакции: нарушение функций нервной системы (периферическая нейропатия), акнеиформный дерматит, анемия, тошнота, рвота, головная боль, повышенный уровень печеночных ферментов (трансаминазы и гамма-глутамилтрансферазы), нарушение пищеварения (диспепсия), сыпь, зуд, повышенный уровень ферментов поджелудочной железы (гиперамилаземия), снижение аппетита, нарушение зрения, сниженный сахар в крови (гипогликемия), боли в животе, мышечно-скелетная боль и диарея *(96, 97)*. Данные, полученные в результате модельного исследования на животных, также указывают на то, что прием претоманида может иметь такой побочный эффект, как бесплодие (Abdel-Rahman SM., неопубликованные данные, Children's Mercy Hospital, Kansas City, United States of America, ноябрь

16 В настоящее время идет реализация фазы III испытания SimpliciTB, в рамках которого исследуется режим лечения BPaMZ, предназначенный для пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ и МЛУ-ТБ. Первичным ожидаемым результатом является конверсия культуры на 2-м месяце лечения, а вторичным – излечение пациентов спустя 6 месяцев после завершения терапии. В ходе предыдущей фазы IIb, на которой проводилось исследование режима BPaMZ, у пациентов с МЛУ-ТБ наблюдалась почти 100%-ная конверсия культуры на 2-м месяце лечения. В ходе испытания ZeNix, представляющего собой продолжение Nix-TB, рассматривались возможности снижения дозировок и сокращения продолжительности приема линезолида в рамках Nix-TB в целях минимизации токсичности.

2019 г.) *(96)*. ГРР ВОЗ (ноябрь 2019 г.) особо отметила, что мониторинг проблемы бесплодия в программных условиях может быть сопряжен с определенными трудностями. В соответствии с рекомендациями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, организация TB Alliance в настоящее время проводит дополнительные исследования человеческой спермы; однако на момент проведения совещания ГРР результаты исследования еще не были получены *(1)*. Бесплодие является серьезной проблемой, которая затрагивает не только пациентов, но членов их семей; ввиду вышеуказанного риска вопрос соотношения пользы и нежелательных последствий такой терапии требует подробного обсуждения с пациентом, который должен участвовать в принятии решения по поводу лечения.

Режим лечения BPaL включает в себя претоманид (200 мг/сут однократно), бедаквилин, (400 мг один раз в сутки в течение первых двух недель лечения (с 1-го по 14-й день), а затем 200 мг три раза в неделю до конца срока лечения) и линезолид (1200 мг/сут однократно).

Таблица 7.2. Дозировки препаратов, входящих в состав лечения взрослых и подростков (в возрасте от 14 лет)

Препарат	Доза
Бедаквилин (таб. 100 мг)	400 мг 1 р/сут в течение 2 недель, затем 200 мг 3 раза в неделю
Претоманид (таб. 200 мг)	200 мг 1 р/сут
Линезолид (таб. 600 мг)	1200 мг 1 р/сут (допускается коррекция дозы)

Изменение доз бедаквилина и претоманида не допускается. После первого месяца лечения допускается снижение высоких доз линезолида (1200 мг/сут однократно), входящего в состав режима BPaL, в случае если на фоне приема линезолида у пациентов наблюдаются периферическая нейропатия или миелосупрессия.

В соответствии с режимом, применявшимся в исследовании Nix-TB, дозировка линезолида составляла 1200 мг в сутки. Первоначально все участники исследования получали 600 мг линезолида 2 р/сут, так как на момент начала исследования эта дозировка была одобрена для лечения бактериальных инфекций на протяжении 28 дней. Тем не менее в мае 2018 г. дозировка в протоколе была изменена на 1200 мг 1 р/сут. При появлении любых известных нежелательных реакций на линезолид, включая миелосупрессию, периферическую и оптическую нейропатию, допускалось снижение дозы до 600 мг в сутки и далее до 300 мг в сутки или временное прекращение приема линезолида на срок до 35 дней подряд. В том случае, если токсическое воздействие линезолида препятствовало его дальнейшему применению, пациенты могли продолжить лечение с использованием бедаквилина и претоманида при условии, что они принимали 1200 мг линезолида в сутки на протяжении как минимум первых 4 недель лечения подряд, имели отрицательный результат мазка мокроты (либо в мазке наблюдалось присутствие крайне немногочисленных микобактерий или их следов) и отвечали на лечение по данным клинического мониторинга и последующего наблюдения[17]. В ходе исследования Nix-TB не использовалось восполнение пропущенных доз линезолида, а также не разрешалось изменение дозировок бедаквилина и претоманида *(1, 95)*.

Опыт применения линезолида в рамках исследования Nix-TB показал, что в режим BPaL могут вноситься следующие изменения дозировок линезолида в целях устранения нежелательных реакций:

17 В целом 18 (17,3%) пациентов, участвовавших в исследовании Nix-TB (*n*=109), получили полный курс линезолида в дозировке 1200 мг, 38 (36,5%) – прошли полный курс лечения линезолидом в дозировке 600 мг, 16 (15,4%) – прошли полный курс лечения линезолидом в дозировке 300 мг, а 32 (30,7%) были вынуждены прекратить прием линезолида досрочно в связи с возникновением нежелательной реакции. В настоящее время проводятся дополнительные исследования для оценки оптимальных дозировок и продолжительности приема линезолида при лечении лекарственно-устойчивого ТБ.

- прием линезолида может быть временно прекращен или его дозировка может быть снижена после первого месяца лечения;
- доза линезолида может быть снижена с 1200 мг/сут (однократный прием) до 600 мг/сут или 300 мг/сут (однократный прием).

Продолжительность режима лечения BPaL составляет 6–9 месяцев. Стандартная продолжительность лечения – 6 месяцев. В случае если по истечении 4 месяцев терапии результаты посева мокроты оказываются положительными, режим лечения может быть продлен на 3 месяца (общая продолжительность лечения в этом случае составит 9 месяцев). Режим BPaL, рассчитанный на полный курс лечения, может быть прерван не более чем на 35 дней подряд. В этом случае пропущенные дни будут компенсированы за счет увеличения продолжительности режима на соответствующее число дней, которое не может превышать 35.

7.3 Основные подгруппы

Дети. Дети (в возрасте 0–13 лет) были исключены из исследования Nix-TB, поэтому отдельный анализ этой подгруппы пациентов не проводился. Детям с легочным МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам рекомендуется назначать длительные режимы лечения на тех же основаниях, что и взрослым пациентам, включая в них компоненты с более подробно изученными показателями безопасности. В настоящее время бедаквилин рекомендуется только детям в возрасте от 6 лет[18]. В этом контексте могли бы быть полезными дополнительные данные о применении режима BPaL у отвечающих необходимым критериям групп детей; в будущем этот аспект может быть включен в тщательно спланированные и контролируемые операционные исследования и клинические испытания.

Люди, живущие с ВИЧ. Половина участников исследования Nix-TB принадлежала к ЛЖВ; тем не менее в связи с небольшим объемом выборки проведение какого-либо скорректированного стратифицированного анализа для ЛЖВ оказалось невозможным. ЛЖВ могли участвовать в исследовании Nix-TB в том случае, если количество клеток CD4 у них превышало 50 клеток/мкл и если эти пациенты принимали разрешенные антиретровирусные препараты[19]. В контексте данного операционного исследования лечащие врачи и исследователи могут рассмотреть и утвердить такие критерии участия, которые будут отличаться от критериев исследования Nix-TB, касавшихся количества клеток CD4. При совместном приеме противотуберкулезных препаратов и препаратов для лечения ВИЧ важно фиксировать межлекарственные взаимодействия, включая задокументированные взаимодействия между бедаквилином и эвафирензом. Между антиретровирусными препаратами и бедаквилином также существуют два важных вида межлекарственного взаимодействия, о которых уже говорилось выше: эфавиренз индуцирует метаболизм бедаквилина, и в результате их одновременный прием может привести к ослаблению действия и снижению биоактивности бедаквилина и, следовательно, не рекомендуется. Кроме того, применение ритонавира может усилить действие бедаквилина, что, в свою очередь, повышает риск нежелательных реакций, обусловленных приемом бедаквилина. В связи с этим рекомендуется избегать комбинации бедаквилина и ритонавира, а в случае ее применения действовать с предельной осторожностью (см. таблицу 6.2) *(52–54)*. Данные препараты должны быть исключены из режимов лечения АРТ, назначаемых ВИЧ-положительным пациентам, которые находятся на режиме BPaL. Эфавиренз также значительно снижает воздействие претоманида, поэтому при использовании претоманида или режима

18 На основании результатов РКИ, проводившегося производителем препарата, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США дало разрешение на назначение бедаквилина детям в возрасте от 5 лет *(32)*. Однако эти данные еще не были оценены ВОЗ.

19 К разрешенным видам антиретровирусной терапии относятся: невирапин в комбинации с любыми нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), лопинавир/ритонавир в комбинации с любыми НИОТ; тенофовир/ламивудин/абакавир (при условии нормальной функции почек); тройная терапия НИОТ, включающая зидовудин, ламивудин и абакавир (с учетом повышенного риска токсического воздействия зидовудина и линезолида на периферическую нервную систему), и ралтегравир в комбинации с НИОТ.

BPaL следует рассмотреть альтернативный антиретровирусный препарат *(96)*. С особой осторожностью следует применять режимы, включающие зидовудин, поскольку зидовудин и линезолид могут оказывать токсическое воздействие на периферические нервы, а также, как известно, обладают перекрестной токсичностью относительно миелосупрессии.

Беременные и кормящие женщины были исключены из исследования Nix-TB, поэтому отдельный анализ этой подгруппы пациентов не проводился, а безопасность режима BPaL для беременных и кормящих женщин не доказана. Беременным и кормящим женщинам рекомендуется назначать индивидуальный длительный режим, включая в него компоненты с более подробно изученными показателями безопасности. Безопасность назначения претоманида беременным и кормящим женщинам не доказана. Было продемонстрировано, что применение бедаквилина во время беременности связано с более низкой средней массой тела младенцев при рождении по сравнению с младенцами, матери которых не принимали бедаквилин; тем не менее при длительном наблюдении за младенцами этот факт терял клиническое значение. Женщинам, находящимся на режиме BPaL, не рекомендуется кормить детей грудью.

Внелегочный ТБ. В исследовании Nix-TB не принимали участие пациенты с внелегочным ТБ. Таким образом, к пациентам с внелегочным ТБ, включая туберкулезный менингит, применимы рекомендации ВОЗ в отношении длительных режимов лечения МЛУ-ТБ. Достаточная информация о проникновении в ЦНС бедаквилина или претоманида отсутствует.

Пациенты с крайне ограниченными вариантами лечения. В некоторых случаях широкий спектр лекарственной устойчивости может затруднить (или сделать невозможной) разработку режима лечения на основе существующих рекомендаций. В таких ситуациях жизнь пациента может оказаться под угрозой. В связи с этим в соответствии с превалирующими этическими стандартами режим BPaL может рассматриваться в качестве крайней меры для отдельных пациентов, составить эффективный режим лечения которых на основе существующих рекомендаций невозможно.

7.4 Практические аспекты

Принимая во внимание недостаточность фактических данных об использовании режима BPaL, а также указанные выше соображения, рекомендуется применять его только в условиях операционного исследования. Несмотря на многообещающие показатели успешного лечения, наблюдавшиеся в рамках исследования Nix-TB, этот режим не может рассматриваться для программного применения во всем мире до получения дополнительных фактических данных о его эффективности и безопасности. Цель операционного исследования заключается в сборе таких фактических данных. Применение режима BPaL в условиях операционного исследования подразумевает, что:

- протокол исследования был разработан и вынесен на рассмотрение национального комитета по этике исследований или другого комитета по этике;
- были соблюдены предварительно установленные критерии включения и исключения;
- был составлен надлежащий график мониторинга безопасности и представления отчетности (включая аМБЛ):
- был заблаговременно составлен график клинического и микробиологического мониторинга, желательно включающий в себя последующее наблюдение после завершения лечения;
- получено индивидуальное информированное согласие каждого из пациентов;
- обеспечена поддержка пациентов;
- используется стандартизированная система учета и отчетности, в том числе в отношении нежелательных реакций.

Более подробные сведения об общем протоколе операционных исследований, сборе данных и других аспектах, которые могут быть адаптированы для нужд операционного исследования, посвященного режиму BPaL, приводятся в пакете операционных исследований ShORRT, разработанном ВОЗ и ТБИ *(36)*.

