

РУКОВОДСТВО АКТИВИСТА ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

TAG

Treatment Action Group

Июль 2020 года

Составитель: Линдсей МакКенна (Lindsay McKenna)

Рецензенты: Кристоф Перрин (Christophe Perrin), Диптенду Бхаттачарья (Diptendu Bhattacharya), Глория Керубо Мозес (Gloria Kerubo Moses), Дженнифер Фьюрин (Jennifer Furin), Химми Галарса Кастильо (Jimmy Galarza Castillo), Линетт Маботе (Lynette Mabote), Майк Фрик (Mike Frick), Оксана Рукшиняну (Oxana Rucsineanu), Сергей Кондратюк (Sergey Kondratyuk) и Вивиан Кокс (Vivian Cox).

I. ВВЕДЕНИЕ И ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В 2020 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила обновленные рекомендации, в которых определила новый международный стандарт лечения **лекарственно-резистентного туберкулеза (ЛР-ТБ)**.¹ Обновленные рекомендации свидетельствуют о целесообразности использования стандартизованных коротких режимов терапии и дальнейшего ухода от использования **парентеральных препаратов** (см. рамку ниже), которые ранее расценивались в качестве основы терапии резистентного ТБ.

ВОЗ впервые выпустила рекомендации, обосновывающие использование стандартизованного короткого режима терапии резистентного ТБ в 2016 году.² На протяжении нескольких лет и в ответ на появившиеся данные ВОЗ модифицировала состав стандартизованного короткого режима терапии и рекомендует в **программных условиях**, заменить парентеральный препарат на бедаквилин.¹ В последнем выпуске своих рекомендаций ВОЗ также подтверждает целесообразность использования другого короткого режима терапии на основе бедаквилина в условиях **операционных исследований** (т. е. нового **режима Nix-ТВ** и модификации стандартизованного короткого режима).³

Согласно новому международному стандарту терапии, короткий режим является более эффективным и менее токсичным. Также привлекается внимание к популяциям, в которых высока частота резистентного ТБ, характеризующихся низким доступом к наилучшей терапии, что приводит к удлинению периода болезни и времени отсутствия на работе, что, в свою очередь, снижает доход и повышает финансовую нестабильность, а также способствует развитию и передаче лекарственной резистентности и риску необратимой инвалидизации и смерти.

Данное руководство разработано с целью популяризации последних рекомендаций ВОЗ; расширения представлений о доказательствах использования всех рекомендуемых ВОЗ режимов терапии; идентификации барьеров на пути достижения доступности; а также привлечения внимания к обязанности правительств и других органов обеспечить всем представителям и популяциям с резистентным ТБ возможность извлечения пользы от научного прогресса. В данном руководстве обсуждаются действия, которые могут использоваться для обеспечения равного доступа к новому международному стандарту терапии резистентного ТБ.

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕРМИНЫ

ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ включает формы ТБ, резистентные к ключевым препаратам (см. раздел II);

ПРОГРАММНЫЕ УСЛОВИЯ представляют собой рутинные условия, в которых действует национальная программа по борьбе с ТБ и производится лечение ТБ;

УСЛОВИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ требуют более тщательного мониторинга терапии ТБ в рамках национальных программ по борьбе с ТБ, нежели программные условия, и обеспечивают получение дополнительных данных о безопасности и эффективности препаратов и/или дополнительных режимов терапии, которые в настоящее время не внедрены широко в клиническую практику и поэтому требуют дополнительных исследований.

РЕЖИМ NIX-ТВ (также именуется ВPaL) представляет собой режим на основе бедаквилина, претоманида и линезолида длительностью 6–9 месяцев, рекомендуемый ВОЗ для использования в очень специфических условиях (см. раздел III).



Парентеральные препараты (амикацин, канамицин, капреомицин и стрептомицин), большинство из которых относятся к классу аминогликозидов, ранее использовались в качестве основных компонентов терапии резистентного ТБ. Эти препараты вводятся парентерально, ежедневно, характеризуются высокой токсичностью, которая может приводить к перманентной нетрудоспособности, в том числе потере слуха, а канамицин и капреомицин ассоциируются с повышением риска отсутствия эффекта терапии и смерти. Другими препаратами, используемыми при лечении резистентного ТБ, являются карбапенемы, они также вводятся парентерально, но не используются рутинно и поэтому рассматриваются в качестве отдельной категории средств.

