Обновленное сводное руководство ВОЗ 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ

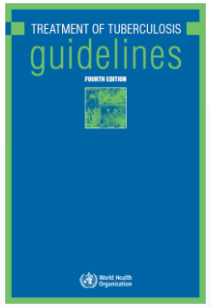
Fuad Mirzayev

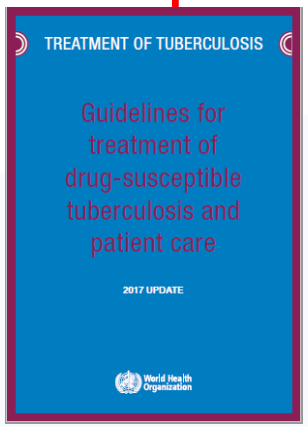
Лечение ТБ
Глобальная программа по борьбе с ТБ

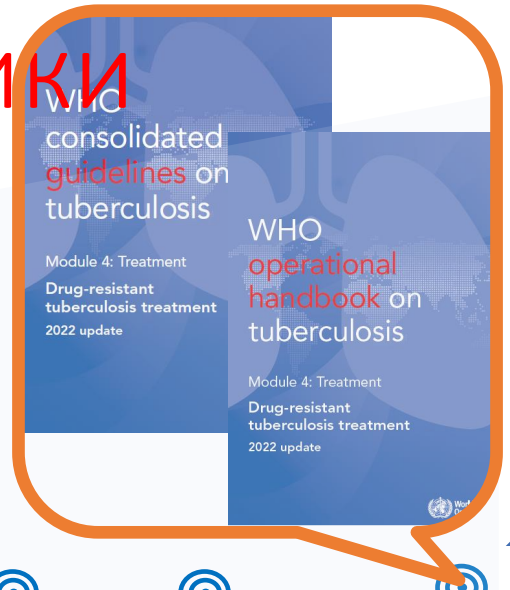
World Health Organization

Руководства и производные документы по лечению ТБ: Руководства и справочники

ЛЧ-ТБ

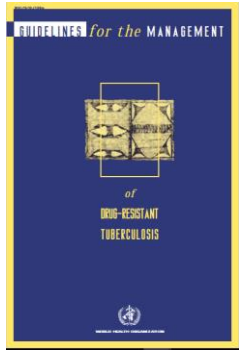


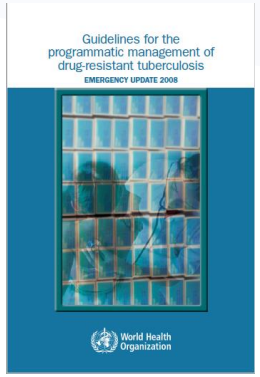




1997 | 2003 | 2008 | 2010 | 2011 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2022

ЛУ-ТБ



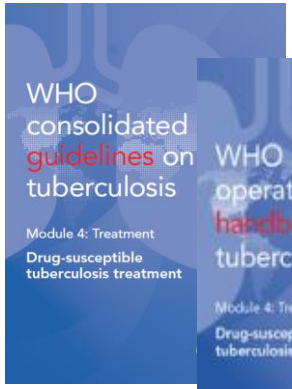


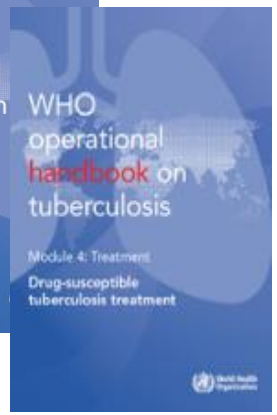
Новые разработки 2022 г.: Руководства и справочники

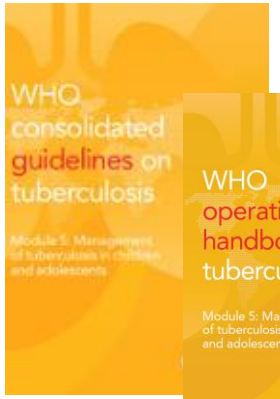
ЛЧ-ТБ

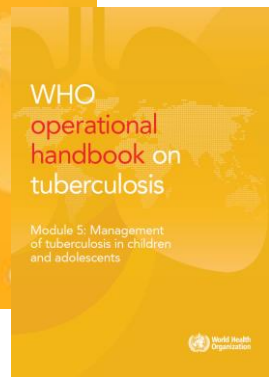
Руководства по ЛЧ-ТБ и справочник 2022 г.

- **4-месячный режим 2HPMZ/2HPM**
- **4-месячный режим 2HRZ(E)/2HR** для детей и подростков
- Объединение всех рекомендаций по ЛЧ-ТБ (2022 г.)



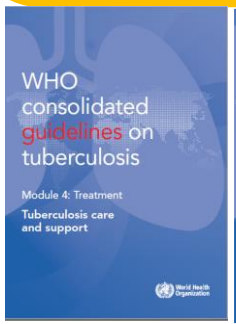


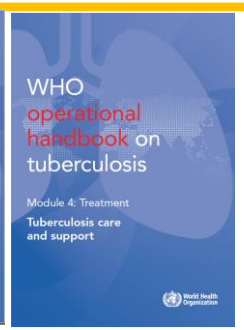




Противотуберкулезная помощь и поддержка

Руководства и справочник 2022 г.

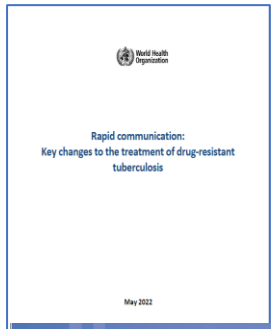


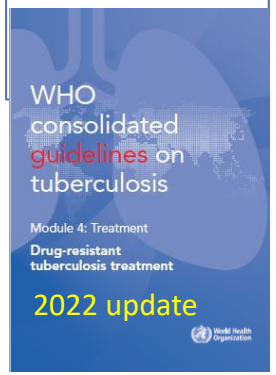


ЛУ-ТБ

Оперативное информирование, обновленная версия 2022 г.

- **6- месячный режим BPaLM, включающий bdq, Pa, Lzd (600 мг) и Mfx**, может использоваться в программных условиях вместо 9-месячных или более длительных (> 18 месяцев) режимов терапии у пациентов (в возрасте ≥15 лет) с МЛУ/РУ-ТБ
- **9- месячные безинъекционные, содержащие бедаквилин режимы*** предпочтительнее, чем более длительные (> 18 месяцев) режимы для взрослых и детей с МЛУ/РУ-ТБ
- Более длительный режим для пациентов с распространенными формами ЛУ-ТБ (например, ШЛУ-ТБ)





Данные рассмотрены Группой ВОЗ по разработке рекомендаций

Совещание ГРР в феврале-марте 2022 г.