Пациенты должны получить полную информацию о режиме, в том числе о включении в него нового соединения, т. е. претоманида. Получение индивидуального информированного согласия от каждого пациента является обязательным, но не должно представлять собой чрезмерно обременительную для пациента процедуру: текст согласия должен быть адаптирован к контексту, упрощен и составлен так, чтобы пациенту было легко понять его. В процессе получения информированного согласия пациенту следует сообщить, что при испытаниях этого режима на животных был обнаружен токсический эффект в отношении репродуктивной функции и что его потенциальное воздействие на мужскую фертильность на данный момент еще не прошло надлежащую оценку. В инструкции по применению претоманида есть листок-вкладыш для пациента; его можно использовать при информировании пациента о режиме BPaL. В любом научном операционном исследовании, посвященном режиму BPaL, должны применяться принципы надлежащей клинической практики. Необходимо приложить все усилия для тщательного отбора пациентов, отвечающих всем критериям, а затем, после их присоединения к исследованию, обеспечить этих пациентов эффективной поддержкой, способствующей соблюдению режима лечения, а также предусмотреть тщательный мониторинг нежелательных реакций и ответа на лечение.

ТЛЧ является важным практическим аспектом, применение которого необходимо расширять во многих странах, принимая во внимание распространение потенциального использования бедаквилина и линезолида (даже в длительных режимах лечения МЛУ/РУ-ТБ) и возможное включение новых препаратов (например, претоманида) в режимы лечения МЛУ-ТБ. Базовое ТЛЧ подтверждает применимость режима BPaL, поэтому предоставление и расширение услуг ТЛЧ имеет критически важное значение для его внедрения. У пациентов с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ в качестве исходного теста для выявления устойчивости к фторхинолонам и, при необходимости, инъекционным препаратам второго ряда может использоваться анализ MTBDRsl, который является более предпочтительным методом, чем посев и фенотипическое ТЛЧ *(94)*. При возможности проведения ТЛЧ к бедаквилину или линезолиду крайне желательно провести такие тесты перед началом лечения. В настоящее время ведется разработка ТЛЧ к претоманиду. В условиях отсутствия или недоступности лабораторий для проведения ТЛЧ к фторхинолонам операционное исследование режима BPaL может быть затруднительно. Пациенты со штаммами, устойчивыми к любому из препаратов, входящих в режим лечения BPaL, должны начинать терапию с длительного режима лечения МЛУ-ТБ. Помимо этого, ввиду необходимости расширения доступности ТЛЧ ко всем компонентам режима BPaL, следует иметь порошки, субстанции препаратов, для проведения ТЛЧ и данные о распределении МИК всех линий *M. tuberculosis*, циркулирующих в мире.

На всем протяжении исследования Nix-TB все лекарственные средства принимались во время еды, а контроль за применением экспериментальных препаратов осуществлялся в соответствии с локальными практиками участвующих учреждений и представлял собой форму поддержки пациентов. Пациенты должны были завершить 6-месячный режим (т. е. 26 недель приема препаратов в назначенных дозах) в течение 8 календарных месяцев; пациентам, срок лечения которых был продлен, следовало завершить 9-месячный режим (т. е. 39 недель приема препаратов в назначенных дозах) в течение 12 календарных месяцев *(1)*.

Для повышения вероятности успеха лечения важно, чтобы оно осуществлялось без перерывов. Приведение мер по поддержке соблюдения режима лечения в соответствие с потребностями пациентов является важным условием предотвращения отказа пациентов от терапии и обеспечения хороших результатов лечения. К таким мерам относятся выбор подходящей модели ухода, ЛНН на базе местного сообщества или на дому силами обученных

помощников, социальная поддержка и вмешательства с использованием средств цифрового здравоохранения для коммуникации с пациентом (см. раздел 9) *(1, 2)*.

7.5 Мониторинг лечения

7.5.1 Мониторинг ответа на лечения и распределение результатов лечения

Мониторинг ответа на лечение осуществляется на ежемесячной основе путем микроскопии мазка и посева мокроты, которые рекомендуется выполнять с одинаковой периодичностью. То же касается и графика, действующего в отношении пациентов, находящихся на длительных полностью пероральных, включающих бедаквилин режимах лечения МЛУ-ТБ. До тех пор, пока не будут представлены обновленные определения, для пациентов, получающих короткие режимы лечения МЛУ-ТБ, действуют те же определения результатов лечения и система отчетности, что и для пациентов на длительных режимах лечения МЛУ-ТБ *(26)*.

Лечение должно проводиться в условиях тщательного мониторинга, чтобы обеспечить максимальную эффективность и безопасность лекарственных препаратов и отслеживать приобретение новой лекарственной устойчивости в случае, если она возникает. Принимая во внимание новизну и короткую продолжительность режима BPaL, наличие в его составе нового препарата и его применение в условиях операционного исследования, также важно осуществлять последующее наблюдение за пациентами после завершения лечения для отслеживания возможного рецидива. В исследовании Nix-TB мониторинг после завершения лечения проводился ежемесячно на протяжении 1–3 месяцев, а затем раз в 3 месяца. В общей сложности последующее наблюдение после завершения лечения занимало 24 месяца; тем не менее на момент анализа данных наблюдение в течение этого периода было проведено в отношении приблизительно половины пациентов. Анализ данных исследования Nix-TB показал, что неэффективное лечение или рецидив имели место у трех пациентов (2,8% от общего количества пациентов), включая период последующего наблюдения после завершения лечения.

7.5.2 Мониторинг безопасности

Поскольку в ходе исследования Nix-TB у пациентов-участников наблюдался достаточно высокий уровень нежелательных реакций (более подробно описанных выше в настоящем разделе), необходимо предусмотреть активный мониторинг состояния пациентов, получающих режим BPaL, в соответствии с механизмами аМБЛ. Пациенты должны проходить тестирование на начальном этапе и подлежат мониторингу на протяжении всего лечения в соответствии с надлежащими графиками клинико-лабораторных исследований. В соответствии с инструкцией по применению претоманида, базовая оценка, проводимая перед началом режима лечения BPaL, должна включать в себя оценку наличия симптомов и признаков заболеваний печени (например, усталость, анорексия, тошнота, желтуха, темный цвет мочи, болезненные ощущения в области печени и увеличение печени) и выполнение лабораторных анализов (аланинаминотрансфераза [АЛТ]; аспартатаминотрансфераза [АСТ], щелочная фосфатаза и билирубин, общеклинический анализ крови и сывороточный калий, кальций и магний – подлежат коррекции в случае несоответствия норме). До начала лечения лечащий врач должен также получить результаты ЭКГ пациента. Базовый график мониторинга, применявшийся в исследовании Nix-TB, был намного более обширным и включал в себя всестороннюю клиническую оценку в начале лечения, еженедельный мониторинг пациента до 20-й недели лечения, а затем мониторинг раз в 4–6 недель в зависимости от общей продолжительности лечения (6 месяцев или 6 месяцев и 3 дополнительных месяца – в общей сложности 9 месяцев).

Для протокола любого операционного исследования режима BPaL необходимо разработать подробные графики базового мониторинга и последующего наблюдения, включая период после завершения лечения, с добавлением стандартизованных мер по регистрации нежелательных реакций. Наряду с мониторингом результатов лечения, в том числе в целях выявления возможной неэффективности лечения на ранних этапах, для обеспечения надлежащих мер, приемлемого уровня мониторинга и оперативного реагирования на нежелательные реакции должен быть предусмотрен рамочный механизм аМБЛ ВОЗ, действующий в отношении пациентов, находящихся на любом типе режима лечения МЛУ-ТБ. Важным условием формирования базы фактических данных о безопасности применения режима BPaL в различных условиях является сбор дополнительных сведений о нежелательных реакциях.

Мониторинг изменений в дозировке и продолжительности приема, например, линезолида (если требуется) также необходим для накопления будущей базы фактических данных о широком применении режима BPaL и переносимости линезолида как компонента этого режима. По итогам изучения фармакокинетической модели токсикодинамики, в основу которой легли данные, полученные в ходе исследования Nix-TB (Savic R., University of California, San Francisco, неопубликованные данные, ноябрь 2019 г.), были сделаны выводы о том, что фармакокинетика линезолида у пациентов с МЛУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам носит нелинейный характер, и наилучшим прогностическим фактором токсичности в рамках данной модели являются периоды концентрации линезолида у отдельных пациентов. Прием высоких общих суточных доз препарата сопровождался повышением показателей токсичности, которые были сопоставимы при графиках приема 2 р/сут и 1 р/сут[20]. Моделирование данных показало, что при возникновении анемии необходимо внимательно следить за колебаниями уровня гемоглобина в течение первых 4 недель лечения. В частности, снижение уровня гемоглобина более чем на 10% по сравнению с начальными значениями является основанием для уменьшения дозы линезолида; уменьшение дозы препарата способствует восстановлению уровня гемоглобина. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента для выявления таких осложнений, как периферическая нейропатия и неврит зрительного нерва. Риск развития тромбоцитопении при назначении высокодозного линезолида для лечения МЛУ-ТБ у пациентов с устойчивостью к фторхинолонам признан невысоким *(1)*.

Во время проведения модельных исследований на животных (на мышах и обезьянах) было установлено, что прием претоманида может вызывать нежелательные реакции, и в первую очередь бесплодие у мужчин. Группа отметила, что мониторинг проблемы бесплодия в программных условиях может быть сопряжен с определенными трудностями *(1)*. В соответствии с рекомендациями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, организация TB Alliance в настоящее время проводит дополнительные исследования человеческой спермы; однако на момент проведения заседания ГРР результаты исследования еще не были получены. ГРР заявила, что бесплодие является серьезной проблемой, которая затрагивает не только пациентов, но членов их семей. Для заключения относительно соотношения пользы и нежелательных последствий и принятия решения о целесообразности внедрения режима BPaL на международном уровне в программных условиях требуются дополнительные результаты исследований.

Необходимо составить график мероприятий по мониторингу, действующий в отношении всех пациентов, которые получают лечение в рамках режима BPaL. Следует проводить соответствующую оценку состояния пациентов на начальном этапе, в ходе лечения и после его завершения *(5)*. Эти меры должны включать необходимую клиническую оценку, бактериологические и лабораторные исследования, рентгенографию и ЭКГ (см. пример графика в таблице 7.3). Посещение на начальном этапе относится к началу лечения в рамках режима BPaL. При составлении графика мониторинга должны приниматься во внимание следующие соображения:

20 2 р/сут – два раза в сутки, 1 р/сут – один раз в сутки.

- необходимо продолжить мониторинг состояния пациента путем проведения лабораторных тестов и ЭКГ на ежемесячной основе (по показаниям) на протяжении всего срока лечения (то есть 9 месяцев в случае продления терапии);
- при определенных обстоятельствах может быть рекомендован более регулярный мониторинг состояния пациентов, например, когда речь идет о пожилых людях, ВИЧ-инфицированных пациентах, больных гепатитом (вызванным вирусом гепатита B [ВГВ] или вирусом гепатита C [ВГС]), пациентах с сахарным диабетом, а также с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени или почек;
- в случае нарушения баланса электролитов и отклонений, выявленных при проведении ЭКГ, необходимо обеспечить более регулярный контроль состояния пациента.

Необходимо обеспечивать активный фармаконадзор и надлежащую борьбу с нежелательными реакциями, а также предотвращать осложнения, вызванные межлекарственными взаимодействиями. НПТ должна вести активный мониторинг безопасности препаратов в целях обеспечения надлежащего ухода за пациентом, сообщать ответственному страновому органу в области безопасности лекарственных средств о любых нежелательных реакциях, а также использовать полученные данные для разработки национальных и глобальных стратегий.

7.5.3 Изменение или отмена лечения

Для безопасного устранения нежелательных реакций может потребоваться снижение дозы препаратов, входящих в состав лечения, или их отмена. В то же время режим BPaL был изучен только как стандартизированный курс лечения, и внесение изменений в этот режим путем ранней отмены или замены каких-либо его компонентов может стать причиной неудовлетворительных результатов лечения. Изменение дозировок бедаквилина и претоманида не допускается, однако дозы линезолида могут быть скорректированы после первого месяца лечения в случае возникновения нежелательных реакций (см. раздел 6.5, в котором описываются некоторые допустимые изменения продолжительности лечения с учетом пропущенных доз).

Некоторые пациенты могут столкнуться с необходимостью отмены режима лечения BPaL. В таких случаях следует провести оценку состояния пациента и подобрать для него индивидуальный длительный режим, составленный на основании перечня приоритетных препаратов, рекомендованного в сводном руководстве ВОЗ.