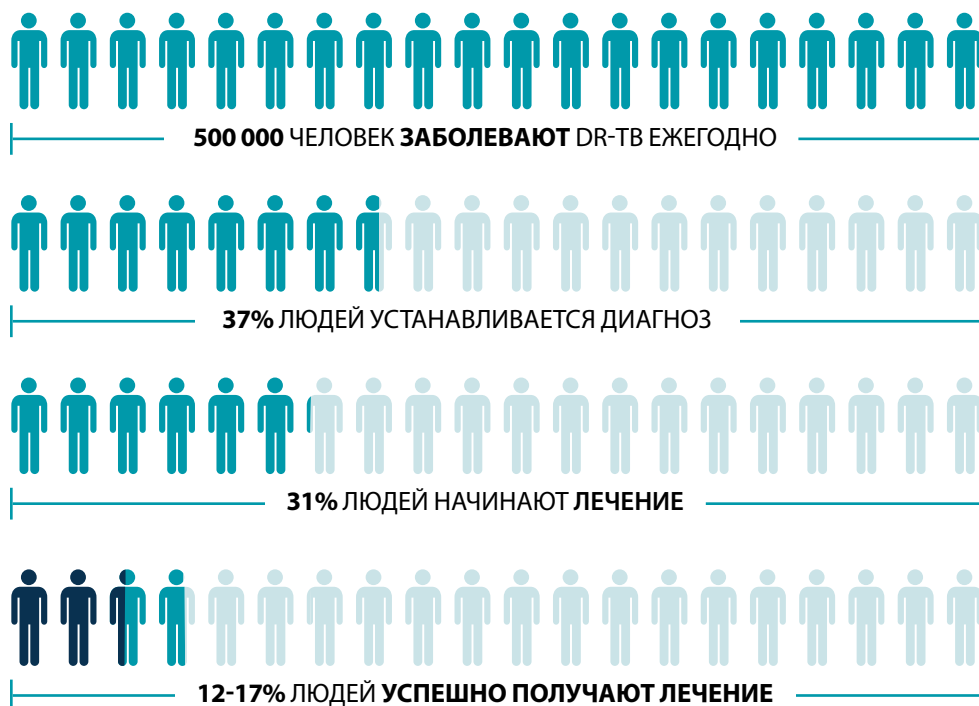
i. Курс терапии клофазимином, левофлоксацином (или моксифлоксацином), этамбутолом и пипразинамидом длительностью 9–12 месяцев; дополняется бедаквилином, который используется на протяжении первых 6 месяцев, и высокими дозами изониазида, этионамида (или протионамида), используемыми в течение первых 4–6 месяцев.

II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Все препараты, используемые при лечении ТБ, обладают специфичным **механизмом действия**, обеспечивающим инактивацию или девитализацию возбудителя ТБ. Отдельные бактериальные мутации могут приводить к инактивации или препятствиям на пути эффекта препарата, что не позволяет реализовать его механизм действия в отношении бактериальной клетки. Мутации, ассоциированные с резистентностью, могут возникать в естественных условиях либо со временем, после неадекватной или нерегулярной экспозиции препарата. Лекарственно-резистентный ТБ может передаваться от человека к человеку, что носит название первичной или трансмиссивной резистентности, либо возникать в результате прекращения или проведения неполного курса противотуберкулезной терапии, что носит название приобретенной резистентности.⁴

Согласно оценкам, 500 000 человек заболевает резистентным ТБ ежегодно, при этом диагноз устанавливается только 37 % этих пациентов (186 772), и только 31 % начинают лечение (156 071). Во всем мире частота успеха терапии среди диагностированных и получающих лечение пациентов варьирует от 39 до 56 %, в зависимости от степени выраженности резистентности.⁴

Рисунок 1. Международные пробелы в диагностике и лечении лекарственно-резистентного ТБ



Резистентный ТБ может протекать в виде различных форм. Субкатегории резистентного ТБ определяются препаратами, к которым резистентны туберкулезные бактерии (см. рис. 2).

До 2016 года ВОЗ рекомендовала использование индивидуализированных режимов терапии длительностью 18-24 месяца на основе **фторхинолона** и **аминогликозидов** (парентеральных препаратов). Данный подход очевиден в используемой терминологии, которая отражает степень выраженности резистентности и определяет возможность использования стандартизованного короткого режима (см. раздел III). В 2018 году ВОЗ вывела амикацин из приоритетных препаратов и не рекомендовала использование канамицина и капреомицина при лечении резистентного ТБ, однако определения предпанрезистентного ТБ (пре-XDR-TB) и панрези-

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ способ, с помощью которого противотуберкулезный препарат инактивирует или убивает туберкулезные бактерии (например, ингибирование продукции энергии [бедаквилин] или роста за счет влияния на синтез клеточной стенки [деламамид]);

ФТОРХИНОЛОНЫ представляет собой класс антибиотиков, механизм действия которых заключается в ингибировании синтеза бактериальной ДНК (например, левофлоксацин и моксифлоксацин).

АМИНОГЛИКОЗИДЫ, вводимые парентерально, представляют собой класс антибиотиков, эффект которых обусловлен ингибированием синтеза бактериальных белков (в частности, амикацин, канамицин, капреомицин и стрептомицин).

стентного ТБ (XDR-TB), а также лабораторные возможности по оценке резистентности к важным новым и потенциальным противотуберкулезным средствам еще требуют внедрения (см. врезку 1).