Данные рассмотрены Группой ВОЗ по разработке рекомендаций
Совещание ГРР в феврале-марте 2022 г.

1. Исследование **TB PRACTECAL** (площадки: Узбекистан, Южная Африка, Беларусь)

- **Изучаемые режимы на этапе 1**
  - Группа 1: бедаквилин (B) + претоманид (Pa) + линезолид (Lzd) + моксифлоксацин (Mfx) в течение 24 недель (BPaLM)
  - Группа 2: бедаквилин + претоманид + линезолид + клофазимин в течение 24 недель (BPaLC)
  - Группа 3: бедаквилин + претоманид + линезолид в течение 24 недель (BPaL)

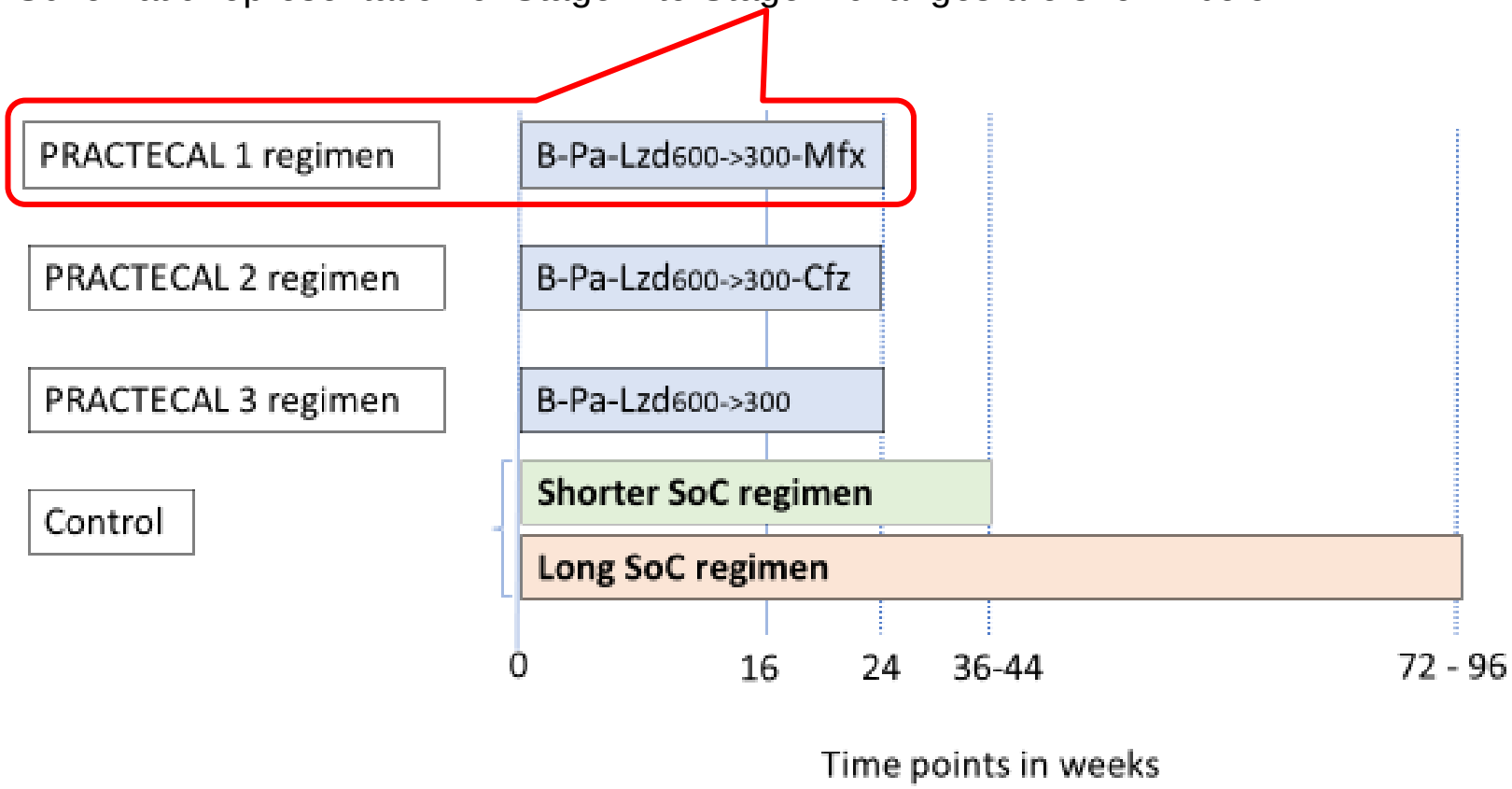
- **Изучаемые режимы на этапе 2** (отобранные после этапа 1)
  - Группа 1: бедаквилин (B) + претоманид (Pa) + линезолид (Lzd) + моксифлоксацин (Mfx) в течение 24 недель (**BPaLM**)

- **Сравнение со стандартом медицинской помощи**
  - Утвержденный на местном уровне стандарт медицинской помощи, который максимально соответствует рекомендациям ВОЗ по лечению РУ/МЛУ-ТБ (9-месячный и 18-месячный режимы в зависимости от локализации)

Данные рассмотрены Группой ВОЗ по разработке рекомендаций
Совещание ГРР в феврале-марте 2022 г.

Схематичное представление режимов ТВ PRACTECAL

Schematic representation of Stage 1 to Stage 2 changes are shown below:



Данные рассмотрены Группой ВОЗ по разработке рекомендаций
Совещание ГРР в феврале-марте 2022 г.

2. Исследование ZENIX
(исследовательские площадки: Грузия, Молдова, Россия и ЮАР)

Режим **BPaL** с различными дозами и продолжительностью приема линезолида

- Бедаквилин и претоманид в стандартных дозах
- Одна из следующих пероральных ежедневных доз линезолида:
  1) 1200 мг 26 недель (первичный анализ)
  2) 1200 мг 9 недель
  3) 600 мг 26 недель
  4) 600 мг 9 недель

  В исследование не включен для сравнения режим стандарта медицинской помощи.

Данные рассмотрены Группой ВОЗ по разработке рекомендаций

Совещание ГРР в феврале-марте 2022 г.

3. ЮАР - режим 2019 г.