К наиболее распространенным ситуациям, при возникновении которых может потребоваться отмена режима, относятся следующие.

- *Неприемлемая токсичность.* В случае выявления серьезного токсического воздействия одного и более препаратов их прием может быть полностью прекращен. В таких ситуациях лечащий врач (либо, что более предпочтительно, консилиум врачей или медицинская комиссия) должен еще раз изучить анамнез пациента и тщательно оценить его состояние, чтобы определить необходимый режим лечения.
- *Неэффективное лечение.* В случае неудовлетворительного клинического и бактериологического ответа на лечение следует рассмотреть возможность внесения изменений в режим лечения. Для принятия решений относительно дальнейшего ведения пациента, независимо от вероятного изменения режима, требуется повторное проведение ТЛЧ.
- *Устойчивость к препаратам, входящим в режим лечения BPaL.* Если образец мокроты для проведения ТЛЧ к препаратам второго ряда путем посева был получен от пациента в начале лечения, то его результаты могут быть готовы уже после того, как терапия проводилась какое-то время. В случае выявления устойчивости к препаратам, входящим в режим BPaL, после начала лечения этот режим подлежит отмене.

- *Беременность во время лечения.* В случае наступления беременности в период терапии следует прекратить режим лечения BPaL.

При принятии решения относительно отмены какого-либо из компонентов режима BPaL по причине их серьезной токсичности необходимо учитывать следующие факторы.

- Если возникает необходимость прекратить прием бедаквилина или претоманида, то режим лечения BPaL прекращается полностью.
- В случае необходимости окончательно прекратить прием линезолида в течение первых 4 недель лечения, следующих подряд, режим лечения BPaL прекращается полностью.
- Временное прекращение приема линезолида (по причине токсического воздействия линезолида) или всего режима лечения допускается в тех случаях, когда имеются подозрения на токсичность, вызванную приемом препаратов. Данный режим лечения может быть введен повторно при условии, что перерыв в терапии составлял не более 35 дней подряд.
- В случае если возникает необходимость окончательно прекратить прием линезолида на более позднем этапе лечения, уже после получения пациентом линезолида в дозировке 1200 мг/сут на протяжении первых 4 недель подряд, лечащие врачи должны оценить состояние пациента и рассмотреть возможность отмены всего режима полностью или продолжения приема бедаквилина и претоманида на протяжении оставшейся части режима.

Таблица 7.3. Пример графика контрольных обследований, которые проводятся на начальном этапе, в плановом порядке и после завершения лечения в рамках режима BPaL

Обследование	Начальный этап	2 недели	Ежемесячно	Завершение лечения	Спустя 6 и 12 месяцев после завершения лечения
Клиническая оценка					
Оценка клинического состояния[a]	X	X	X	X	X
Оценка психосоциального состояния[b]	X	X	X	X	X
Вес/ИМТ	X	X	X	X	X
Общее состояние пациента	X				
Проверка на периферическую нейропатию	X	X	X	X	
Проверка остроты зрения и цветоразличения	X	X	X	X	
Оценка нежелательных реакций и последующее наблюдение	X	X	X	X	X
Итоговая консультация по результатам лечения				X	X
Бактериологическая оценка					
Мазок мокроты	X		X	X	X
Посев мокроты	X		X	X	X

Обследование	Начальный этап	2 недели	Ежемесячно	Завершение лечения	Спустя 6 и 12 месяцев после завершения лечения
Тестирование мокроты на лекарственную чувствительность[c]	X		При положительном результате микроскопии мазка или посева культуры		
Другие образцы (мазок/культура/ТЛЧ)	X		Если документально подтвержденный ответ на лечение отсутствует		
Рентгенография, ЭКГ и лабораторные исследования					
Рентгенография грудной клетки	X			X	X
ЭКГ	X	X	X	X	
Общеклинический анализ крови	X	X	X	X	
Функциональные печеночные пробы (АСТ, АЛТ, билирубин)	X	X	X	X	
Содержание электролитов в сыворотке крови	X				
Мочевина, креатинин	X				
Тест на беременность	X				
Анализы на ВИЧ/ВГВ/ВГС	X				
BSL/HbA1c	X				

АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспартатаминотрансфераза; ИМТ: индекс массы тела; BSL: уровень сахара в крови; ТЛЧ: тестирование на лекарственную чувствительность; ЭКГ: электрокардиография; Hb: гемоглобин; ВГВ: вирус гепатита В; ВГС: вирус гепатита С; ВИЧ: вирус иммунодефицита человека; ТБ: туберкулез.

[a] Жизненно важные функции, скрининг на наличие симптомов ТБ, боль, тошнота, аппетит и питание, диарея, кандидоз. При проведении оценки клинического состояния необходимо сосредоточить внимание на таких аспектах, как: a) мониторинг ответа на лечение; b) устранение общих симптомов, связанных с противотуберкулезным лечением и долгосрочным применением антибиотиков, с тем чтобы обеспечить соблюдение режима лечения.

[b] Продовольственная безопасность, жилье, психическое состояние, употребление психоактивных веществ. Анализ психосоциального состояния позволяет оценить факторы, способствующие соблюдению режима лечения, и должен быть по возможности напрямую увязан с соответствующими вмешательствами (исходя из информации, которая содержится в страновых анкетах).

[c] Тест Xpert MTB/RIF, Hain GenoType MTBDRsl, ТЛЧ к препаратам второго ряда путем посева культуры, секвенирование нового поколения. Данные тестирования по возможности должны включать результаты анализа Xpert/XDR и ТЛЧ к препаратам, входящим в режим BPaL.

8. Меры, дополняющие лечение МЛУ-ТБ

8.1 Хирургические вмешательства как часть лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ

Хирургические операции применялись для лечения больных ТБ еще до появления химиотерапии. Сегодня на фоне угрозы того, что все больше случаев МЛУ/ШЛУ-ТБ будут фактически неизлечимы по причине устойчивости заболевания ко всем имеющимся препаратам или ввиду риска серьезных осложнений, операции на легких вновь начинают рассматриваться как способ уменьшить количество легочной ткани с трудноизлечимой патологией и снизить бактериальную нагрузку. По итогам исследования масштабных серий случаев было выявлено, что хирургические операции по резекции являются безопасным и эффективным дополнительным методом лечения при условии, что их выполняют квалифицированные торакальные хирурги и что пациентам предоставляется высококачественный постоперационный уход *(98, 99)*.

В обновленном сводном руководстве ВОЗ содержится условная рекомендация о назначении выборочной частичной резекции легких (лобэктомии или клиновидной резекции) пациентам с МЛУ/РУ-ТБ и ШЛУ/ТБ в качестве дополнительного лечения помимо химиотерапии. Данная рекомендация не распространяется на радикальную пневмонэктомию, поскольку эффективность этой процедуры не является статистически значимой *(98)*. В основе этого подхода лежат фактические данные, полученные по итогам МА-ИДП (который проводился для оценки эффективности различных форм избирательной хирургии в качестве дополнения к комбинированной химиотерапии МЛУ-ТБ *(98)*), систематического обзора и метаанализа на уровне отдельных исследований *(100)*.

Предполагается, что сравнительные преимущества хирургического лечения в значительной степени зависят от целевых подгрупп населения. Анализ, проводившийся при подготовке обновленного руководства в 2016 г. *(15)*, не позволил четко определить тип пациента, способного получить максимальную выгоду от данного вмешательства, или тип вмешательства, способный принести наибольшую пользу. Предполагается, что для среднестатистического пациента, признанного операбельным, эффект будет умеренным. Шансы на успешный результат операции у пациентов с ШЛУ-ТБ были статистически значимо ниже по сравнению с другими пациентами (СОШ = 0,4; 95%-ный ДИ = 0,2–0,9) *(98)*. Вероятно, этот эффект является необъективным, поскольку у пациентов, перенесших операцию, могли присутствовать и другие факторы предрасположенности к худшему результату, внести поправку на которые не представляется возможным. Программы с ограниченным доступом к хирургическому лечению могут быть предназначены для пациентов, у которых результаты микроскопии мазка мокроты остаются положительными, имеется устойчивость ко многим препаратам и диагностирована легочная локализация ТБ. Предоперационные исследования могут, в частности, включать в себя компьютерную томографию, тесты функции легких и анализ количественных показателей перфузии/вентиляции легких.

Резекция должна носить своевременный характер, чтобы минимизировать риски пациента и обеспечить наилучшие шансы на выздоровление. Таким образом, лучше всего проводить операцию на ранних этапах заболевания, когда риски заболеваемости и смертности не так высоки (например, пока заболевание локализовано в одном легком или одной доле легкого). В целом, резекции должны предшествовать как минимум 2 месяца терапии, с тем чтобы снизить уровень бактериальной инфекции в окружающих легочных тканях. Прогноз был лучше у тех пациентов, которым частичная резекция легкого проводилась после конверсии культуры. Даже если резекция прошла успешно, общая продолжительность лечения, равно как и продолжительность лечения после конверсии культуры, должна соответствовать рекомендациям, которые приводятся в разделах 5–7.

Частичная резекция легких у больных МЛУ-ТБ должна рассматриваться в качестве варианта лечения только при наличии хорошей хирургической базы и подготовленных опытных хирургов. Во многих программах не предусматривается широкий доступ к хирургическому вмешательству. Если программы не располагают надлежащим хирургическим оснащением и квалифицированными торакальными хирургами, то проведение операций по резекции может лишь ухудшить показатели заболеваемости и смертности. В специализированных хирургических отделениях должны быть предусмотрены жесткие меры инфекционного контроля (ввиду того, что во время операции образуется значительный объем инфекционных агентов и аэрозолей), искусственная вентиляция и меры санации легких и дыхательных путей. После резекции рекомендуется проводить непосредственное лабораторное исследование резекционного материала (анализ пораженных частей легких). Если результаты лабораторных исследований резекционного материала и других клинических образцов различаются, то лечащий врач может столкнуться с необходимостью коррекции лечения исходя из результатов анализа резекционного материала или других клинических образцов.

На сегодняшний день по-прежнему сохраняется немало вопросов по поводу роли хирургических вмешательств в лечении МЛУ-ТБ. Все данные, которые использовались при подготовке рекомендаций 2016 г., были получены по итогам обсервационных исследований серии случаев заболевания и могут носить необъективный характер. Так, например, весьма вероятно, что при выборе пациентов, нуждающихся в операции, из выборки систематически исключались лица, считавшихся непригодными для анестезии и хирургического вмешательства, например пожилые люди, тяжело больные сопутствующими заболеваниями (например, в массиве данных о больных, получивших хирургическое лечение, нет ни одного упоминания о ВИЧ-инфицированных пациентах) и обширным ТБ. Объем данных о нежелательных реакциях, хирургических осложнениях или долгосрочных последствиях (часть которых могла оказаться фатальной) был недостаточным для проведения полноценного анализа. В то же время при проведении анализа эффективность хирургического лечения могла быть не оценена должным образом ввиду отсутствия подходящей контрольной группы.

8.2 Применение кортикостероидов

Кортикостероиды используются в качестве вспомогательного средства для лечения серьезных и тяжелых осложнений ТБ, таких как милиарный ТБ, дыхательная недостаточность, поражение ЦНС и перикардит.

В рекомендациях ВОЗ *Guidelines for treatment of drug-susceptible TB and patient care 2017 update* [«*Рекомендации по лечению лекарственно-чувствительного туберкулеза и уходу за пациентами, редакция 2017 г.*»], содержатся следующие рекомендации *(2)*:

- **Пациенты с туберкулезным менингитом должны получать начальную дополнительную (адъювантную) кортикостероидную терапию дексаметазоном или преднизолоном с постепенным снижением дозировок в течение 6–8 недель.**
  (Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных.)

- **Пациентам с туберкулезным перикардитом может быть назначена начальная дополнительная (адъювантная) кортикостероидная терапия.** *(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных.)*

Данные рекомендации распространяются исключительно на две вышеуказанные формы внелегочного ТБ. Согласно фактическим данным, полученным в ходе РКИ *(101–105)*, у пациентов с туберкулезным менингитом, которые помимо противотуберкулезных препаратов также принимали кортикостероиды, наблюдалось снижение показателей смертности, тяжелых форм инвалидности и рецидивов. Снижение смертности было особенно выраженно при наиболее тяжелых случаях туберкулезного менингита. У пациентов, получающих кортикостероидную терапию, реже наблюдались нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции, включая тяжелые формы гепатита. Согласно результатам исследований, у пациентов с туберкулезным перикардитом прием кортикостероидов способствовал снижению показателей смертности и констриктивного перикардита и более тщательному соблюдению режима лечения *(106–113)*.