Рисунок 2. Формы лекарственно-резистентного туберкулеза

DS-TB	Рифампицин	чувствительный к лекарственной терапии ТБ
	Изониазид	
RR-TB	⊗ Рифампицин	ТБ, резистентный к рифампицину
	Изониазид	
HR-TB	Рифампицин	ТБ, резистентный к изониазиду
	⊗ Изониазид	
MDR-TB	⊗ Рифампицин	полирезистентный ТБ
	⊗ Изониазид	
TI/NR-MDR-TB	⊗ Рифампицин	пациенты с MDR-TB, не переносящие терапию, или не отвечающие на нее
	⊗ Изониазид	
FQ-R-MDR-TB	⊗ Рифампицин	MDR-TB, резистентный к фторхинолонам
	⊗ Изониазид	
	⊗ Фторхинолон	
Pre-XDR-TB	⊗ Рифампицин	предпанрезистентный ТБ; ТБ, резистентный к изониазиду
	⊗ Изониазид	
	⊗ Фторхинолон	
	⊗ Аминогликозид	
XDR-TB	⊗ Рифампицин	панрезистентный ТБ
	⊗ Изониазид	
	⊗ Фторхинолон	
	⊗ Аминогликозид	

DS-TB: чувствительный к лекарственной терапии ТБ; ТБ, не резистентный к каким-либо противотуберкулезным препаратам;

RR-TB: ТБ, резистентный к рифампицину;

HR-TB: ТБ, резистентный к изониазиду;

MDR-TB: полирезистентный ТБ; ТБ, резистентный к изониазиду, и к рифампицину;

TI/NR-MDR-TB: пациенты с MDR-TB, не переносящие терапию, или не отвечающие на нее; ТБ, резистентный к изониазиду и рифампицину, не отвечающий на стандартную терапию и/или у пациентов, не переносящих ее вследствие побочных эффектов;

FQ-R-MDR-TB: MDR-TB, резистентный к фторхинолонам; ТБ, резистентный к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (например, левофлоксацину или моксифлоксацину);

PRE-XDR-TB: предпанрезистентный ТБ; ТБ, резистентный к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (например, левофлоксацину или моксифлоксацину) или парентеральным препаратам второй линии терапии, которые именуются аминогликозидами (в частности, амикацину);

XDR-TB: панрезистентный ТБ; ТБ, резистентный к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам (например, левофлоксацину или моксифлоксацину) и парентеральным препаратам второй линии, носящим название аминогликозидов (например, амикацину).

III. ОТКРЫВАЯ РЕКОМЕНДАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Обновление *Объединенного руководства по туберкулезу ВОЗ*, модуль 4: лечение – лечение резистентного туберкулеза (2020) смещает международный стандарт лечения резистентного ТБ. В частности, рекомендуется использовать бедаквилин вместо парентерального препарата в рамках стандартизованного режима длительностью 9–12 месяцев и обосновывается использование других коротких режимов на основе бедаквилина в условиях операционных исследований; в результате бедаквилин становится основным компонентом всех режимов терапии резистентного ТБ.⁵

Эти режимы включают:

- 1 В рутинных программных условиях и только при RR-/MDR-TB– стандартизованный короткий режим длительностью 9–12 месяцев, где бедаквилин используется вместо парентерального препарата;ⁱⁱ
- 2 В рутинных программных условиях – индивидуализированный пероральный режим длительностью 18–20 месяцев, состоящий из четырех-пяти препаратов, отобранных в соответствии с приоритетными группами препаратов, рекомендованными ВОЗ в 2018/2019 гг. (см. табл. 1).
- 3 В условиях операционных исследований – модификация стандартизованного короткого режима длительностью 9–12 месяцев, в котором бедаквилин используется вместо парентерального препарата. Модификации могут включать, например, использование линезолида вместо этионамида/протионамида.
- 4 В условиях операционных исследований и только при MDR-TB с дополнительной резистентностью к фторхинолону (FQ-R-MDR-TB) – режим BPaL или Nix-TB длительностью 6–9 месяцев, включающий бедаквилин, претоманид и линезолид.

Таблица 1. Группа препаратов, рекомендуемых для использования в составе индивидуализированных режимов

Группа [этапы составления индивидуализированного режима терапии]	Препараты	Аббревиатуры
Группа А [включает все три препарата]	Левифлоксацин или моксифлоксацин	L, Lfx M, Mfx
	Бедаквилин	J, Bdq
	Линезолид	Lzd
Группа В [добавляется один или оба препарата]	Клофазимин	Cfz
	Циклосерин или Теризидон	Cs Trd
Группа С [добавляется с целью включения в режим 4–5 эффективных препаратов, когда не могут быть использованы препараты А и В]	Этамбутол	E
	Деламанид	D, Dlm
	Пиразинамид	Z, PZA
	Имипенем-циластатин или меропенем	Imp-Cln Mpm
	Амикацин (или стрептомицин)	Am (S)
	Протионамид или этионамид	Pto Eto
	п-аминосалициловая кислота	PAS

Дополнительно к этому указывается, что рекомендация режимов для использования в рутинных программных условиях или условиях операционных исследований определяется, главным образом, количеством и качеством доступных данных о безопасности и эффективности – в Объединенном руководстве по туберкулезу ВОЗ, модуле 4: лечение – резистентный туберкулез: лечение (2020) изложены другие важные критерии для оценки ситуаций, когда необходимо предлагать использование соответствующих режимов. Факторы, которые должны учитываться при выборе режима терапии, включают индивидуальный **профиль чувствительности к препаратам**, предшествующую терапию противотуберкулезными препаратами второй линии, тип и степень тяжести туберкулеза, возраст и наличие других коинфекций, сопутствующей патологии или патологических состояний.

ПРОФИЛЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРЕПАРАТАМ: препараты, к которым чувствителен данный пациент (т. е. продемонстрировано отсутствие резистентности);

ii. Курс терапии клофазимином, левифлоксацином (или моксифлоксацином), этамбутолом и пиразинамидом длительностью 9–12 месяцев; дополняется бедаквилином, который используется на протяжении первых 6 месяцев, и высокими дозами изониазида, этионамида (или протионамида), используемыми в течение первых 4–6 месяцев.

Как производится лечение пациентов с резистентностью, помимо RR-/MDR-TB?

Если штамм возбудителя ТБ резистентен к препаратам, входящим в состав стандартизованного короткого режима терапии длительностью 9–12 месяцев, в рутинных программных условиях пациент, вероятно, будет получать индивидуальный режим терапии длительностью 18–20 месяцев, составленный в соответствии с табл. 1. Это также применимо к пациентам, не способным переносить препараты, входящие в состав стандартизованного короткого режима терапии длительностью 9–12 месяцев. В качестве альтернативы, в зависимости от количества факторов, наиболее важными из которых являются распространенность резистентности к препаратам, данные пациенты могут получать модифицированную версию стандартизованного короткого режима терапии длительностью 9–12 месяцев или режим Nix-TB длительностью 6–9 месяцев, однако только в условиях операционных исследований ввиду неясностей, касающихся неясности безопасности и эффективности данных режимов (см. раздел IV).

Как производится лечение пациентов с резистентным к изониазиду ТБ (HR-TB)?

У пациентов с ТБ, резистентных только к изониазиду, ВОЗ рекомендует использование режима на основе рифампицина, этамбутола, пиразинамида и левофлоксацина длительностью 6 месяцев.⁷ Пациенты, не способные переносить левофлоксацин, могут получать рифампицин, этамбутол и пиразинамид в течение 6 месяцев. Использование изониазида в более высоких дозах позволяет преодолеть резистентность, обусловленную некоторыми мутациями (**inhA**), однако соответствующие доказательства у человека ограничены. Вопрос об использовании изониазида, а также повышения его дозы решается лечащим врачом, поскольку отсутствуют убедительные доказательства того, что добавление изониазида в эти режимы терапии обеспечивает пользу или приносит вред пациентам с HR-TB. Использование фиксированных комбинаций (а не составленных лечащим врачом) может привести к включению изониазида в состав режима терапии, наряду с другими препаратами, рекомендованными при лечении HR-TB.

ВРЕЗКА 1: ВАЖНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРЕПАРАТАМ

Исследование чувствительности к препаратам (DST) используется для оценки степени выраженности резистентности к препаратам и их выбора. В зависимости от интересующего препарата, DST может выполняться путем **генотипирования** или **выделения культуры**. Быстрые тесты генотипирования (также именуется молекулярными) доступны для выявления резистентности к рифампицину и обычно позволяют выбрать первичный режим терапии. Дополнительные DST обычно выполняются посредством **анализа с олигонуклеотидными зондами (LPA)**, **высокопроизводительных платформ** или выделением чистой культуры, с последующим определением резистентности к препарату и необходимости коррекции режима терапии.

Имеющиеся молекулярные тесты позволяют оценить резистентность к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и парентеральным препаратам. Аналогично терминологии, используемой для оценки степени выраженности резистентности, созданы технологии DST, позволяющие составить индивидуализированный режим терапии длительностью 18–24 месяца, рекомендованный ВОЗ до 2016 года, основными компонентами которого являлись фторхинолон и парентеральный препарат. По мере появления новых данных приоритетные препараты и рекомендации ВОЗ изменяются, равно как и приоритеты для DST.

Возможность оценки чувствительности к препаратам, включенным в стандартизованный режим терапии длительностью 9–12 месяцев, а также другим препаратам группы А и В, что необходимо для информированного выбора режима, улучшает результаты лечения, препятствует дальнейшему развитию резистентности и снижает ненужные потенциальные риски токсичности терапии. Дополнительная информация о методах и технологиях, используемых для выполнения DST, и соответствующие потребности, а также обоснования приведены в *Руководстве активиста по инструментам диагностики туберкулеза*, <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-tuberculosis-diagnostic-tools/>.⁶

INH A: мутация, ассоциированная с низкой резистентностью к изониазиду, которая преодолена за счет повышения дозы препарата;

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРЕПАРАТАМ (DST): тесты, используемые для оценки резистентности к препаратам;

ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ: тесты, выявляющие ТБ и его резистентность к лекарственной терапии путем амплификации бактериальной ДНК и выявления генетических мутаций, ассоциированных с резистентностью к отдельным препаратам (например, GeneXpert, Truenat);

КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ: тесты, обеспечивающие диагностику ТБ и оценку его резистентности путем выращивания туберкулезных бактерий, в том числе в присутствии противотуберкулезных препаратов (фенотипический тест);

АНАЛИЗ С ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫМИ ЗОНДАМИ (LPA): тест, позволяющий определить резистентность к препаратам путем внедрения зондов, связывающихся и изменяющих цвет в присутствии бактериальной ДНК, имеющей мутации, ассоциированные с резистентностью к отдельным препаратам (генотипический тест);

ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЕ ПЛАТФОРМЫ: платформы, устанавливаемые в центральных лабораториях, способных выполнять одновременные молекулярные исследования большого количества образцов (генотипический тест).

Как осуществляется лечение пациентов с ВИЧ?