- Программные данные
- 9-месячный курс лечения линезолидом
  - 4-6-месячная интенсивная фаза : **Lzd(2m)-Bdq(6m)-Lfx-Cfz-Hh-Z-E**
  - 4-6-месячная поддерживающая фаза: **Lfx-Cfz-Z-E**

- Режимы для сравнения:
  - 9-месячный курс, содержащий Eto: **Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Eto-Cfz-Hh-Z-E**
  - Более длительные режимы, рекомендованные ВОЗ

Данные рассмотрены Группой ВОЗ по разработке рекомендаций
Совещание ГРР в феврале-марте 2022 г.

4. Широкая инициатива — данные из нескольких стран

- Предполагаемое использование в качестве режимов для сравнения там, где это возможно.
- Программные данные об использовании рекомендованного ВОЗ 9-месячного режима (данные о реализации программы в Южной Африке).
- Программные данные о рекомендуемых ВОЗ более длительных режимах лечения (данные страновых программ в Беларуси, Грузии, Индии, Республике Молдова, Мозамбике, Папуа-Новой Гвинее, Российской Федерации и Сомали).
- Данные полевых исследований организации «Врачи без границ» (MSF), проведенных в нескольких странах; когорты участников проекта EndTB, предоставленные MSF и Partners in Health.

Обновленное издание Руководства по борьбе с туберкулезом 2022 г.

Раздел 1. **6-месячный режим лечения бедаквилином, претоманидом, линезолидом и моксифлоксацином (BPaLM) для лечения МЛУ/РУ-ТБ (новый)**

Раздел 2. **9-месячный безинъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ (новый)**

Раздел 3: **Более длительные режимы лечения МЛУ / РУ-ТБ**

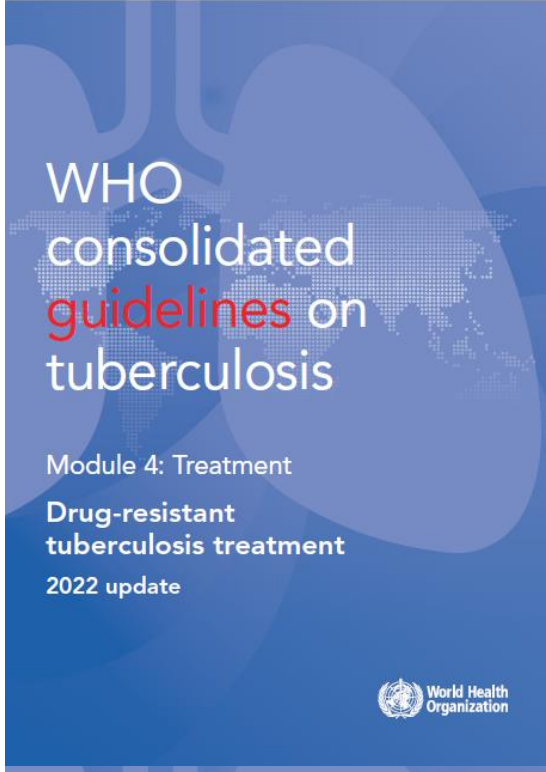
Раздел 4: **Режим лечения туберкулеза, чувствительного к рифампицину и резистентного к изониазиду**

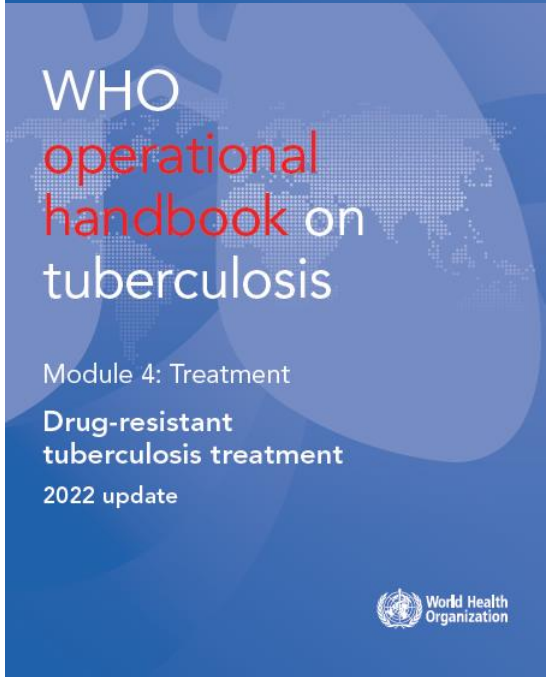
Раздел 5. **Мониторинг ответных реакций пациентов на лечение МЛУ/РУ-ТБ с проведением культуральных исследований**

Раздел 6. **Начало антиретровирусной терапии у пациентов, получающих лечения МЛУ / РУ-ТБ**

Раздел 7. **Хирургическое лечение больных МЛУ / РУ-ТБ**

Параллельно проводилось обновление справочного пособия по ЛУ-ТБ





Руководство по лекарственно-устойчивому туберкулезу 2022 г. – основные рекомендации

1. 6-месячный режим с применением бедаквилина, претоманида, линезолида и моксифлоксацина (BPaLM) для лечения МЛУ/РУ-ТБ

Ключевые рекомендации по ЛУ-ТБ на 2022 г. – 6-месячный режим BPaLM

Вопросы PICO и решения ГРР

#	PICO	Population	Intervention	Comparator [data source]	Sub-PICO	Recommendation
3	Should BPaL regimens with lower linezolid exposure (dose or duration) be used instead of the original BPaL regimen in patients who are eligible for BPaL regimen?	MDR/RR-TB or pre-XDR-TB	BPaL (1200 mg – 9 weeks)	BPaL 1200–26 [ZeNix][a]	3.2	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg – 26 weeks)		3.3	Conditional for the intervention
			BPaL (600 mg – 9 weeks)		3.4	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg then 300 mg)		3.5	No recommendation because the panel felt that comparison of data from different trials was less reliable and indirect
4	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid be used in patients with pulmonary pre-XDR-TB (MDR/RR-TB with fluoroquinolone resistance)?	Pre-XDR-TB	BPaL (600 mg – 26 weeks) (FQ-res only)	Longer regimens [IPD][b]	4.1	Conditional for the intervention
5	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid be used in patients with pulmonary MDR/RR-TB and without fluoroquinolone resistance?	MDR/RR-TB	BPaL (600 mg – 26 weeks) (FQ-res and FQ-susc)	9-month (Eto)	5.1	Conditional for the intervention
				Longer regimens [IPD][b]	5.2	Conditional for the intervention
				9-month (Lzd)	5.3	Conditional for the intervention
6	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid with or without addition of moxifloxacin (BPaLM) or clofazimine be used in patients with pulmonary MDR/RR-TB (with or without fluoroquinolone resistance)?	MDR/RR-TB or pre-XDR-TB	BPaLM	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.1	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL][c]	6.2	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaLC [TB-PRACTECAL][c]	6.3	Conditional for the intervention
			BPaLC	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.4	Conditional for the intervention
			BPaLC	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL][c]	6.5	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg then 300 mg)	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.6	Conditional for the intervention

Оценка PICO 3 позволила принять решение в отношении оптимальной дозировки и продолжительности приема линезолида в рамках схемы BPaLM/BPaL и сузила последующие сравнения со схемой вмешательства с этой конкретной дозой и продолжительностью приема линезолида – BPaL (600 мг – 26 недель).