Несмотря на то что эти фактические данные и рекомендации касаются преимущественно других видов туберкулеза, помимо МЛУ-ТБ, нет никаких оснований полагать, что эти рекомендации не применимы также и к МЛУ/РУ-ТБ, при условии, что пациенты по-прежнему находятся на режиме лечения ТБ. Будучи иммуносупрессантами, кортикостероиды способны ослаблять способность организма бороться с ТБ и поэтому должны использоваться только при наличии четких показаний и при условии, что пациент получает надлежащее и эффективное лечение. В случае применения кортикостероидов в рамках ненадлежащего режима лечения их прием может ускорить ухудшение состояния пациента. Пероральный прием кортикостероидов является допустимым, но в случаях, когда требуется более быстрый ответ на лечение, на начальном этапе предпочтение обычно отдается инъекционным кортикостероидным препаратам.

8.3 Использование иммуномодуляторов

В 2007 г. экспертная группа, занимавшаяся изучением потенциала иммуномодуляторов, отметила, что эти препараты способны повышать качество лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, в частности за счет сокращения длительности лечения и стимулирования иммунитета излечившихся пациентов в целях снижения риска рецидивов *(114)*. В то же время группа пришла к выводу о том, что ни один из препаратов, рассматривавшихся в качестве потенциальных компонентов лечения, не продемонстрировал доказанной эффективности, и рекомендовала продолжить работу по разработке и оценке имеющихся иммуномодуляторов для выявления препаратов, которые могли бы стать эффективным дополнением химиотерапии. Недавно по итогам фазы I нерандомизированного испытания, которое проводилось в Республике Беларусь с участием пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, появились данные о значительно более успешных результатах лечения у пациентов, получавших инфузии аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга одновременно с химиотерапией препаратами для лечения лекарственно-устойчивого ТБ, чем в контрольных группах, где такие инфузии не производились *(115)*. Никаких серьезных нежелательных реакций в ходе пилотного исследования, проводившегося накануне этого испытания, выявлено не было *(116)*. Полученные выводы свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших испытаний, которые позволили бы в полной мере оценить потенциал данного терапевтического подхода.

Возможные преимущества препаратов, предлагаемых в качестве средств повышения показателей излечения или снижения продолжительности терапии при одновременном применении с рекомендуемой противотуберкулезной химиотерапией (например, интерферон гамма – растворимый цитокин, необходимый для антимикобактериальной защиты организма-хозяина), на сегодняшний день еще не были полностью изучены. В то же время при анализе фактических данных об эффективности отдельных препаратов, который проводился при подготовке сводного руководства ВОЗ *(1)*, изучались и данные о применении интерферона гамма в качестве дополнительной терапии.

В ходе обзора существующей литературы был выявлен целый ряд исследований на тему использования интерферона гамма в качестве дополнительной терапии при лечении ТБ, однако в большей части таких исследований отсутствовали группы сравнения (и, следовательно, оценить эффективность лечения не представлялось возможным) или имелись другие недостатки методологии (например, небольшой размер выборки, отсутствие полных данных о слепоте, рандомизации испытания или корректировке возможных искажающих факторов), а в одном из исследований участвовали пациенты, находившиеся на 12-месячном режиме лечения МЛУ-ТБ *(117–120)*. Никаких РКИ по данной теме обнаружить не удалось, и, судя по всему, единственным рандомизированным плацебо-контролируемым многоцентровым клиническим испытанием, в котором изучалось воздействие дополнительной терапии интерфероном гамма на пациентов с МЛУ-ТБ, было исследование InterMune, досрочно прекращенное при причине случаев смерти в экспериментальной группе *(121)*. Отсутствие высококачественных фактических данных, свидетельствующих об эффективности данного средства, означает, что дополнительная терапия интерфероном гамма не может предлагаться в качестве компонента режимов терапии МЛУ/ШЛУ-ТБ в программных условиях.

8.4 Лечение пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, имеющих сопутствующую ВИЧ-инфекцию

В отношении ***ВИЧ-инфекции*** в 2011 г. была предложена конкретная рекомендация о назначении АРТ всем пациентам с ВИЧ и лекарственно-устойчивым туберкулезом *(20, 38)*:

> **Рекомендация 6.1. Антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и лекарственно-устойчивым туберкулезом, нуждающимся в противотуберкулезных препаратах второго ряда, независимо от количества клеток CD4. Приступать к ней следует как можно раньше (в течение первых 8 недель) после начала противотуберкулезного лечения.**
> *(Настоятельная рекомендация, очень низкое качество фактических данных.)*

Промедление с назначением АРТ повышает риск летального исхода у ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ. АРТ рекомендуется всем пациентам с ВИЧ и туберкулезом, независимо от количества клеток CD4. АРТ должна быть начата как можно раньше: в течение первых 8 недель после начала противотуберкулезного лечения или в течение первых 2 недель, если у пациентов наблюдается выраженная иммуносупрессия (например, при количестве клеток CD4 менее 50 кл/мм^3). У ВИЧ-инфицированных детей с активной формой ТБ антиретровирусная терапия должна быть начата как можно скорее, не позднее чем в течение 8 недель после начала противотуберкулезного лечения, независимо от количества клеток CD4 и клинического этапа *(20)*.

Может существовать вероятность возникновения частично совпадающей и взаимоусиливающейся токсичности и межлекарственного взаимодействия между некоторыми антиретровирусными лекарственными средствами и противотуберкулезными инъекционными препаратами, моксифлоксацином и клофазимином; в то же время, как правило, нет оснований для внесения изменений в режимы лечения МЛУ-ТБ или АРТ. Комбинированное применение бедаквилина и эфавиренза не рекомендуется (см. раздел 6.2). В справочных листках данных о препаратах в части 3 дополнительного практического пособия ВОЗ *(5)* содержится информация об отдельных препаратах, которые применяются для лечения МЛУ/РУ-ТБ, и их межлекарственном взаимодействии. Помимо этого, информация о межлекарственных взаимодействиях антиретровирусных препаратов опубликована на сайте HIV Drug Interactions [«*Межлекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов*»] *(54)*. Режимы АРТ подлежат оптимизации, и их следует начинать как можно раньше, в соответствии с рекомендациями ВОЗ *(5, 38)*. Пациенты, получающие одновременно антиретровирусные и противотуберкулезные препараты, нуждаются в тщательном мониторинге для контроля ответа на лечение и выявления токсических реакций. Прочие коморбидные состояния (например, диабет и психические расстройства) требуют соответствующего ведения *(5)*.

9. Поддержка пациентов для обеспечения приверженности лечению

Для обеспечения максимальной приверженности лечению и раннего выявления пациентов, не реагирующих на лечение, необходимо предусмотреть поддержку лечения в соответствии с подходом, ориентированным на нужды и интересы пациентов. ЛНН, проводимое на базе местного сообщества или на дому, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении или лечением без наблюдения (условная рекомендация). ЛНН, проводимое обученными непрофессиональными помощниками или медицинскими работниками, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения (условная рекомендация). Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии технологий видеосвязи и возможности его надлежащей организации и осуществления силами пациентов и поставщиков медицинских услуг *(1, 2, 122)*.

Существует еще ряд вмешательств, помимо ЛНН, которые были признаны важными факторами в вопросах соблюдения режима лечения и реализации подхода, ориентированного на нужды и интересы пациента. НПТ необходимо расширить доступ пациентов к пакету вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения, в сочетании с выбором подходящего варианта лечения, как-то: материальная помощь (например, продукты питания, финансовые стимулы, компенсация транспортных расходов), психологическая поддержка, посещения на дому, применение информационных технологий, мониторы приема препаратов и обучение персонала. Кроме того, настоятельно рекомендуется предусмотреть для пациентов такие меры, как медико-санитарное просвещение и консультирование о течении заболевания и необходимости придерживаться лечения *(1, 2, 122)*. В отношении пациентов с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом по-прежнему действуют следующие рекомендации, опубликованные в документе *Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care 2017 update* [«*Рекомендации по лечению лекарственно-чувствительного туберкулеза и уходу за пациентами, редакция 2017 г.*»] *(2)*.

Рекомендация 8.1. Пациентам, проходящим лечение от туберкулеза (ТБ), необходимо медико-санитарное просвещение и консультирование о течении заболевания и необходимости приверженности лечению.
(Настоятельная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных.)

Рекомендация 8.2. Пациентам, проходящим лечение от ТБ, может быть предложен пакет вмешательств[21], способствующих соблюдению режима лечения в сочетании с выбором подходящего варианта лечения[22].
(Условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных.)

Рекомендация 8.3. Пациентам, проходящим лечение от ТБ, или поставщикам медицинских услуг может быть предложено одно или несколько из следующих вмешательств, способствующих соблюдению режима лечения (дополняющих и не исключающих друг друга):

a) отслеживание хода лечения[23] и/или цифровой монитор приема препаратов[24] *(условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных);*

b) материальная поддержка пациента[25] *(условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных);*

c) психологическая поддержка пациента[26] *(условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных)*

d) обучение персонала[27] *(условная рекомендация, низкая степень уверенности в фактических данных).*

Рекомендация 8.4. Пациентам, проходящим лечение от ТБ, могут быть предложены следующие варианты лечения.

a) Лечение под непосредственным наблюдением (ЛНН), проводимое на базе местного сообщества или на дому, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН в медицинском учреждении или лечением без наблюдения *(условная рекомендация, умеренная степень уверенности в фактических данных)*

b) ЛНН, проводимое обученными непрофессиональными помощниками или медицинскими работниками, является более предпочтительным по сравнению с ЛНН, проводимым членами семьи, или лечением без наблюдения *(условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных)*

c) Лечение под видеонаблюдением (ЛВН) может заменить ЛНН при наличии технологий видеосвязи и возможности его надлежащей организации

---

21 Вмешательства, способствующие соблюдению режима лечения, включают в себя меры социальной поддержки, такие как материальная помощь (например, продукты питания, финансовые стимулы, компенсация транспортных расходов), психологическая поддержка, отслеживание хода лечения (например, посещения на дому или цифровая медицинская коммуникация, такая как СМС или телефонные звонки), монитор приема препаратов и обучение персонала. При выборе вмешательств следует опираться на оценку потребностей конкретного пациента, ресурсов поставщика и условий для их осуществления.

22 Варианты лечения включают в себя ЛНН, лечение под эпизодическим (не ежедневным) наблюдением, ЛВН или лечение без наблюдения.

23 К способам отслеживания хода лечения относится коммуникация с пациентом, в том числе на дому или посредством СМС и телефонных (голосовых) звонков.

24 Цифровой монитор приема препаратов – это устройство, измеряющее промежутки времени между открыванием контейнера с лекарствами. Монитор приема препаратов может подавать звуковые сигналы или отправлять СМС, чтобы напоминать пациенту о необходимости принять препарат, а также фиксировать время открывания контейнера с лекарствами.

25 Материальная поддержка может носить продовольственный или финансовый характер: в нее могут входить продукты питания, продовольственные корзины, пищевые добавки, продовольственные карточки, транспортные субсидии, стипендии, льготное обеспечение жильем или финансовые бонусы. Подобные меры поддержки направлены на покрытие косвенных расходов, понесенных пациентами или ухаживающими за ними лицами при получении медицинских услуг; также они могут быть направлены на смягчение последствий утраты дохода в связи с заболеванием.

26 Психологическая поддержка может оказываться в форме консультационных бесед или групповой терапии.

27 Обучение персонала может включать в себя обучение контролю за соблюдением режима лечения, таблицы или визуальные напоминания, учебные и настольные пособия для принятия решений и напоминания.

и осуществления силами пациентов и поставщиков медицинских услуг *(условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных)*

Рекомендация 8.5. Пациенты с МЛУ-ТБ должны проходить лечение в основном на амбулаторной основе в противоположность моделям лечения, основанным главным образом на госпитализации *(1)***.**
(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.)

Рекомендация 8.6. Для пациентов, проходящих лечение от МЛУ-ТБ, более предпочтительной является децентрализованная, а не централизованная модель лечения *(1, 2, 123)***.**
*(Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в предполагаемом эффекте.***)**

Реализация рекомендованных вмешательств по обеспечению ухода с учетом нужд и интересов пациентов является важнейшим условием улучшения исходов лечения МЛУ-ТБ *(124)*. Для реализации ориентированной на нужды и интересы пациентов поддерживающей терапии были разработаны различные модели и инструменты, которые прошли апробацию в разных условиях *(125)*.