Режимы терапии резистентного ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией аналогичны используемым у пациентов, не страдающих ВИЧ-инфекцией, в то время как необходимо обращать пристальное внимание на возможности лекарственных взаимодействий некоторых препаратов, используемых при лечении ВИЧ-инфекции и ТБ, а также их перекрывающиеся профили токсичности. Например, пациенты, получающие ингибиторы протеазы ВИЧ или эфавиренз, должны тщательно наблюдаться либо переводиться на альтернативную терапию ВИЧ-инфекции при начале терапии полирезистентного ТБ, учитывая возможность лекарственных взаимодействий с бедаквилином (см. табл. 2). Пациенты с ВИЧ-инфекцией могут также требовать коррекции доз препарата для лечения ВИЧ-инфекции и/или резистентного ТБ ввиду перекрестной токсичности (см. табл. 3).

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия препаратов для лечения ВИЧ-инфекции и DR-TB

Антиретровирусное средство	Взаимодействия с препаратами для лечения DR-TB
Усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы (например, лопинавир/ритонавир)	Повышает концентрацию бедаквилина; не должны использоваться в комбинации
Эфавиренз	Снижает концентрацию бедаквилина; не должны использоваться в комбинации Снижает концентрацию претоманида; не должны использоваться в комбинации

Таблица 3. Перекрывающиеся проявления токсичности между препаратами для лечения ВИЧ-инфекции и DR-TB^{8,9,10,11,12,13}

	Миелосупрессия/ нарушения со стороны крови Зидовудин; линезолид
	Центральная нейротоксичность/психические нарушения Эфавиренз, диданозин, ставудин, рилпивирин, циклосерин
	Гепатотоксичность Абакавир, атазанавир, дарунавир, долутегравир, эфавиренз, эмтрицитабин, ламивудин, лопинавир/ ритонавир, невирапин, ралтегравир, рилпивирин, тенофовира алафенамид, тенофовир дизопроксил фумарат, бедаквилин, этамбутол, изониазид, PAS, претоманид, пиразинамид
	Лактацидоз Ставудин; линезолид
	Панкреатит Диданозин, лопинавир/ритонавир, ставудин, линезолид
	Периферическая нейропатия Диданозин, ставудин, зидовудин, циклосерин, изониазид, линезолид
	Удлинение интервала QT Атазанавир, эфавиренз, рилпивирин, бедаквилин, деламанид, клофазимин, левофлоксацин, моксифлоксацин
	Нефротоксичность / эффекты со стороны почек Лопинавир/ритонавир, тенофовира алафенамид, тенофовир дизопроксил фумарат, амикацин, стрептомицин

Проявления токсичности, антиретровирусные средства и средства для лечения ТБ перечислены в алфавитном порядке, а не по уровню риска или значимости.

МИЕЛОСУПРЕССИЯ/НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ: снижение продукции клеток крови в костном мозге. Данное состояние проявляется в виде анемии (снижение продукции эритроцитов; приводит к утомляемости), нейтропении (снижение продукции вида лейкоцитов; повышает риск тяжелых инфекций) или тромбоцитопении (снижение продукции тромбоцитов; приводит к легкому образованию гематом и кровоточивости).

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ/ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ: общие термины, используемые при описании группы неврологических и психических нежелательных явлений, в том числе слабости, онемения, головокружения, нарушения концентрации внимания, спутанности сознания, инсомнии, депрессии, агитации, галлюцинации, психоза и суицидальных мыслей.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ: лекарственное поражение печени.

ЛАКТАЦИДОЗ: состояние, при котором происходит накопление молочной кислоты в кровеносном русле; приводит к развитию слабости, мышечной боли и тошноты.

ПАНКРЕАТИТ: воспаление поджелудочной железы.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ: поражение нервов конечностей, которое приводит к ощущению онемения и боли, начинающейся в пальцах кистей и стоп и распространяющейся вверх.

УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT: нарушение электрической активности сердца, которое может приводить к развитию серьезных (и в некоторых случаях летальных) нарушений ритма.

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ/ЭФФЕКТЫ СО СТОРОНЫ ПОЧЕК: лекарственное поражение почек

Как осуществляется лечение детей и лиц молодого возраста?

В настоящее время продолжаются исследования с целью подбора адекватной дозы и оценки безопасности бедаквилина, деламанида и претоманида при лечении резистентного ТБ у детей. Бедаквилин и деламанид оценивались у детей в возрасте от 6 и 3 лет, соответственно, исследования у детей более младшего возраста в настоящее время продолжаются. Запланировано исследование использования претоманида у подростков и детей, однако оно не будет начато до завершения исследований репродуктивной токсичности, которая наблюдалась у животных. В настоящее время подростки и более старшие дети, вероятно, будут получать стандартизованный короткий режим длительностью 9–12 месяцев, в то время как дети более младшего возраста, вероятно, будут получать индивидуализированный режим терапии с наличием в его составе деламанида или без него, в зависимости от возраста (например, при замене деламанидом бедаквилина у детей от 3 до 5 лет; без бедаквилина или деламанида у детей младше 3 лет). Длительность индивидуализированных режимов терапии у детей обычно определяется локализацией и степенью выраженности ТБ. В модуль 4 Операционного руководства ВОЗ по туберкулезу включены рекомендации по использованию препаратов при резистентном ТБ у детей в зависимости от возраста и массы тела; ряд этих препаратов в настоящее время доступны в виде детских лекарственных форм (см. врезку 3).¹⁴

Как осуществляется лечение беременных?