Ключевые рекомендации по ЛУ-ТБ на 2022 г. – 6-месячный режим BPaLM

Вопросы PICO и решения ГРР

#	PICO	Population	Intervention	Comparator [data source]	Sub-PICO	Recommendation
3	Should BPaL regimens with lower linezolid exposure (dose or duration) be used instead of the original BPaL regimen in patients who are eligible for BPaL regimen?	MDR/RR-TB or pre-XDR-TB	BPaL (1200 mg – 9 weeks)	BPaL 1200–26 [ZeNix][a]	3.2	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg – 26 weeks)		3.3	Conditional for the intervention
			BPaL (600 mg – 9 weeks)		3.4	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg then 300 mg)		3.5	No recommendation because the panel felt that comparison of data from different trials was less reliable and indirect
4	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid be used in patients with pulmonary pre-XDR-TB (MDR/RR-TB with fluoroquinolone resistance)?	Pre-XDR-TB	BPaL (600 mg – 26 weeks) (FQ-res only)	Longer regimens [IPD][b]	4.1	Conditional for the intervention
5	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid be used in patients with pulmonary MDR/RR-TB and without fluoroquinolone resistance?	MDR/RR-TB	BPaL (600 mg – 26 weeks) (FQ-res and FQ-susc)	9-month (Eto)	5.1	Conditional for the intervention
				Longer regimens [IPD][b]	5.2	Conditional for the intervention
				9-month (Lzd)	5.3	Conditional for the intervention
6	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid with or without addition of moxifloxacin (BPaLM) or clofazimine be used in patients with pulmonary MDR/RR-TB (with or without fluoroquinolone resistance)?	MDR/RR-TB or pre-XDR-TB	BPaLM	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.1	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL][c]	6.2	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaLC [TB-PRACTECAL][c]	6.3	Conditional for the intervention
			BPaLC	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.4	Conditional for the intervention
			BPaLC	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL][c]	6.5	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg then 300 mg)	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.6	Conditional for the intervention

Результатом оценки PICO 4 стала условная рекомендация по использованию режима BPaL (600 мг – 26 недель) по сравнению с рекомендованными в настоящее время более длительными режимами лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и дополнительной устойчивостью к фторхинолонам.

Ключевые рекомендации по ЛУ-ТБ на 2022 г. – 6-месячный режим BPaLM

Вопросы PICO и решения ГРР

#	PICO	Population	Intervention	Comparator [data source]	Sub-PICO	Recommendation
3	Should BPaL regimens with lower linezolid exposure (dose or duration) be used instead of the original BPaL regimen in patients who are eligible for BPaL regimen?	MDR/RR-TB or pre-XDR-TB	BPaL (1200 mg – 9 weeks)	BPaL 1200–26 [ZeNix][a]	3.2	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg – 26 weeks)		3.3	Conditional for the intervention
			BPaL (600 mg – 9 weeks)		3.4	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg then 300 mg)		3.5	No recommendation because the panel felt that comparison of data from different trials was less reliable and indirect
4	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid be used in patients with pulmonary pre-XDR-TB (MDR/RR-TB with fluoroquinolone resistance)?	Pre-XDR-TB	BPaL (600 mg – 26 weeks) (FQ-res only)	Longer regimens [IPD][b]	4.1	Conditional for the intervention
5	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid be used in patients with pulmonary MDR/RR-TB and without fluoroquinolone resistance?	MDR/RR-TB	BPaL (600 mg – 26 weeks) (FQ-res and FQ-susc)	9-month (Eto)	5.1	Conditional for the intervention
				Longer regimens [IPD][b]	5.2	Conditional for the intervention
				9-month (Lzd)	5.3	Conditional for the intervention
6	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid with or without addition of moxifloxacin (BPaLM) or clofazimine be used in patients with pulmonary MDR/RR-TB (with or without fluoroquinolone resistance)?	MDR/RR-TB or pre-XDR-TB	BPaLM	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.1	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL][c]	6.2	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaLC [TB-PRACTECAL][c]	6.3	Conditional for the intervention
			BPaLC	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.4	Conditional for the intervention
			BPaLC	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL][c]	6.5	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg then 300 mg)	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.6	Conditional for the intervention

Три оценки, проведенные в рамках PICO 5, привели к разработке условных рекомендаций в отношении режима BPaL (600 мг — 26 недель) по сравнению с рекомендуемым в настоящее время 9-месячным режимом с этионамидом (sub-PICO 5.1), более длительными режимами (sub-PICO 5.2) и с новым 9-месячным режимом, при которой этионамид заменяется 2-месячным курсом лечения линезолидом (суб-PICO 5.3) у пациентов с легочным МЛУ/РУ-ТБ без устойчивости к фторхинолонам.

Ключевые рекомендации по ЛУ-ТБ на 2022 г. – 6-месячный режим BPaLM

Вопросы PICO и решения ГРР

#	PICO	Population	Intervention	Comparator [data source]	Sub-PICO	Recommendation
3	Should BPaL regimens with lower linezolid exposure (dose or duration) be used instead of the original BPaL regimen in patients who are eligible for BPaL regimen?	MDR/RR-TB or pre-XDR-TB	BPaL (1200 mg – 9 weeks)	BPaL 1200–26 [ZeNix][a]	3.2	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg – 26 weeks)		3.3	Conditional for the intervention
			BPaL (600 mg – 9 weeks)		3.4	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg then 300 mg)		3.5	No recommendation because the panel felt that comparison of data from different trials was less reliable and indirect
4	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid be used in patients with pulmonary pre-XDR-TB (MDR/RR-TB with fluoroquinolone resistance)?	Pre-XDR-TB	BPaL (600 mg – 26 weeks) (FQ-res only)	Longer regimens [IPD][b]	4.1	Conditional for the intervention
5	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid be used in patients with pulmonary MDR/RR-TB and without fluoroquinolone resistance?	MDR/RR-TB	BPaL (600 mg – 26 weeks) (FQ-res and FQ-susc)	9-month (Eto)	5.1	Conditional for the intervention
				Longer regimens [IPD][b]	5.2	Conditional for the intervention
				9-month (Lzd)	5.3	Conditional for the intervention
6	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid with or without addition of moxifloxacin (BPaLM) or clofazimine be used in patients with pulmonary MDR/RR-TB (with or without fluoroquinolone resistance)?	MDR/RR-TB or pre-XDR-TB	BPaLM	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.1	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL][c]	6.2	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaLC [TB-PRACTECAL][c]	6.3	Conditional for the intervention
			BPaLC	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.4	Conditional for the intervention
			BPaLC	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL][c]	6.5	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg then 300 mg)	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL][c]	6.6	Conditional for the intervention