10. Реализация режимов лечения МЛУ-ТБ в программных условиях

Введение длительных и коротких режимов лечения МЛУ-ТБ требует ряда мер, которые ничем не отличаются от мер, обычно принимаемых НПТ при добавлении нового компонента лечения МЛУ-ТБ. Ниже кратко приводятся основные тезисы.

Стратегические и операционные документы

Потребуется пересмотр стратегических и операционных документов, регулирующих основные компоненты программы. К таким документам относятся национальный стратегический план борьбы с ТБ, рекомендации и схемы лечения, методы диагностики, перечень основных лекарственных средств, нормативные требования (например, касательно импорта клофазимина и претоманида), заявки на получение препаратов и учебные материалы. Незамедлительное внесение изменений в регистр случаев лечения ТБ препаратами второго ряда обычно не требуется (однако ВОЗ намерена в 2020 г. пересмотреть определения и механизмы отчетности) *(26)*. Медицинская карта лечения больного туберкулезом может быть скорректирована таким образом, чтобы результаты периодических тестирований, направленных на выявление ответа на лечение и нежелательных реакций, могли быть представлены в виде таблицы (возможно, это уже было сделано в рамках аМБЛ) *(19)*. Любые изменения будут также затрагивать применение данного режима в условиях частной практики.

Национальный экспертный комитет и/или техническая рабочая группа по МЛУ-ТБ

Национальный экспертный комитет или техническая рабочая группа по МЛУ-ТБ (консилиум или эквивалентная ему структура в рамках НПТ) как можно раньше начнет оказывать помощь поставщикам услуг здравоохранения в целях:

- координации программных изменений и мероприятий, связанных с введением пересмотренных режимов лечения МЛУ-ТБ как в государственном, так и в частном секторах (например, в том, что касается обучения, коммуникации, определения критериев для назначения пациенту того или иного режима лечения МЛУ-ТБ);
- обучения персонала клиническим аспектам аМБЛ;
- оказания поддержки пациентам;
- предоставления технических и клинических консультаций.

Дополнительную поддержку могут оказать другие эксперты на национальном и международном уровнях (например, региональный Комитет зеленого света (рКЗС)). Это необходимо для оценки возможностей поэтапного процесса реализации, например первоначальной апробации на уровне одного или нескольких центров до начала полного тиражирования, или целесообразности одновременного внедрения в частном секторе.

Электронный учет данных и отчетность

Необходимо повышать качество данных пациентов за счет использования стандартизованных переменных, таких как информация о спектре ТЛЧ, назначенном лечении, результатах лечения и нежелательных реакциях на препараты. Сбор этих сведений и их практическая составляющая чрезвычайно важны при подготовке будущих рекомендаций, основанных на фактических данных, особенно если учесть отсутствие РКИ, посвященных ведению лекарственно-устойчивого ТБ *(126)*. Если медицинские карты пациентов еще не были переведены в цифровую форму, то руководству программы следует рассмотреть возможность их внедрения – если не для ведения случаев заболевания, то хотя бы в целях эпиднадзора *(127)*. Если истории болезни уже ведутся в цифровом формате, то может возникнуть необходимость во внесении изменений в электронную систему учета и отчетности, чтобы иметь возможность выявлять отдельных пациентов из интересующих групп, получающих режимы лечения МЛУ-ТБ (например, группы, находящиеся на коротких режимах или режимах, содержащих бедаквилин, а также подгруппы операционных исследований), и включать определенные варианты лечения в программы мониторинга (например, добавление клофазимина и регистрация данных ЭКГ). Очень важно обеспечить тщательное и запланированное ведение таких баз данных, чтобы потом иметь возможность использовать их для оценки программы и разработки политики на глобальном уровне (информация об опыте лечения пациентов в рамках программ стала чрезвычайно значимым вкладом в подготовку сводного руководства ВОЗ) *(29, 30)*. Внесение изменений в отчеты о результатах лечения МЛУ/РУ-ТБ в разных группах не требуется (как в цифровой, так и в бумажной версии). Кроме того, благодаря использованию электронных инструментов может улучшиться качество учета расходных материалов: так, например, объем необходимых препаратов может рассчитываться автоматически с помощью бесплатного приложения QuanTB[28].

Предварительные расчеты (эпидемиология и логистика)

НПТ и другие поставщики медицинских услуг нуждаются в выполнении предварительных расчетов для определения числа пациентов, у которых имеются показания для коротких и длительных режимов лечения МЛУ-ТБ, соответствующего пересмотра бюджета и направления заявок на препараты с учетом имеющегося запаса препаратов. В основе этих предварительных расчетов, позволяющих определить будущее число потенциальных пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, лежат текущие тенденции в области учета и национальные и субнациональные планы, содержащие прогнозы относительно ожидаемого прироста пациентов, участвующих в программах. Вначале НПТ определяет число пациентов с МЛУ-ТБ, которые, как предполагается, будут зарегистрированы в ближайшие годы, в зависимости от будущего увеличения пропускной способности программы (например, в рамках проекта, который финансируется за счет средств гранта, предоставленного Глобальным фондом для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией). Затем имеющиеся данные о результатах эпиднадзора, критериях участия и предполагаемых темпах масштабирования программы используются для разбивки пациентов на группы: например, на тех, кто будет получать разные варианты длительных режимов лечения МЛУ-ТБ, и тех, кому, скорее всего, будет назначен короткий режим лечения МЛУ-ТБ. При оценке количества пациентов, нуждающихся в лечении, следует учитывать не только их соответствие заявленным критериям, но и осуществимость такого плана в указанные сроки, чтобы обеспечить все компоненты, необходимые для начала и продолжения лечения (например, обучение персонала и создание надлежащего механизма для мониторинга состояния пациентов и оказания им поддержки). Сопутствующие программные расходы и расходы пациентов без учета стоимости самих препаратов, как правило, оказываются выше общих издержек, связанных с осуществлением

28 См.: http://siapsprogram.org/tools-and-guidance/quantb/.

длительных и коротких режимов лечения МЛУ-ТБ (например, лечение нежелательных реакций, госпитализация, диагностические расходные материалы, иные виды клинического ухода и социальной поддержки). В то же время ожидается, что общие расходы на обеспечение коротких режимов будут ниже по причине меньшей продолжительности лечения.

Управление цепочкой поставок и условия хранения фармацевтической продукции

Необходимо пересмотреть порядок управления цепочкой поставок и условия хранения фармацевтической продукции, чтобы гарантировать своевременный заказ противотуберкулезных препаратов и их надлежащий учет, не допускающий ни затоваренности складов, ни нехватки лекарственных средств. НПТ должна обеспечить бесперебойные поставки противотуберкулезных препаратов за счет надлежащего учета, планирования и тщательного ежеквартального контроля, внедрив эффективную систему раннего оповещения для предотвращения полного расходования запасов и, как следствие, перерывов в лечении. Помимо этого, все остальные расходные материалы (например, препараты для лечения симптомов и нежелательных реакций, шприцы, диагностические комплекты, лекарственные средства для борьбы с нежелательными реакциями, маски и респираторы N95) также должны иметься в наличии, чтобы лечение выполнялось в соответствии с международными стандартами *(128)*. В отношении учета препаратов, необходимых для проведения длительных и коротких режимов лечения МЛУ-ТБ, действуют схожие принципы. Поставщик медицинских услуг должен располагать следующими базовыми сведениями: число пациентов, которым потребуется лечение, и сроки начала терапии; ожидаемый прирост случаев ТБ в последующие годы; средний вес пациентов; наличие среди пациентов детей; ожидаемые потери (в результате перерывов в лечении, летальных исходов и перевода на другие режимы лечения); запасы препаратов, имеющихся на текущий момент времени, включая сроки годности и уже размещенные заказы на препараты, которые еще не были получены; вероятность замены каких-либо препаратов в ходе лечения (например, по итогам пересмотра руководства в 2019 г. амикацин был заменен на бедаквилин). Рекомендуется разбивать заказ на получение препаратов на две части: первая часть предназначается для пациентов, чье лечение, как ожидается, будет начато в ближайшие 6 месяцев, а вторая часть может быть впоследствии скорректирована с учетом потребностей фактических участников. Получить доступ к технической помощи, которая позволила бы упрочить механизмы закупок и поставок и создать систему по раннему оповещению для предотвращения полного расходования запасов, можно через Глобальный механизм обеспечения лекарственными средствами (GDF; эл. почта: gdf@stoptb.org), региональный Комитет зеленого света (рКЗС), секретариаты региональных бюро ВОЗ или страновые офисы ВОЗ. GDF оказывает поддержку многим национальным программам борьбы с ТБ в связанных с закупками или цепочками поставок вопросах, возникающих во время поэтапного ввода или вывода из обращения продуктов или режимов, и может обеспечить поставку форм препаратов, пригодных для лечения детей.

На фоне более широкого применения новых и перепрофилированных препаратов в комбинации с режимами лечения МЛУ-ТБ значительно выросла значимость такого механизма, как активный мониторинг безопасности противотуберкулезных лекарственных средств (аМБЛ). Механизм аМБЛ предусматривает проведение активной и систематической оценки состояния пациентов, получающих лечение МЛУ-ТБ, на клиническом и лабораторном уровнях для выявления и контроля подозреваемых или подтвержденных проявлений токсичности препаратов и уведомления о них *(19)*. Механизм аМБЛ предусматривает применение принципов активного фармаконадзора в отношении конкретных задач и специфики национальных программ борьбы с ТБ и является частью планового мониторинга состояния пациентов (например, когортного мониторинга результатов лечения) в рамках НПТ. Контроль безопасности пациентов является неотъемлемой частью аМБЛ и неотделим от его функции мониторинга. В центре внимания деятельности аМБЛ по учету и отчетности находятся

преимущественно нежелательные серьезные реакции, однако любая нежелательная реакция, которая возникает в ходе лечения и может быть как связана, так и не связана с токсичностью препарата, требует принятия ответных мер, чтобы минимизировать возможный ущерб для здоровья пациента. В учреждениях, где проводится лечение МЛУ-ТБ, в рамках расширенного аМБЛ может также осуществляться мониторинг несерьезных нежелательных реакций, которые имеют клиническую значимость или представляют определенный интерес для программы. Механизм аМБЛ позволяет отслеживать не только спонтанно возникающие реакции, но и нежелательные реакции, для выявления которых используется план мониторинга состояния пациента, включающий в себя набор вопросов и нередко комплекс лабораторных и клинических анализов, которые проводятся в определенные периоды времени до, во время и после лечения.

При планировании существенных изменений в национальных программах лечения ТБ для приведения их в соответствие с последними рекомендациями ВОЗ, необходимо добиваться оптимального баланса как между стремлением предоставить пациентам наилучшие варианты лечения в соответствии с последними фактическими данными, так и реальными возможностями программы и последствиями подобных изменений (например, когда идет речь о необходимости переобучения персонала и перераспределении финансовых средств). В таблице представлен очередной перечень основных факторов, которые должны быть приняты во внимание руководителем программы при реализации рекомендуемых в настоящее время режимов лечения МЛУ-ТБ. Программа должна обеспечить оптимальный баланс между необходимостью предоставления доступа к новым препаратам, в отношении которых пока не имеется достаточного объема фактических данных, и необходимостью защиты пациентов от предотвратимых проявлений токсичности и возникновения устойчивости к новым препаратам, а также по соблюдению надлежащих этических норм и уважению прав пациентов.

Таблица 10.1. Контрольный перечень вопросов для оценки готовности программы к введению новых режимов

Параметры		
Является ли предоставление доступа к новым препаратам приоритетной задачей в соответствии с рекомендациями национальной программы борьбы с туберкулезом?	Да	Нет
Имеются ли в наличии эффективные компоненты программы МЛУ-ТБ?	Да	Нет
Имеется ли экспертный(-е) комитет(-ы) по вопросам МЛУ-ТБ, который(-е) отвечал(-и) бы за контроль применения и поддержку работы по составлению программ и/или принятие клинических решений?	Да	Нет
Были ли отражены последние изменения в программах обучения персонала?	Да	Нет
Имеются ли диагностические возможности для проведения ТЛЧ к препаратам второго ряда в соответствии с рекомендациями ВОЗ?	Да	Нет
Имеются ли возможности для клинического мониторинга, в первую очередь контроля ЭКГ, функций печени, аудиометрии и баланса электролитов?	Да	Нет
Внедрены ли основные компоненты аМБЛ?	Да	Нет
Имеется ли механизм регистрации препаратов или другие положения, позволяющие обеспечить импорт новых и перепрофилированных препаратов?	Да	Нет
Имеются ли процедуры учета и закупки лекарственных средств?	Да	Нет
Имеется ли механизм получения информированного согласия пациента?	Да	Нет
Имеется ли система электронного учета и отчетности или она подлежит актуализации?	Да	Нет

Библиография[29]

1 Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2021.