Беременные обычно исключались из клинических исследований, что ограничивает объем данных о лечении резистентного ТБ в период беременности. Ряд препаратов, используемых при лечении резистентного ТБ, противопоказан в период беременности. Такими препаратами являются инъекционные средства (амикацин, стрептомицин) и этионамид/протионамид; последнее обстоятельство может препятствовать получению стандартизованного короткого режима терапии длительностью 9–12 месяцев беременными. В условиях, когда этионамид заменяется другим препаратом, в частности, линезолид (например, в Южно-Африканской Республике), беременные могут получать такой модифицированный короткий режим терапии длительностью 9–12 месяцев. В качестве альтернативы беременные могут получать индивидуализированный режим терапии, состав которого определяется на основе результатов исследований на животных, мнения/опыта экспертов и анализа соотношения пользы и рисков. Данные когорты из 108 беременных пациенток из Южно-Африканской Республики, из которых 58 получали режимы на основе бедаквилина, свидетельствуют о том, что бедаквилин может безопасно использоваться в период беременности.¹⁵

Как осуществляется лечение пациентов с внелегочным ТБ?

Внелегочные формы ТБ могут быть более тяжелыми и труднее поддаваться лечению, нежели **легочные формы ТБ**, учитывая вариабельность проникающей способности противотуберкулезных средств в очаги ТБ, расположенные за пределами легких. Нетяжелые формы внелегочного ТБ обычно предполагают терапию теми же комбинациями лекарственных средств и той же длительности, что и ТБ легких. Однако в исследованиях и программы, являющиеся обоснованием использования коротких режимов при резистентном ТБ, не включали пациентов с внелегочным ТБ. Учитывая эти пробелы и важность обеспечения адекватной экспозиции препаратом в очаге ТБ поражения, пациенты с **тяжелым внелегочным ТБ** или **распространенным ТБ**, вероятно, будут получать индивидуализированный режим длительностью 18–20 месяцев, состоящий из препаратов, способных проникать в пораженные ткани и органы.

Как осуществляется лечение пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС)?

Противовирусные препараты прямого действия (DAA), используемые при лечении инфекции ВГС, метаболизируются в печени ферментами, которые могут ингибироваться или индуцироваться другими препаратами. Ингибирование этих ферментов может приводить к замедлению лекарственного метаболизма, приводя к повышению значений экспозиции препарата, а их индукция может приводить к ускорению метаболизма препарата со снижением значений его экспозиции. Рифамицины (рифампицин, рифапентин), используемые для лечения лекарственно-резистентного ТБ, как известно, индуцируют эти ферменты, снижая концентрацию DAA до субтерапевтического уровня. Имеются лишь ограниченные данные, касающиеся эффектов лекарственных средств, используемых при лечении резистентного ТБ, на ферменты, участвующие в метаболизме DAA. Учитывая ограниченную

ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТБ: ТБ поражающий другие отделы организма, помимо легких;

ТБ ЛЕГКИХ: ТБ, поражающий легкие;

ТЯЖЕЛЫЙ НЕЛЕГОЧНЫЙ ТБ: ТБ, диссеминированный по организму (милиарный ТБ) или туберкулезный менингит (ТБ головного и/или спинного мозга);

РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ТБ: образование полостей в обоих легких;

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (DAA): класс препаратов, используемых для лечения ВГС;

информацию о потенциальных взаимодействиях между DAA и препаратами, используемыми для лечения резистентного ТБ, пациенты с ВГС, получающие терапию по поводу DR-TB, должны консультироваться с наблюдающими их медицинскими работниками на предмет оптимального времени и безопасности назначения терапии ВГС первой линии.

Как осуществляется лечение людей, употребляющих наркотики (ЛУН)?

Люди, употребляющие наркотики (ЛУН), часто исключались из клинических исследований, что ограничивало возможности по получению данных о лечении резистентного ТБ у пациентов, получающих **опиоидозаместительную терапию (OST) / терапию по поводу опиоидных расстройств (OUD)**. Выбор режима терапии должен определяться потенциальными лекарственными взаимодействиями и перекрывающимися проявлениями токсичности между OST и средствами терапии лекарственно-резистентного ТБ. Пациенты, получающие OST и терапию лекарственно-резистентного ТБ, должны тщательно наблюдаться на предмет появления опиатного синдрома отмены и других нежелательных явлений (в частности, гепатотоксичности, удлинения интервала QT), требующих коррекции дозы или временного прекращения терапии. Активное использование наркотиков не является причиной для того, чтобы отложить терапию лекарственно-резистентного ТБ.¹⁶

ВРЕЗКА 2: ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ТОКСИЧНОСТИ И ТЕРАПИИ

Активный мониторинг безопасности и управление безопасностью препарата (aDSM) является важным компонентом стандартизованных коротких и индивидуализированных более длительных режимов терапии, а также новых и известных противотуберкулезных препаратов, входящих в состав этих режимов.¹⁷ Дополнительно к этому, необходимы регулярные **бактериологические исследования** для мониторинга терапии, основанные на используемых препаратах; на момент исходной оценки и в процессе терапии необходимо проведение ряда контрольных исследований. Они включают **электрокардиографию (ЭКГ)**, клиническую оценку на предмет периферической нейропатии и психических нарушений, лабораторную оценку функции печени и почек и **оценку параметров крови**.¹⁸ Исходная и рутинная оценка слуха также необходима в относительно редких ситуациях, когда в состав режима терапии входит парентеральный препарат.