Оценка суб-PICO 6.1 привела к разработке условной рекомендации по использованию режима BPaLM из исследования TB-PRACTECAL в сопоставлении с режимом сравнения; группа стандартов лечения в этом исследовании соответствует рекомендациям ВОЗ по 9-месячным или более длительным режимам терапии, в зависимости от исследовательской площадки.

Оценки суб-PICO 6.4 и 6.6 привели к появлению условных рекомендаций в отношении режимов BPaLC и BPaL по сравнению с стандартом лечения в исследовании TB-PRACTECAL; таким образом, все три режима продолжительностью 6 месяцев на основе BPaL были оценены как более предпочтительные, чем группа режимов стандарта лечения в этом испытании.

Оценки суб-PICO 6.3 и 6.5 привели к появлению условных рекомендаций в отношении режимов BPaLM и BPaL по сравнению с BPaLC; на основании этих оценок ГРР пришла к выводу, что BPaLC не следует рекомендовать в качестве режима химиотерапии.

Оценка sub-PICO 6.2 привела к появлению условных рекомендаций по BPaLM вместо BPaL и отметила режим BPaLM в качестве предпочтительного режима в условиях, описанных в рекомендации и примечаниях. По сравнению с BPaL, режим BPaLM приводил к более высоким показателям успешного лечения , меньшему количеству случаев безуспешного лечения или рецидивов, а также меньшему количеству случаев возникающей лекарственной устойчивости, демонстрируя при этом небольшую разницу в нежелательных явлениях.

Ключевые рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ

1. 6-месячный режим с применением бедаквилина, претоманида, линезолида и моксифлоксацина (BPaLM) для лечения МЛУ/РУ-ТБ

1.1 Рекомендация

ВОЗ предлагает использовать 6-месячный режим лечения, состоящий из бедаквилина, претоманида, линезолида (600 мг) и моксифлоксацина (BPaLM), а не 9-месячный или более длительный (18-месячный) режим у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.
(Условная рекомендация, очень низкий уровень достоверности фактических данных)

Примечания

1. Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к фторхинолонам у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ настоятельно рекомендуется и, хотя оно не должно задерживать начало BPaLM, результаты теста позволят принимать решение о сохранении моксифлоксацина в лекарственной схеме или о его исключении из режима лечения ; в случае документально подтвержденной резистентности к фторхинолонам будет начата или продолжена терапия по режиму BPaL без моксифлоксацина.
2. Эта рекомендация относится к :

a. Людям с МЛУ/РУ-ТБ или с МЛУ/РУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам (пред-ШЛУ-ТБ).
b. Людям с подтвержденным ТБ легких и всеми формами внелегочного ТБ, за исключением ТБ с поражением ЦНС, костно-суставного и диссеминированного (милиарного) ТБ.
c. Взрослым и подросткам в возрасте 14 лет и старше.
d. Всем людям, независимо от их ВИЧ-статуса.
e. Пациентам, ранее принимавшим бедаквилин, линезолид, претоманид или деламанид в течение менее 1 месяца. При продолжительности приема этих препаратов более 1 месяца пациенты могут по-прежнему получать эти схемы, если исключена резистентность к лекарственным средствам, входящим в их состав.

3. Эта рекомендация не относится к беременным и кормящим женщинам из-за наличия лишь ограниченных данных о безопасности претоманида.

4. Рекомендуемая доза линезолида составляет 600 мг один раз в день как для режима BPaLM, так и для режима BPaL.

Ключевые рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ – 6-месячный режим BPaLM

Отбор пациентов

High-level summary of main inclusion and exclusion criteria: TB-PRACTECAL and ZeNix trials

	TB-PRACTECAL	ZeNix *(22)*
Inclusion	• Aged 15 years and older • Confirmed TB and RR-TB • Regardless of HIV status	• Aged 14 years and older • Confirmed MDR/RR-TB or pre-XDR-TB • Regardless of HIV status
Exclusion	• Known resistance to Bdq, P, Dlm or Lzd • More than 1 month prior use of Bdq, P, Dlm or Lzd • Pregnant or breastfeeding • Liver enzymes 3 times the upper limit of normal • QTcF >450 ms and other risk factors for QT prolongation (excluding age and gender) or other risk factors for tdp • History of cardiac disease, syncopal episodes, significant symptomatic or asymptomatic arrhythmias (with the exception of sinus arrhythmia) • Moribund • Taking any medications contraindicated with the medicines in the trial • Any baseline laboratory value consistent with Grade 4 toxicity • TB meningoencephalitis, brain abscesses, osteomyelitis or arthritis	• Documented resistance to Bdq, P, Dlm or Lzd • More than 2 weeks of Bdq, Dlm or Lzd • Pregnant • Liver enzymes 3 times the upper limit of normal • BMI <17 • QTcF interval on ECG >500 msec, history of congenital QT prolongation, history of tdp, bradyarrhythmia • Karnofsky score <60 • Peripheral neuropathy of Grade 3–4 • Not expected to survive for more than 6 months • Uncontrolled diabetes or cardiomyopathy, extrapulmonary TB requiring extended treatment, cancer that could affect survival • Abuse of alcohol or illegal drugs • CD4+ count <100 • Use of zidovudine, stavudine or didanosine, use of MAO Inhibitors

6-месячный режим BPaLM/BPaL можно использовать у:

- людей с МЛУ/РУ-ТБ или с МЛУ/РУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам (пред-ШЛУ-ТБ);
- людей с подтвержденным ТБ легких и всеми формами внелегочного ТБ, кроме ТБ с поражением ЦНС, костно-суставного или диссеминированного (милиарного) ТБ;
- людей в возрасте 14 лет и старше;
- людей независимо от ВИЧ-статуса;
- людей, которые получали бедаквилин, линезолид, претоманид или деламанид продолжительностью менее 1 месяца. При продолжительности лечения этими препаратами более 1 месяца пациенты могут по-прежнему получать этот режим, если исключена резистентность к входим в его состав лекарственным средствам.