2 Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/255052).

3 WHO consolidated guideline on tuberculosis. Module 1: Prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170).

4 WHO handbook for guideline development – 2nd edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714).

5 Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918).

6 Implementing tuberculosis diagnostics: a policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712).

7 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. doi: 10.1097/INF.0b013e318243e27b.

8 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://apps.who.int/iris/handle/10665/258941).

9 Allotey P, Reidpath DD, Ghalib H, Pagnoni F, Skelly WC. Efficacious, effective, and embedded interventions: implementation research in infectious disease control. BMC Public Health. 2008;8(1):343. doi: 10.1186/1471-2458-8-343.

10 The Global Fund, World Health Organization. Guide to operational research in programs supported by the Global Fund. Geneva: The Global Fund; 2007 (https://www.who.int/hiv/pub/operational/or_guide_gf.pdf).

11 Expanding capacity for operations research in reproductive health: summary report of a consultative meeting: WHO, Geneva, Switzerland, December 10–12, 2001. Geneva: World Health Organization; 2003 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/67936).

12 Weyer K, Mirzayev F, Migliori GB, van Gemert W, D'Ambrosio L, Zignol M et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. Eur Respir J. 2013;42(1):252–71. doi: 10.1183/09031936.00157212.

13 The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [WHO/HTM/TB/2016.07]. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/246131).

29 Все ссылки приводятся по состоянию на 5 марта 2021 г.

14 Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 5th edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/174897).

15 WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.04). Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/250125).

16 Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/275469).

17 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://apps.who.int/iris/handle/10665/260470).

18 Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. BMC Med. 2011;9:81. doi: 10.1186/1741-7015-9-81.

19 Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/204465).

20 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825).

21 Ramachandran G, Kumar AH, 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.

22 Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. European J Gastroent Hepatol. 2010;22(10):1235–8. doi: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b.

23 van Hest R, Baars H, Kik S, van Gerven P, Trompenaars M-C, Kalisvaart N et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. Clin Infect Dis. 2004;39(4):488–96.

24 Peloquin CA, Jaresko GS, Yong C-L, Keung A, Bulpitt AE, Jelliffe RW. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemoth. 1997;41(12):2670–9. doi: 10.1128/AAC.41.12.2670.

25 Global Drug Facility – Procurement and supply – List of products avaialble [веб-сайт]. Stop TB Partnership (http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/catalogue.asp.

26 Определения и система отчетности по туберкулезу – пересмотр 2013 г. (обновление от декабря 2014 г.). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199).

27 GRADE working group [веб-сайт] (https://www.gradeworkinggroup.org/).

28 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 9,153 patients. PLoS Med. 2012;9(8):e1001300.

29 Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/tb/features_archive/public_call_treatment_RR_MDR_TB/en/).

30 Public call for individual patient data on treatment of rifampicin and multidrug-resistant (MDR/RR-TB) tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://www.who.int/tb/features_archive/Public-call-individual-patient-data-treatment-drug-res/en/).

31 Tanke ED, Leirer VO. Automated telephone reminders in tuberculosis care. Med Care. 1994;32(4):380–9.

32 Highlights of prescribing information Sirturo Maryland, United States of America: United States Food and Drug Administration; 2020. Maryland: United States Food and Drug Administration (FDA); 2020 (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204384).

33 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.

34 Hartkoorn R, Uplekar S, Cole S. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2979–81 (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590481/).

35 Svensson EM, Yngman G, Denti P, McIlleron H, Kjellsson MC, Karlsson MO. Evidence-based design of fixed-dose combinations: principles and application to pediatric anti-tuberculosis therapy. Clin Pharmacokinet. 2018;57(5):591–9. doi: 10.1007/s40262-017-0577-6.

36 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://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/shorrt/en/).

37 Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook. Hamilton, Canada:2013 (https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html).

38 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update (WHO/HTM/TB/2011.6). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/44597).

39 WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.7). Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/260494).

40 Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. New Eng J Med. 2006;354(13):1352–61 (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa055191).

41 European Medicines Agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 2019 (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products).

42 FDA drug safety communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects [веб-сайт]. Maryland: US Food and Drug Administration (FDA); 2018 (https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm).

43 Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB) [веб-сайт]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2012 (http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01-FDA_Backgrounder.pdf).

44 The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/84879).

45 Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2018;6(9):699–706 (https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260018302352).

46 Kim CT, Kim T-O, Shin H-J, Ko YC, Hun Choe Y, Kim H-R et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. Eur Respir J. 2018;51(3):1702467 (https://erj.ersjournals.com/content/51/3/1702467).

47 Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. Eur Respir J. 2017;50(5):1801386 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29146605).

48 Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2017;49(3):1601799 (https://erj.ersjournals.com/content/49/3/1601799).

49 Dooley KE, Rosenkranz S, Conradie F, Moran L, Hafner R, von Groote-Bidlingmaier F et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: the DELIBERTAE trial (DELamanId BEdaquiline for ResistAnt TubErculosis). Maryland, United States of America, Johns Hopkins University School of Medicine. 2019.

50 Olayanju O EA, Limberis J, Dheda K. A regimen containing bedaquiline and delamanid compared to bedaquiline in patients with drug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2020;55(1901181).

51 Evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of bedaquiline and delamanid, alone and in combination, for drug-resistant pulmonary tuberculosis [веб-сайт]. US National Library of Medicine (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02583048).

52 Drug interactions [веб-сайт]. Indiana, USA: Indiana University School of Medicine. (http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/).

53 Clinical and programmatic guide for patient management with new TB drugs. Version 4.0. endTB Consortium; 2018 (https://samumsf.org/sites/default/files/2018-06/EndTB%20Guide%20for%20New%20TB%20Drugs%20Version%204.0.pdf).

54 HIV drug interactions [веб-сайт]. Liverpool, United Kingdom: University of Liverpool; 2020 (https://www.hiv-druginteractions.org/checker).

55 Brüggemann RJ, Alffenaar J-WC, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clin Infect Dis. 2009;48(10):1441–58. doi: 10.1086/598327.

56 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. doi: 10.1183/09031936.00035114.

57 Im JH, Baek JH, Kwon HY, Lee J-S. Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. Int J Infect Dis. 2015;31:47–52 (https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971214017263).

58 Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. New Eng J Med. 2012;367(16):1508–18 (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1201964).

59 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://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201809070-00037).

60 Technical report on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. [WHO/CDS/TB/2018.6] Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/260440).

61 Diacon AH, De Jager VR, Dawson R, Narunsky K, Vanker N, Burger DA et al. Fourteen-day bactericidal activity, safety, and pharmacokinetics of linezolid in adults with drug-sensitive pulmonary tuberculosis. Antimicrob Agents Chemoth. 2020;64(4). doi: 10.1128/AAC.02012-19.

62 Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar J-WC, Anger HA, Caminero JA et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2012;40(6):1430–42. doi: 10.1183/09031936.00022912.

63 Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Sotgiu G et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. Eur Respir J. 2016;47(1):333–6. doi: 10.3390/ijms17030373.

64 Cannon JP, Lee TA, Clark NM, Setlak P, Grim SA. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014;69(8):2043–55 (https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dku111).

65 Chambers HF, Turner J, Schecter GF, Kawamura M, Hopewell PC. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(7):2816–21 (https://aac.asm.org/content/49/7/2816).

66 Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, Belitsky V, Mitnick C, Nuermberger EL et al. World Health Organization Group 5 drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: Unclear efficacy or untapped potential? J Infect Dis. 2013;207(9):1352–8 (https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jis460).

67 Garges HP, Alexander KA. Pharmacology review: newer antibiotics: Imipenem/cilastatin and meropenem. NeoReviews. 2003;4(12):364e–8 (https://neoreviews.aappublications.org/content/4/12/e364).

68 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://insights.ovid.com/article/00006454-201307000-00014).

69 Dauby N, Muylle I, Mouchet F, Sergysels R, Payen M-C. Meropenem/clavulanate and linezolid treatment for extensively drug-resistant tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(9):812–3 (https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-201109000-00026).

70 De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. Eur Respir J. 2013;41(6):1386–92. doi: 10.1183/09031936.00124312.

71 Payen MC MI, Vandenberg O, Mathys V, Delforge M, Van den Wijngaert S, Clumeck N, De Wit S..Meropenem-clavulanate for drug-resistant tuberculosis: a follow-up of relapse-free cases. Int J Tuberc Lung Dis. 2018;1(22(1)):34–9. doi: 10.5588/ijtld.17.0352.

72 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. doi: 10.5588/ijtld.14.0535.

73 Information for healthcare professionals: gatifloxacin (marketed as Tequin) [веб-сайт]. US Food and Drug Administration; 2006 (https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107821.htm).

74 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. doi: 10.5588/ijtld.17.0498.

75 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. doi: 10.1371/journal.pmed.1002591.

76 Katiyar SK, Bihari S, Prakash S, Mamtani M, Kulkarni H. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(2):139–45.

77 High-dose isoniazid among adult patients with different genetic variants of INH-resistant tuberculosis (TB). South Africa: Aids Clinical Trials Group (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01936831).

78 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. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.

79 Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. Eur Respir J. 2013;42(1):156–68. doi: 10.1183/09031936.00134712.

80 Jacobson KR, Tierney DB, Jeon CY, Mitnick CD, Murray MB. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010;51(1):6–14 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504231).

81 Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet. 2006;368(9547):1575–80 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084757).

82 Leung ECC, Leung CC, Kam KM, Yew WW, Chang KC, Leung WM et al. Transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a metropolitan city. Eur Respir J. 2013;41(4):901–8 (https://erj.ersjournals.com/content/41/4/901).

83 Shah NS, Auld SC, Brust JCM, Mathema B, Ismail N, Moodley P et al. Transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. New Eng J Med. 2017;376(3):243–53 (https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1604544).

84 Maryandyshev A, Pontali E, Tiberi S, Akkerman O, Ganatra S, Sadutshang TD et al. Bedaquiline and delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2017;23(10):1718–21 (https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/10/17-0834_article).

85 Migliori G, Pontali E, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S et al. Combined use of delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. Int J Mol Sci. 2017;18(2):341 (https://www.mdpi.com/1422-0067/18/2/341).

86 Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2018;18(5):536–44. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30100-2.

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

88 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. doi: 10.1128/AAC.02784-14.

89 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122453/).

90 Curry International Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. California: University of California San Francisco; 2016 (https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition).

91 Daley CL. *Mycobacterium tuberculosis* complex. In: Yu V, Merigan TJ & Barriere S (eds.), Antimicrobial Therapy and Vaccines, Williams & Wilkins. 1999:531–6.

92 Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet. 1985;10(6):532–4.

93 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; doi: 10.1093/cid/ciaa189.

94 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. doi: 10.1183/13993003.00462-2016.

95 Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. New Eng J Med. 2020;382(10):893–902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.

96 Drug approval package: Pretomanid [веб-сайт]. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm).

97 Pretomanid FGK [веб-сайт]. Amsterdam, The Netherlands: European Medicines Agency; 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/pretomanid-fgk).

98 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. doi: 10.1093/cid/ciw002.

99 Kang MW KH, Choi YS, Kim K, Shim YM, Koh WJ, Kim J. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. Ann Thorac Surg. 2010;89(5):1597–602. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.020.

100 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://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1585-0).

101 Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. J Med Assoc Thai. 1996;79(2):83–90.

102 Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. Tubercle Lung Dis. 1994;75(3):203–7.

103 Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. Ann Trop Med Parasit. 2009;103(7):625–34.

104 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.

105 Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TTO, Nguyen TCT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. New Eng J Med. 2004;351(17):1741–51.

106 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. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70321-3.

107 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 (British Cardiac Society). 2000;84(2):183–8.

108 Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. New Eng J Med. 2014;371(12):1121–30 (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1407380#t=article).

109 Mayosi BM, Ntsekhe M, Volmink JA, Commerford PJ. Interventions for treating tuberculous pericarditis. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD000526.

110 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.

111 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.

112 Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. Lancet. 1988;2(8614):759–64.