IV. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

База данных отдельных пациентов (IPD), используемая для составления обновленной версии Объединенного руководства ВОЗ по туберкулезу, модуль 4, лечение – лечение резистентного туберкулеза (2020), включает более 13 000 пациентов, участвовавших в 55 различных исследованиях, проводившихся в 38 странах мира, в том числе недавно были добавлены результаты следующих программ, обсервационных и клинических исследований:¹⁹

- База данных департамента здравоохранения Южно-Африканской Республики включает приблизительно 4000 пациентов, получавших стандартизованный короткий режим терапии длительностью 9–12 месяцев (в котором бедаквилин использовался вместо парентерального препарата), у которых имелись данные об исходах лечения и результатах последующего наблюдения;²⁰
- Движение «Медицина без границ» (MSF) представило набор данных, включающий приблизительно 200 пациентов из Индии и Узбекистана; национальная программа туберкулеза Беларуси представила базу данных, состоящую из приблизительно 100 пациентов,²¹ получавших интересные режимы терапии, в ответ на запрос на предоставление данных, сформулированный ВОЗ в августе 2019 года;²²

ОПИОИДОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (OST) / ТЕРАПИЯ РАССТРОЙСТВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОПИОИДОВ (OUD): способ снижения вреда и лечение опиоидной зависимости путем замены опиоидов (например, героина) рецептурными препаратами, способными контролировать или снизить сильное желание опиоидов и предотвратить развитие внезапного синдрома отмены;

АКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА И УПРАВЛЕНИЕ ЕЙ (ADSM): набор требований и тестов, которые, при реализации, наряду с новыми препаратами и режимами, могут быть полезны в идентификации, управлении и регистрации подозрений или подтвержденных проявлений токсичности препаратов;

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: микроскопия или выделение культуры возбудителя ТБ, используемые для контроля эффективности лечения;

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ (ЭКГ): исследование, обеспечивающее оценку электрической активности сердца и выполняющееся с целью оценки регулярности его ритма;

ПАРАМЕТРЫ КРОВИ: лабораторные оценки функции печени и почек, клинический анализ крови и другие анализы, выполняемые с целью оценки функции органов, позволяющие контролировать состав крови.

БАЗА ДАННЫХ ОТДЕЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ (IPD): данные отдельных пациентов, полученные в рамках многочисленных исследований и условий, объединенные в единую базу данных, которые затем использовались для получения ответов на вопросы, касающиеся идентификации тенденций безопасности и эффективности отдельных лекарственных средств и режимов;

- Организация «Партнеры в области здравоохранения» (PIN), MSF и программа «Интерактивные научные исследования» (IRD) представили базу данных, полученную в конце обсервационного исследования ТБ, в которую включены данные 1000 пациентов, получавших режимы на основе бедаквилина и/или деламанида различного состава и различной длительности;^{23,24}
- Медицинский научный совет Южно-Африканской Республики представил предварительные результаты когорты из 108 пациентов с резистентным ТБ, из которых 58 получали режимы на основе бедаквилина в период беременности в 2013–2017 гг. в рамках программы KwaZulu-Natal;²⁵
- Программа «Туберкулезный альянс» предоставила базу данных, полученную в исследовании Nix-TB, которую составили приблизительно 100 пациентов, получавших комбинацию BPaL (бедаквилин, претоманид и линезолид) в течение 6–9 месяцев.²⁶

Условия, в которых использовались стандартизованные и модифицированные короткие режимы терапии длительностью 9–12 месяцев, а также индивидуализированный режим терапии длительностью 18–20 месяцев и режим Nix-TB длительностью 6–9 месяцев, отражают различия количества и качества данных, доступных для обоснования использования каждого из данных режимов (см табл. 4), а также популяции пациентов, включенных в эти исследования и когорты. Дополнительные данные, полученные в рамках программ использования этих режимов, а также в рамках незавершенных в настоящее время клинических исследований (см. табл. 5) и операционных научных инициатив, являются дополнительными данными о безопасности и эффективности, заполняя важные пробелы в информации, являясь обоснованием для последующих обновлений руководства ВОЗ.²⁷

Таблица 4. Режим, показание, критерии использования, подтверждающие доказательства