Не рекомендуется во время беременности вследствие наличия ограниченных данных о безопасности претоманида.

Ключевые рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ – 6-месячный режим BPaLM

Рекомендации для отдельных подгрупп

ЛЖВ	Применять с учетом возможного лекарственного взаимодействия
Дети	Применение ограничено до 14 лет и старше из-за отсутствия фактических данных об использовании схемы и претоманида.
Беременные и кормящие грудью женщины	**Применение ограничено из-за отсутствия фактических данных**
ВЛТБ	Применим при всех формах внелегочного ТБ, кроме ТБ с поражением ЦНС, костно-суставного ТБ и диссеминированного (милиарного) ТБ

Ключевые рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ – 6-месячный режим BPaLM

Аспекты внедрения

Потребности в ТЛЧ	Подтверждение РУ-ТБ Желательное проведение ТЛЧ к фторхинолонам
Оценка ТБ заболевания	В исследования Nix-TB, ZeNix и TB-PRACTECAL были включены пациенты с ТБ легких и рентгенологическими признаками двустороннего процесса или рентгенологическими признаками наличия полостей распада.
Состав схемы и дозировка лекарственных средств	Bedaquiline (100 mg tablet): 400 mg once daily for 2 weeks, then 200 mg 3 times per week afterwards OR 200 mg daily for 8 weeks, then 100 mg daily Pretomanid (200 mg tablet): 200 mg once daily Linezolid (600 mg tablet): 600 mg once daily Moxifloxacin (400 mg tablet): 400 mg once daily
Продолжительность применения режима	BPaLM - 6 месяцев (26 недель) В случае подтвержденной резистентности моксифлоксацин можно отменить – BPaL Продолжительность терапии для пациентов на режиме BPaL может быть увеличена до 9 месяцев (39 недель).

Ключевые рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ – 6-месячный режим BPaLM

Аспекты внедрения

Модификация лечения	• Если требуется окончательное прекращение приема бедаквилина или претоманида, то следует прекратить применение всего режима BPaLM/BPaL; • если прием линезолида окончательно прекращается в течение первых 9 последовательных недель лечения, то следует отменить весь режим; • если линезолид отменяется на более поздних неделях применения режима, при том что общая оставшаяся продолжительность режима не превышает 8 недель, режим можно считать завершенным с оставшимися препаратами в его составе; • если прекращается прием одного моксифлоксацина, применение режима может быть продолжено как режима BPaL. Об изменении режима можно подумать, когда происходит прерывание приема всех препаратов в схеме на срок более 2 недель последовательного лечения; или происходит прекращение приема всех препаратов в схеме на срок более 4 недель в совокупности при непоследовательном лечении.
Мониторинг	Микроскопия мазка мокроты и культуральные исследования. Те же определения результатов лечения. Применяется система аМБЛ.

Основные рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ

2. 9-месячный безинъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ

Документ «Оперативное информирование» о лечении ЛУ-ТБ, опубликованный в 2022 г. – 9-месячный безинъекционный режим лечения

Вопросы PICO и решения ГРР

#	PICO	Population	Intervention	Comparator [data source]	Comparison#	Decision
2–2019	In MDR/RR-TB patients, does an all-oral treatment regimen lasting 9–12 months and including bedaquiline safely improve outcomes when compared with other regimens conforming to WHO guidelines?	MDR/RR-TB	9-month regimen with ethionamide	9-month regimen with injectables; or longer regimens	1	Conditional for intervention
1–2022	Should a shorter all-oral regimen (less than 12 months) containing at least three Group A medicines be used in patients with MDR/RR-TB and fluoroquinolone resistance excluded?	MDR/RR-TB	9-month regimen with linezolid	9-month regimen with ethionamide	1.1	Conditional for either intervention or comparator
				Longer regimens	1.2	Conditional for either intervention or comparator

Основная оценка, которая определила общее решение, опиралась на ответы суб-PICO 1.1. Основанием для принятия решения послужил предыдущий обзор и рекомендации по использованию 9-месячного режима лечения этионамидом, согласованные на совещании ГРР в ноябре 2019 г. и отраженные в рекомендациях, опубликованных в обновленном руководстве по лечению ЛУ-ТБ 2020 г.

Документ «Оперативное информирование» о лечении ЛУ-ТБ, опубликованный в 2022 г. – 9-месячный безинъекционный режим лечения

Вопросы PICO и решения ГРР

#	PICO	Population	Intervention	Comparator [data source]	Comparison#	Decision
2-2019	In MDR/RR-TB patients, does an all-oral treatment regimen lasting 9–12 months and including bedaquiline safely improve outcomes when compared with other regimens conforming to WHO guidelines?	MDR/RR-TB	9-month regimen with ethionamide	9-month regimen with injectables; or longer regimens	1	Conditional for intervention
1-2022	Should a shorter all-oral regimen (less than 12 months) containing at least three Group A medicines be used in patients with MDR/RR-TB and fluoroquinolone resistance excluded?	MDR/RR-TB	9-month regimen with linezolid	9-month regimen with ethionamide	1.1	Conditional for either intervention or comparator
				Longer regimens	1.2	Conditional for either intervention or comparator

Группа пришла к выводу о том, что в этой популяции баланс желательных и нежелательных последствий не в пользу 9-месячного режима с линезолидом или 9-месячного режима с этионамидом.

В целом эксперты пришли к выводу о том, что можно использовать любой режим, и что гибкость применения линезолида или этионамида помогает оптимизировать лечение пациентов.

Документ «Оперативное информирование» о лечении ЛУ-ТБ, опубликованный в 2022 г. – 9-месячный безинъекционный режим лечения

Вопросы PICO и решения ГРР

#	PICO	Population	Intervention	Comparator [data source]	Comparison#	Decision
2-2019	In MDR/RR-TB patients, does an all-oral treatment regimen lasting 9–12 months and including bedaquiline safely improve outcomes when compared with other regimens conforming to WHO guidelines?	MDR/RR-TB	9-month regimen with ethionamide	9-month regimen with injectables; or longer regimens	1	Conditional for intervention
1-2022	Should a shorter all-oral regimen (less than 12 months) containing at least three Group A medicines be used in patients with MDR/RR-TB and fluoroquinolone resistance excluded?	MDR/RR-TB	9-month regimen with linezolid	9-month regimen with ethionamide	1.1	Conditional for either intervention or comparator
				Longer regimens	1.2	Conditional for either intervention or comparator

Группа пришла к выводу о том, что, хотя баланс эффектов не в пользу того или иного варианта или режима сравнения, ряд других критериев таблицы, соотносящих фактические данные и решения (например, в отношении ресурсов, приемлемости, социальной справедливости и осуществимости), благоприятствовали 9-месячному режиму.