113 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.

114 Report of the expert consultation on immunotherapeutic interventions for tuberculosis (TDR/IRM/07.1). Geneva, Tropical Disease Research:2007 (https://www.who.int/tdr/publications/documents/interventions-tb.pdf).

115 Skrahin A, Ahmed RK, Ferrara G, Rane L, Poiret T, Isaikina Y et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. Lancet Respir Med. 2014;2(2):108–22.

116 Skrahin A, Jenkins HE, Hurevich H, Solodovnikova V, Isaikina Y, Klimuk D et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2016;4:21–7 (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405579416300018?via%3Dihub).

117 Koh WJ, Kwon OJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Lee NY. Six-month therapy with aerosolized interferon-γ for refractory multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. J Korean Med Sci. 2004;19(2):167–71.

118 Park SK, Cho S, Lee IH, Jeon DS, Hong SH, Smego RA. Subcutaneously administered interferon-gamma for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. Int J Infect Dis. 2007;11(5):434–40.

119 Suárez-Méndez R, García-García I, Fernández-Olivera N, Valdés-Quintana M, Milanés-Virelles MT, Carbonell D et al. Adjuvant interferon gamma in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis: a pilot study. BMC Infect Dis. 2004;4(1) (https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-4-44).

120 Yang Z, Wang L, Guo L, Lin M, Chen X. A short term efficacy of aerosolising inhalation recombinant human gamma interferon in multidrug resistant pulmonary tuberculosis. Journal of the Chinese Anti-Tuberculosis Association. 2009;3(11):600–3.

121 Wallis RS. Lack of a therapeutic role for interferon γ in patients with tuberculosis. Int J Infect Dis. 2014;209(4):627–8.

122 Alipanah N, Jarlsberg L, Miller C, Linh NN, Falzon D, Jaramillo E et al. Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: A systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. PLoS medicine. 2018;15(7):e1002595.

123 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.

124 Cocozza A, Linh N, Jaramillo E. Is effective patient support missing in the global response to multidrug-resistant tuberculosis? Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(6).

125 Delivering comprehensive supportive care to people with drug-resistant tuberculosis. Washington, DC: United States Agency for International Development; 2019 (https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00TNZK.pdf).

126 Campbell J, Falzon D, Mirzayev F, Jaramillo E, Migliori G, Mitnick C et al. Improving quality of patient data for treatment of multidrug- or rifampin-resistant tuberculosis. Emerg Infect Dis. 2020;26(3).

127 World Health Organization, Management Sciences for Health, KNCV Tuberculosis Foundation. Electronic recording and reporting for tuberculosis care and control (WHO/HTM/TB/2011.22). Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/44840).

128 International standards for tuberculosis care. 3rd edition [веб-сайт]. The Hague: TB CARE 1; (https://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf).

Приложение I. Дозировки препаратов, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ, в зависимости от веса, для взрослых и детей

A. Дозирование препаратов второго ряда, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ, в зависимости от массы тела (у пациентов в возрасте от 15 лет)

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте от 15 лет[a]					Обычная максимальная суточная доза[b]	Комментарии
				30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг		
A	Левофлоксацин	–[c]	Таб. 250 мг	3	3	4	4	4	1,5 г	
			Таб. 500 мг	1,5	1,5	2	2	2		
			Таб. 750 мг	1	1	1,5	1,5	1,5		
	Моксифлоксацин	Стандартная доза[c,d]	Таб. 400 мг	1	1	1	1	1	400 мг	
		Высокая доза[c,d]	Таб. 400 мг	1 или 1,5	1,5	1,5 или 2	2	2	800 мг	
	Бедаквилин	–[c]	Таб. 100 мг	4 таб. 1 р/сут первые 2 недели; затем 2 таб. 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель					400 мг	
	Линезолид	–[c]	Таб. 600 мг	(<15 лет)	(<15 лет)	1	1	1	1,2 г	Дозирование линезолида для режима BPaL см. Раздел 7, Таблица 7.2

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте от 15 лет[a]					Обычная максимальная суточная доза[b]	Комментарии
				30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг		
B	Клофазимин	–[c]	Капс. или таб. 50 мг[e]	2	2	2	2	2	100 мг	
			Капс. или таб. 100 мг[e]	1	1	1	1	1	100 мг	
	Циклосерин или теризидон	10–15 мг/кг	Капс. 250 мг	2	2	3	3	3	1 г	
C	Этамбутол	15–25 мг/кг	Таб. 400 мг	2	2	3	3	3	–	
	Деламанид	–[c]	Таб. 50 мг	2 шт. 2 р/сут	2 шт. 2 р/сут	2 шт. 2 р/сут	2 шт. 2 р/сут	2 шт. 2 р/сут	200 мг	
	Пиразинамид	20–30 мг/кг	Таб. 400 мг	3	4	4	4	5	–	
			Таб. 500 мг	2	3	3	3	4		
	Имипенем-циластатин	–[c]	500 мг + 500 мг порошка для приготовления р-ра для инъекций, флакон (10 мл)	2 флакона (1 г + 1 г) 2 р/сут					–	Применять с клавулановой кислотой.
	Меропенем	–[c]	1 г порошка для приготовления р-ра для инъекций, флакон (20 мл)	1 флакон 3 раза в сутки или 2 флакона 2 р/сут					–	Применять с клавулановой кислотой.

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте от 15 лет[a]					Обычная максимальная суточная доза[b]	Комментарии
				30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг		
C	Амикацин	15–20 мг/кг	500 мг/2 мл р-ра для инъекций, ампула[f]	2,5 мл	3 мл	3–4 мл	4 мл	4 мл	1 г	
	Стрептомицин	12–18 мг/кг	1 г порошка для приготовления р-ра для инъекций, флакон[f]	Рассчитать в соответствии с используемым разбавлением					1 г	
	Этионамид или протионамид	15–20 мг/кг	Таб. 250 мг	2	2	3	3	4	1 г	Рекомендован прием 1 раз в сутки, но можно начать с разделения на 2 приема в сутки до улучшения переносимости.
	Парааминосалициловая кислота	8–12 г/сут в 2–3 приема	ПАСК натриевая соль (эквивалентно пакетику 4 г)	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	1–1,5 шт. 2 р/сут	12 г	
			ПАСК натриевая соль (пакетик 4 г)	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	1–1,5 шт. 2 р/сут		

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте от 15 лет[a]					Обычная максимальная суточная доза[b]	Комментарии
				30–35 кг	36–45 кг	46–55 кг	56–70 кг	>70 кг		
Прочие препараты[g]	Изониазид	4–6 мг/кг (стандартная доза)[d]	Таб. 300 мг	2/3	1	1	1	1	–	Использование таблеток изониазида 100 мг может упростить прием определенных доз препарата. Пациенты, входящие в группу риска (например, ВИЧ-инфицированные или пациенты с недоеданием), должны получать изониазид в сочетании с пиридоксином.
		10–15 мг/кг (высокая доза)[d]	Таб. 300 мг	1,5	1,5	2	2	2		
	Клавулановая кислота[h]	–[c]	125 мг клавулановая кислота как амоксициллин/клавуланат, таб. 500 мг/ 125 мг[h]	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	–	Применяется только с карбапенемами.
	Гатифлоксацин	–[c]	Таб. 400 мг	2	2	2	2	2	800 мг	В настоящее время гатифлоксацин отсутствует на рынке. Гатифлоксацин не применяется у пациентов в возрасте <18 лет
Прочие препараты[g]	Претоманид[i]	–[c]	Таб. 200 мг	1	1	1	1	1	200 мг	Применяется исключительно в качестве компонента режима BPaL вместе с бедаквилином и линезолидом.

(<15 лет) = у пациентов младше 15 лет используйте отдельную схему дозировок; 2 р/сут = 2 раза в сутки; BPaL: режим, предусматривающий прием бедаквилина, претоманида и линезолида на протяжении 6–9 мес.; капс. = капсула; ВИЧ: вирус иммунодефицита человека; в/м = внутримышечно; в/в = внутривенно; г = грамм; кг = килограмм; мл = миллилитр; мг = миллиграмм; пн, ср, пт = понедельник, среда, пятница; р-р = раствор; сусп. = суспензия; МЛУ-ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: МЛУ/РУ-ТБ: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый туберкулез; таб. = таблетка; ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения.

а Данные дозировки были установлены группой по разработке рекомендаций в ходе пересмотра Руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (обновления 2018 и 2020 гг.), а также Глобальной целевой группой ВОЗ по фармакокинетике и фармакодинамике (ФК/ФД) и другими экспертами. В их основу легли новейшие

обзоры и передовой опыт лечения МЛУ/РУ-ТБ. При определении дозировок некоторых препаратов использовались результаты фармакокинетического моделирования на основе принципа аллометрического масштабирования (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008; 48:303–32). В связи с фармакокинетическими свойствами некоторых препаратов предложенные дозы могут превысить указанные в таблице дозировки в мг/кг/сут, чтобы обеспечить концентрацию препарата в крови, аналогичную целевому уровню среднего взрослого пациента. У пациентов весом менее 30 кг необходимо использовать схему для пациентов младше 15 лет, если не указано иное. Если для одного весового диапазона указано несколько вариантов дозы, выберите более высокую или низкую дозу в зависимости от того, находится ли вес пациента ближе к верхней или нижней границе категории. Следует стремиться назначать дозы, максимально близкие к рекомендованному соотношению мг/кг/сут, обеспечить которое удобнее при использовании жидкостей для парентерального или перорального применения, а также при наличии твердых форм в различных дозировках. По возможности следует избегать деления таблеток пополам или на более мелкие части. При назначении дозы по верхней или нижней границе диапазона рекомендуется проводить терапевтический мониторинг в целях минимизации нежелательных терапевтических реакций на передозировку и недостаточную дозировку соответственно (особенно актуально для инъекционных препаратов, линезолида и фторхинолонов).

b В отдельных случаях лечащий врач может принять решение о превышении этих значений для улучшения терапевтического эффекта.

c Дозировка в зависимости от веса не предлагается.

d При пониженном уровне противомикробной активности, связанной с фармакокинетическим взаимодействием, недостаточной усваиваемостью или другими метаболическими причинами, а также при низкой лекарственной устойчивости штамма возможно применение высокой дозы в случае отсутствия риска токсических реакций. Возможно использование более высокой дозы, кроме случаев, когда: существует риск токсичности; ожидается, что уровни будут снижены из-за фармакокинетических взаимодействий, мальабсорбции или по другим причинам; или штамм имеет низкую лекарственную устойчивость.

e Ожидается, что таблетированная форма препарата будет доступна уже в ближайшем будущем.

f Суточная доза в зависимости от веса рассчитана на прием препаратов 6 или 7 раз в неделю (при приеме в пн, ср, пт возможно увеличение дозировки). Указанные объемы могут отличаться в зависимости от способа разведения. Стрептомицин можно разводить тремя различными способами. Для в/в применения объем может быть увеличен.

g Амоксициллин / клавулановая кислота рекомендуется только в качестве дополнительного препарата. Ввиду отсутствия необходимых данных по итогам последнего анализа длительных режимов лечения МЛУ-ТБ для взрослых пациентов гатифлоксацин, изониазид и тиоацетазон не были включены в таблицу препаратов, применяемых в длительных режимах лечения. Претоманид рекомендуется к применению только в качестве компонента режима лечения BPaL.

h Доступна только в сочетании с амоксициллином в форме ко-амоксиклава (например, комбинированный препарат с фиксированной дозой 500 мг амоксициллина/125 мг клавулановой кислоты). Принимать с каждой дозой карбапенема по 125 мг 2 р/сут или по 125 мг 3 р/сут.

i Применяются только для пациентов в возрасте от 14 лет.

Более подробную информацию об использовании препаратов см. в тексте справочника.

B. Дозирование препаратов второго ряда, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ у пациентов младше 15 лет, в зависимости от массы тела [a]

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела [b]	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте до 15 лет [a]							Обычная максимальная суточная доза [b]	Комментарии
				5–6 кг	7–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг		
A	Левофлоксацин	15–20 мг/кг	Раств. таб. 100 мг	1	1,5	2 или 3	3 или 4	(>14 лет)	(>14 лет)	(>14 лет)	1,5 г	
			Таб. 250 мг	0,5	0,5	1 или 1,5	1,5 или 2	2	3	(>14 лет)	1,5 г	
	Моксифлоксацин	10–15 мг/кг	Раств. таб. 100 мг	0,8	1,5	2	3	4	(>14 лет)	(>14 лет)	400 мг	
			Таб. 400 мг [c]	2 мл [c]	3 мл [c]	5 мл [c]	0,5 или 0,75	1	(>14 лет)	(>14 лет)	400 мг	Принимать 10 мг/кг в возрасте <6 мес.
	Бедаквилин	–	Таб. 100 мг	–	–	–	2 таб. 1 р/сут в течение 2 недель; затем 1 таб. 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель		4 таб. 1 р/сут в течение 2 недель; затем 2 таб. 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель		–	Только для пациентов в возрасте >5 лет (нижняя доза рассчитана на вес 15–29 кг; верхняя доза – на вес >29 кг).
			Раств. таб. 20 мг	–	–	–	10 раств. таб. 1 р/сут в течение 2 недель; затем 5 раств. таб. 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель		20 раств. таб. 1 р/сут в течение 2 недель; затем 10 раств. таб. 1 р/сут пн, ср, пт в течение 22 недель			
	Линезолид	15 мг/кг 1 р/сут при весе 1-15 кг; 10–12 мг/кг 1 р/сут при весе >15 кг	Сусп. 20 мг /мл	4 мл	6 мл	8 мл	11 мл	14 мл	15 мл	20 мл [d]	600 мг	
			Таб. 600 мг [c]	0,25	0,25	0,25	0,5	0,5	0,5	0,75 [d]		

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела [b]	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте до 15 лет [a]							Обычная максимальная суточная доза [b]	Комментарии
				5–6 кг	7–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг		
B	Клофазимин	2–5 мг/кг	Капс. или таб. 50 мг [e]	1 через день	1 через день	1 через день	1	2	2	(>14 лет)	100 мг	Прием через день, если доза в мг/кг/сут является слишком высокой.
			Капс. или таб. 100 мг [e]	Пн, ср, пт	Пн, ср, пт	1 через день	1 через день	1	(>14 лет)	(>14 лет)	100 мг	
	Циклосерин или теризидон	15–20 мг/кг	Мини-капсула 125 мг (циклосерин) [c]	1	1	2	3	4	(>14 лет)	(>14 лет)	1 г	
			Капс. 250 мг [c]	4–5 мл [c]	5–6 мл [c]	7–10 мл [c]	2	2	2	(>14 лет)	1 г	
C	Этамбутол	15–25 мг/кг	Раств. таб. 100 мг	1	2	3	4	–	–	(>14 лет)	–	
			Таб. 400 мг [c]	3 мл [c]	4 мл [c]	6 мл [c]	1	1 или 1,5	2	(>14 лет)		

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела [b]	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте до 15 лет [a]							Обычная максимальная суточная доза [b]	Комментарии
				5–6 кг	7–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг		
C	Деламанид	–	Таб. 50 мг	–	–[f]	–[f]	–[f]	1 шт. 2 р/сут	1 шт. 2 р/сут	2 шт. 2 р/сут	200 мг	Только для пациентов в возрасте >2 лет (25 мг 2 р/сут в 3–5 лет; 50 мг 2 р/сут в 6–11 лет; 100 мг 2 р/сут в 12–17 лет).
	Пиразинамид	30–40 мг/кг	Раств. таб. 150 мг	1	2	3	4 или 5	–	–	(>14 лет)	–	
			Таб. 400 мг	0,5	0,75	1	1,5 или 2	2,5	3	(>14 лет)		
			Таб. 500 мг	0,5	0,5	0,75 или 1	1,5	2	2,5	(>14 лет)		
	Имипенем-циластатин	–	500 мг + 500 мг порошка для приготовления р-ра для инъекций, флакон (10 мл)	–	–	–	–	–	–	–	–	Не назначать пациентам в возрасте <15 лет (использовать меропенем).

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела [b]	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте до 15 лет [a]							Обычная максимальная суточная доза [b]	Комментарии
				5–6 кг	7–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг		
C	Меропенем	20–40 мг/кг в/в каждые 8 часов	1 г порошка для приготовления р-ра для инъекций, флакон (20 мл)	2 мл	4 мл	6 мл	8–9 мл	11 мл	(>14 лет)	(>14 лет)	–	Применять с клавулановой кислотой.
	Амикацин	15–20 мг/кг	500 мг/2 мл р-ра для инъекций, ампула [g]	0,4 мл	0,6 мл	0,8–1,0 мл	1,2–1,5 мл	2,0 мл	(>14 лет)	(>14 лет)	1 г	
	Стрептомицин	20–40 мг/кг	1 г порошка для приготовления р-ра для инъекций, флакон [g]	Рассчитать в соответствии с используемым разбавлением					(>14 лет)	(>14 лет)	1 г	
	Этионамид или протионамид	15–20 мг/кг	Раств. таб. 125 мг (этионамид)	1	1	2	3	4	4	(>14 лет)	1 г	
			Таб. 250 мг	0,5	0,5	1	2	2	2	(>14 лет)	1 г	

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела[b]	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте до 15 лет[a]							Обычная максимальная суточная доза[b]	Комментарии
				5–6 кг	7–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг		
C	Парааминосалициловая кислота	200–300 мг/кг с разделением на 2 приема	ПАСК (пакетик 4 г)	0,5–0,75 г 2 р/сут	0,75–1 г 2 р/сут	1–2 г 2 р/сут	2–3 г 2 р/сут	3–3,5 г 2 р/сут	(>14 лет)	(>14 лет)	–	При переносимости допускается прием полной дозы один р/сут.
			ПАСК натриевая соль (эквивалентно пакетику ПАСК 4 г)	0,5–0,75 г 2 р/сут	0,75–1 г 2 р/сут	1–2 г 2 р/сут	2–3 г 2 р/сут	3–3,5 г 2 р/сут	(>14 лет)	(>14 лет)		
			ПАСК натриевая соль 60% в пересчете на вес (9,2 г; эквивалентно пакетику ПАСК 4 г)	1,5 г 2 р/сут	2–3 г 2 р/сут	3–4 г 2 р/сут	4 или 6 г 2 р/сут	6 или 8 г 2 р/сут	8–12 г 2 р/сут	8–12 г 2 р/сут	–	
Прочие препараты[h]	Изониазид	15–20 мг/кг (высокая доза)	Р-р 50 мг/5 мл	8–10 мл		15 мл	20 мл	–	–	–	–	–	Таблетка изониазида 300 мг может назначаться пациентам с весом >20 кг. Высокодозный изониазид назначается детям только в комбинации с пиридоксином (12,5 мг 1 р/сут в возрасте <5 лет и 25 мг 1 р/сут в возрасте >4 лет).
			Таб. 100 мг	1	1,5	2	3	4	4	(>14 лет)		

Группа	Препарат	Суточная доза в зависимости от массы тела [b]	Форма выпуска	Весовые диапазоны для пациентов в возрасте до 15 лет [a]							Обычная максимальная суточная доза [b]	Комментарии
				5–6 кг	7–9 кг	10–15 кг	16–23 кг	24–30 кг	31–34 кг	>34 кг		
Прочие препараты [h]	Клавулановая кислота [i]	–	62,5 мг клавулановая кислота как амоксициллин/клавуланат, 250 мг/62,5 мг, порошок для приготовления р-ра для перорального приема, 5 мл	2 мл 2 р/сут [i]	3 мл 2 р/сут [i]	5 мл 2 р/сут [i]	8 мл 2 р/сут [i]	10 мл 2 р/сут [i]	(>14 лет)	(>14 лет)	–	Применяется только с карбапенемами

(>14 лет) = у пациентов старше 14 лет используйте отдельную схему дозировок; 2 р/сут = 2 раза в сутки; капс. = капсула; раств. таб. = растворимая таблетка; г = грамм; в/м = внутримышечно; в/в = внутривенно; кг = килограмм; мл = миллилитр; мг = миллиграмм; пн, ср, пт = понедельник, среда, пятница; р-р = раствор; сусп. = суспензия; таб. = таблетка.

a Данные дозировки были установлены Группой по разработке рекомендаций в ходе пересмотра Руководства ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (обновления 2018 и 2020 гг.), а также Глобальной целевой группой ВОЗ по фармакокинетике и фармакодинамике (ФК/ФД) и другими экспертами. В их основу легли новейшие обзоры и передовой опыт лечения МЛУ/РУ-ТБ. При определении дозировок некоторых препаратов использовались результаты фармакокинетического моделирования на основе принципа аллометрического масштабирования (Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008; 48:303–32). В связи с фармакокинетическими свойствами некоторых препаратов предложенные дозы могут превысить указанные в таблице дозировки в мг/кг/сут, чтобы обеспечить концентрацию препарата в крови, аналогичную целевому уровню среднего взрослого пациента. У пациентов весом >30 кг используйте схему для пациентов >14 лет, если не указано иное. Если для одного весового диапазона указано несколько вариантов дозы, выберите более высокую или низкую дозу в зависимости от того, находится ли вес пациента ближе к верхней или нижней границе категории. Следует стремиться назначать дозы, максимально близкие к рекомендованному соотношению мг/кг/сут, обеспечить которое удобнее при использовании жидкостей для парентерального или перорального применения, а также при наличии твердых форм в различных дозировках. По возможности следует избегать деления таблеток пополам или на более мелкие части. При назначении дозы по верхней или нижней границе диапазона рекомендуется проводить терапевтический мониторинг в целях минимизации нежелательных терапевтических реакций на передозировку и недостаточную дозировку соответственно (особенно актуально для инъекционных препаратов, линезолида и фторхинолонов).

b В отдельных случаях лечащий врач может принять решение о превышении этих значений для улучшения терапевтического эффекта.

c Растворение в 10 мл воды облегчает прием препарата пациентам более низких весовых диапазонов и позволяет избежать дробления твердой формы выпуска, однако биодоступность такого варианта неизвестна (по возможности следует использовать растворимые таблетки).

d Пациентам с весом >44 кг рекомендуется доза 600 мг 1 р/сут.

e Ожидается, что таблетированная форма препарата будет доступна уже в ближайшем будущем.

f Может использоваться у детей в возрасте 3–5 лет. В ходе клинических испытаний при приеме детьми такого возраста половины таблетки 50 мг уровень препарата в крови не был равен уровню, наблюдаемому при приеме специальной детской дозировки 25 мг. При разделении, измельчении или растворении таблетки 50 мг ее биодоступность может измениться.

g Суточная доза в зависимости от веса рассчитана на прием препаратов 6 или 7 раз в неделю (при приеме в пн, ср, пт возможно увеличение дозировки). Указанные объемы могут отличаться в зависимости от способа разведения. Стрептомицин можно разводить тремя различными способами. Желательно использовать дозу, максимально близкую к верхней границе мг/кг/сут. Для в/в применения объем может быть увеличен.

h Эти препараты рекомендованы только в качестве сопутствующих препаратов (амоксициллин/клавулановая кислота) либо не включены в рекомендации ввиду отсутствия данных по ним в последнем анализе длительных режимов лечения МЛУ-ТБ у взрослых (изониазид).i Доступна только в сочетании с амоксициллином в форме ко-амоксиклава. Применяется только с карбапенемами, при этом прием осуществляется одновременно, например для весовой категории 24–30 кг – 125 мг 2 р/сут или 125 мг 3 р/сут.

Более подробную информацию об использовании препаратов см. в тексте справочника.

Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – специализированное учреждение Организации Объединенных Наций, созданное в 1948 г., основная функция которого состоит в решении международных проблем здравоохранения и охраны здоровья населения. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в различных частях земного шара, каждое из которых имеет свою собственную программу деятельности, направленную на решение конкретных проблем здравоохранения обслуживаемых ими стран.

Государства-члены

Австрия
Азербайджан
Албания
Андорра
Армения
Беларусь
Бельгия
Болгария
Босния и Герцеговина
Венгрия
Германия
Греция
Грузия
Дания
Израиль
Ирландия
Исландия
Испания
Италия
Казахстан
Кипр
Кыргызстан
Латвия
Литва
Люксембург
Мальта
Монако
Нидерланды
Норвегия
Польша
Португалия
Республика Молдова
Российская Федерация
Румыния
Сан-Марино
Северная Македония
Сербия
Словакия
Словения
Соединенное Королевство
Таджикистан
Туркменистан
Турция
Узбекистан
Украина
Финляндия
Франция
Хорватия
Черногория
Чехия
Швейцария
Швеция
Эстония

Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро
UN City, Marmorvej 51
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00;
факс: +45 45 33 70 01
Эл. адрес: eurocontact@who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int

ISBN 978-92-890-5667-0
9 789289 056670