Основные рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ

2. 9-месячный безинъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ

2.1 Рекомендация

ВОЗ предлагает использовать 9-месячный безинъекционный режим, а не более длительный (18-месячный) режим у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, у которых исключена устойчивость к фторхинолонам. (Условная рекомендация, очень низкая достоверность фактических данных)

Примечания

1. 9-месячный безинъекционный режим состоит из бедаквилина (применяется в течение 6 месяцев) в сочетании с левофлоксацином / моксифлоксацином, этионамидом, этамбутолом, изониазидом (высокие дозы), пиразинамидом и клофазимином (в течение 4 месяцев с возможностью продления до 6 месяцев, если у пациента сохраняется положительный мазок мокроты к концу 4 месяцев терапии), с последующим лечением левофлоксацином / моксифлоксацином, клофазимином, этамбутолом и пиразинамидом (в течение 5 месяцев). Этионамид можно заменить на 2 месяца лечения линезолидом (600 мг в день).

2. У беременных можно использовать 9-месячный режим с линезолидом вместо этионамида, в отличие от режима с этионамидом.

3. Эта рекомендация применяется к:

а. пациентам с МЛУ/РУ-ТБ и без устойчивости к фторхинолонам.

б. пациентам без распространенного туберкулезного процесса и без тяжелого внелегочного туберкулеза.

в. пациентам, получавшим бедаквилин, фторхинолоны, этионамид, линезолид и клофазимин менее 1 месяца; при продолжительности лечения более 1 месяца эти пациенты могут по-прежнему получать этот режим, если исключена резистентность к используемым лекарственным средствам;

д. всем людям независимо от их ВИЧ-статуса;

е. детям (и пациентам других возрастных групп), у которых нет бактериологического подтверждения ТБ или моделей резистентности с высокая вероятностью МЛУ/РУ-ТБ (на основании клинических признаков и симптомов ТБ в сочетании с наличием в анамнезе контактов с людьми, имеющими подтвержденный диагноз МЛУ/РУ-ТБ).

Основные рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ

2. 9-месячный безинъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ

Отбор пациентов

9-месячный режим можно использовать у:

- ✓пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и без устойчивости к фторхинолонам.
- ✓пациентов без распространенного туберкулезного процесса и без тяжелого внелегочного туберкулеза.
- ✓пациентов, получавших бедаквилин, фторхинолоны, этионамид, линезолид и клофазимин менее 1 месяца; при продолжительности лечения более 1 месяца эти пациенты могут по-прежнему получать этот режим, если исключена резистентность к используемым лекарственным средствам;
- ✓всех людей независимо от их ВИЧ-статуса;
- ✓детей (и пациентов других возрастных групп), у которых нет бактериологического подтверждения ТБ или моделей резистентности с высокая вероятностью МЛУ/РУ-ТБ (на основании клинических признаков и симптомов ТБ в сочетании с наличием в анамнезе контактов с людьми, имеющими подтвержденный диагноз МЛУ/РУ-ТБ).

- 9-месячный режим с линезолидом можно использовать у беременных женщин вместо этионамида, в отличие от режима с этионамидом.
- **НОВАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ.** У детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте до 6 лет можно использовать безъинкционный режим лечения, содержащий **бедаквилин.**

Основные рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ

2. 9-месячный безинъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ

Рекомендации для отдельных подгрупп

ЛЖВ	Применять с учетом возможного лекарственного взаимодействия
Дети	Применимо для использования путем экстраполяции на все возрастные группы. Бедаквилин рекомендуется для использования в любом возрасте.
Беременные и кормящие грудью женщины	Этионамид обычно противопоказан при беременности. Имеется некоторый опыт применения линезолида при беременности. Поэтому рекомендуется использовать режим с линезолидом вместо этионамида.
ВЛТБ	Применим для использования, за исключением тяжелых форм ВЛТБ, таких как, например, туберкулезный менингит и диссеминированные формы туберкулеза.

Основные рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ

2. 9-месячный безинъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ

Аспекты внедрения

Необходимость ТЛЧ	Подтверждение РУ-ТБ Подтверждение чувствительности к фторхинолонам В идеале - генотипическое тестирование на мутации inhA и katG
Оценка ТБ заболевания	Гемоглобин сыворотки (если планируется применение схемы с Lzd) Исключить тяжелый ВЛТБ и распространенный ТБ процесс.
Состав схемы	<u>Вариация этионамида:</u> 4–6 $Bdq_{(6\ м)}$-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E Интенсивная фаза: 4–6 $Bdq_{(6\ м)}$-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto Поддерживающая фаза: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E <u>Вариация линезолида:</u> 4–6 $Bdq_{(6\ м)}$-Lzd(2 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E Интенсивная фаза: 4–6 $Bdq_{(6\ м)}$-$Lzd_{(2\ м)}$-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh Поддерживающая фаза: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E Можно использовать Lfx или Mfx. Можно использовать Eto или Pto.
Продолжительность режима и дозировка препаратов	9-11 месяцев (первоначальное решение о продлении фазы принимается на 4-м месяце) Ежедневно/7 раз в неделю для большинства лекарственных средств
Модификация лечения	Bdq – 6 месяцев, возможно продление до 9 месяцев
Мониторинг	Микроскопия мазка мокроты и культуральные исследования Те же определения результатов лечения Применяется система аМБЛ

Руководство по лечению ЛУ-ТБ 2022 г. – основные рекомендации

3. 18-месячный безинъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ

Основные рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ

3. 18-месячный безинъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ

3.1 Рекомендация

У пациентов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), получающих более длительные режимы лечения, в лекарственную схему следует включить все три препарата группы А и по крайней мере один препарат группы В, чтобы гарантировать начало лечения как минимум с четырех эффективных противотуберкулезных препаратов и включение не менее трех препаратов в оставшуюся часть лечения на случай, если будет прекращено применение бедаквилина. Если используются только один или два препарата группы А, в лекарственную схему следует включить оба препарата группы В.

Если схема не может быть составлена только из препаратов групп А и В, для ее завершения добавляются препараты группы С.

(Условная рекомендация, очень низкая достоверность фактических данных)

Основные рекомендации 2022 г. по лечению ЛУ-ТБ

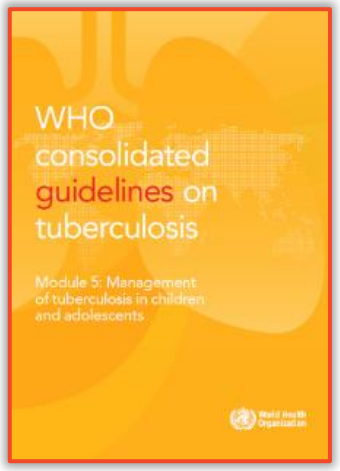
3. 18-месячный безинъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ

Группировка препаратов, рекомендованных для использования в более длительных режимах лечения МЛУ-ТБ

Groups and steps	Medicine	Abbreviation
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin *or* moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline[b,c]	Bdq
	Linezolid[d]	Lzd
Group B: Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine *or* terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid[e]	Dlm
	Pyrazinamide[f]	Z
	Imipenem–cilastatin *or* meropenem[g]	Ipm–Cln Mpm
	Amikacin (*or* streptomycin)[h]	Am (S)
	Ethionamide *or* prothionamide[i]	Eto Pto
	P-aminosalicylic acid[i]	PAS

НОВОЕ. У детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте до 6 лет можно использовать безинъекционный режим лечения, содержащий бедаквилин.

НОВОЕ. У детей с МЛУ/РУ-ТБ в возрасте до 3 лет деламанид можно использовать в составе более длительных режимов терапии.



Выбор режима лечения МЛУ/РУ-ТБ

Режим BPaLM/BPaL (МЛУ/РУ-ТБ и пред-ШЛУ-ТБ)

- У пациентов (в возрасте ≥14 лет) с МЛУ/РУ-ТБ, которые ранее не получали бедаквилин, претоманид и линезолид (определяется как воздействие лекарственного препарата продолжительностью >1 месяца).
- Этот режим можно использовать без моксифлоксацина (BPaL) в случае подтвержденной резистентности к фторхинолонам (у пациентов с пред-ШЛУ-ТБ).
- Настоятельно рекомендуется проведение ТЛЧ к фторхинолонам, однако ТЛЧ не должно задерживать начало лечения.
- Нельзя применять во время беременности
- Если ТЛЧ подтверждает чувствительность, можно использовать этот режим у тех, кто получал B, Pa или L более 1 месяца.
- Отсутствие туберкулезного менингита, костно-суставного или диссеминированного туберкулеза

9-месячные режимы лечения (МЛУ/РУ-ТБ)

- 2 месяца приема линезолида (600 мг) можно использовать в качестве альтернативы 4 месяцам этионамида.
- отсутствие предыдущего лечения препаратами второго ряда (включая бедаквилин),
- отсутствие резистентности к фторхинолонам и
- отсутствие распространенного туберкулезного процесса в легких или тяжелого внелегочного туберкулеза.
- быстрое ТЛЧ необходимо для исключения резистентности к фторхинолонам.
- можно использовать во всех возрастных группах
- схема с линезолидом может применяться у беременных женщин

Более длительные режимы (18 месяцев, индивидуальные, в основном при ШЛУ-ТБ)

- Режим терапии, применяемый в качестве крайней меры
- Пациенты, которые пролечились безуспешно или не соответствует критериям проведения лечения с применением двух укороченных режимов терапии
- Пациенты с ШЛУ-ТБ
- Индивидуально подобранное лечение на основе текущих рекомендаций

Выбор схемы лечения МЛУ/РУ-ТБ и факторы, которые необходимо учитывать на практике

Regimen	MDR/RR-TB fluoroquinolone susceptible	Pre-XDR-TB	XDR-TB	Extensive pulmonary TB	Extrapulmonary TB	Age <14 years
6-month BPaLM/BPaL	Yes (BPaLM)	Yes (BPaL)	No	Yes	Yes – except TB involving CNS, miliary TB and osteoarticular TB	No
9-month all-oral	Yes	No	No	No	Yes – except TB meningitis, miliary TB, osteoarticular TB and pericardial TB	Yes
Longer individualized 18-month	Yes[a]/No	Yes[a]/No	Yes	Yes	Yes	Yes
Additional factors to be considered if several regimens are possible	Drug intolerance or adverse events					
	Treatment history, previous exposure to regimen component drugs or likelihood of drug effectiveness					
	Patient or family preference					
	Access to and cost of regimen component drugs					

BPaL: bedaquiline, pretomanid and linezolid; BPaLM: bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin; CNS: central nervous system; MDR/RR-TB: multidrug- or rifampicin-resistant TB; TB: tuberculosis; XDR-TB: extensively drug-resistant TB.

[a] When 6-month BPaLM/BPaL and 9-month regimens could not be used.

В итоге:

- Новые и укороченные режимы лечения МЛУ/РУ-ТБ – это BPaLM / BPaL и 9-месячный режим.
- Более длительный режим продолжительностью 18-20 месяцев – индивидуальный режим «последнего средства».
- Продолжительность лечения МЛУ/РУ-ТБ может быть такой же, как и при лечении ЛЧ-ТБ.
- При выборе режима лечения МЛУ/РУ-ТБ следует учитывать результаты ТЛЧ, возраст и другие факторы.

Android -

https://play.google.com/store/apps/details?id=com.whotbksp

iOS -

https://apps.apple.com/us/app/who-tb-guide/id1569546750

https://extranet.who.int/tbknowledge

Consolidated Guidelines | Operational Handbooks | Training Catalogue | Quick Search | Recommendations | Log in

World Health Organization

WHO TB KNOWLEDGE SHARING PLATFORM

Access the modular WHO guidelines on tuberculosis, with corresponding handbooks and training materials.

Consolidated Guidelines

WHO guidelines provide the latest evidence-informed recommendations on TB prevention and care to help countries achieve the Sustainable Development Goals (SDGs) and the targets of the End TB Strategy.

Operational Handbooks

The WHO Operational Handbooks on tuberculosis provide users with practical "how to" guidance, with details essential for the proper implementation of the corresponding WHO guidance.

Training Catalogue

The WHO Training Catalogue consists of online eLearning training materials to help use corresponding WHO guidanc

Выражение признательности

- Экспертам, принимающим участие в работе группы по разработке рекомендаций и в глобальных консультативных совещаниях;
- НПТ, исследователям и партнерам, предоставившим данные для обновления рекомендаций ВОЗ;
- Fuad Mirzayev, Medea Gegia, Linh Nguyen, Samuel Schumacher, Zignol Matteo и другим коллегам из Глобальной программы по борьбе с туберкулезом, ВОЗ

Спасибо

Всемирная организация здравоохранения

20, Avenue Appia
1211 Geneva

Switzerland