Режим	Показание	Критерии использования	Подтверждающие доказательства
<p>1 Стандартизованный короткий режим длительностью 9–12 месяцев</p> <p>Клофазимин, левофлоксацин (или моксифлоксацин), этамбутол и пиперазинид в течение 9–12 месяцев; дополняется бедаквилином в течение первых 6 месяцев и высокой дозой изониазида, этионамида (или протионамид) в течение первых 4–6 месяцев</p>	RR-, MDR-TB	Программные условия	<p>Программные данные²⁸ [Южно-Африканская Республика] N=4000; 71 % ВИЧ-позитивных</p> <p>Режим обеспечивал улучшение исходов лечения и снижение риска неяви для наблюдения по сравнению с парентеральным стандартизованным коротким режимом длительностью 9–12 месяцев</p> <p>Дополнительное исследование: STREAM II (см. табл. 5)</p>
<p>2 Индивидуализированные пероральные режимы длительностью 18–20 месяцев</p> <p>4–5 препаратов, выбранных в соответствии с приоритетными группами препаратов, рекомендованными ВОЗ в 2018/2019 гг.</p>	RR-, MDR-, TI/NR MDR-, FQ-R-MDR-, pre-X-, XDR-TB	Программные условия	<p>Мета-анализ IPD²⁹ [38 стран] N=13 000</p> <p>Использование препаратов групп А и В ассоциировалось с улучшением исходов и снижением летальности</p> <p>Использование препаратов группы С ассоциировалось с ограниченной пользой или ее отсутствием; амикацин ассоциировался с умеренной пользой (канамицин и капреомицин ассоциировались с неблагоприятными исходами); назначались с учетом потенциальной пользы и вреда</p> <p>Исходы терапии улучшались при использовании препаратов, к которым была известна чувствительность имеющегося у пациента штамма возбудителя ТБ</p>

Режим	Показание	Критерии использования	Подтверждающие доказательства
<p>3 Модифицированный короткий режим длительностью 9–12 месяцев</p> <p>Модификации состава стандартизованного короткого режима длительностью 9–12 месяцев</p>	<p>RR-, MDR-, T1/NR MDR-, FQ-R-MDR-, pre-X-, XDR-TB</p>	<p>Условия операционных исследований</p>	<p>Промежуточные данные обсервационного исследования «Проект «Стоп ТВ»³⁰</p> <p>[Армения, Бангладеш, Беларусь, Южная Корея, Эфиопия, Грузия, Гаити, Индонезия, Казахстан, Кения, Кыргызстан, Лесото, Мьянма, Пакистан, Перу, Южно-Африканская Республика, Вьетнам]</p> <p>N=1244 [Bdq:848; DIm: 354;Bdq+DIm:42];11,7 % ВИЧ-позитивных</p> <p>Продемонстрирована безопасность бедаквилина и деламанида (большинство проявлений токсичности ассоциировалось с парентеральными препаратами и линезолидом)</p> <p>Конверсия культуры – в течение 6 месяцев у 78 % пациентов, получавших режим на основе деламанида, и у 85 % пациентов, получавших режимы на основе бедаквилина</p> <p>Успех терапии – у 77,6 % пациентов, получавших новые препараты, и у 84,8 % пациентов, получавших пероральные режимы (N=259)³¹</p> <p>Дополнительное исследование: endTB; endTB-Q; MDR-END (см. табл. 5)</p>
<p>4 Режим Nix-TB</p> <p>Бедаквилин, претоманид и линезолид в течение 6–9 месяцев</p>	<p>T1/NR-MDR-, FQ-R-MDR-, Pre-X-, XDR-TB</p>	<p>Условия операционных исследований</p>	<p>Промежуточные данные открытого неконтролируемого исследования Nix-TB³²</p> <p>[Южно-Африканская Республика]</p> <p>N=109; 51 % ВИЧ-позитивных</p> <p>Успех терапии – у 90 % пациентов; большинство пациентов нуждались в снижении дозы или временном прекращении терапии линезолидом</p> <p>Дополнительное исследование: Nix-TB; ZeNix; TB PRACTECAL (см. табл. 5)</p>

Таблица 5. Незавершенные и запланированные клинические исследования

Аббревиатура исследования	Опытные группы [контрольная/ опытная группы]	Показание	Срок планируемого завершения
NEXT NCT02454205	6–9JLzLxZ(Eto или HHd или Tzd) [12–24 мес. терапии режимом на основе IA]	MDR-TB	12.2020
TB PRACTECAL NCT02589782	6JPaMLz 6JPaLzC 6JPaLz [9–20 мес. местной стандартной терапии]	MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	03.2021
MDR-END NCT02619994	9–12DLzLxZ [20 мес. терапии режимом на основе IA]	MDR-TB	06. 2021
Nix-TB NCT02333799	JPaL [отсутствуют]	TI/NR MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	10.2021
ZeNix NCT03086486	6JPaLz ₁₂₀₀ 2JPaLz ₁₂₀₀ /4JPa 6JPaLz ₆₀₀ 2JPaLz ₆₀₀ /4JPa [отсутствуют]	TI/NR MDR-TB Pre-XDR-TB XDR-TB	12.2021
SimpliciTB NCT03338621	4JPaMZ [2HRZE/4HR]	DS-TB MDR-TB	01. 2022
endTB NCT02754765	9JLzMZ 9JLzLxCZ 9JLzLxDZ 9DLzLxCZ 9DMCZ [9–20 мес. стандартной терапии]	MDR-TB	05. 2022
STREAM II NCT02409290	4JCLxEZH _{Hd} Pto/5JCLxEZ 2JCLxZH _{Hd} K/4JCLxZ [4CLxEZH _{Hd} KPto/5CLxZE]	MDR-TB	06. 2022
endTB-Q NCT03896685	6JDLzC 9JDLzC [9–20 мес. стандартной терапии]	FQ-R-MDR-TB	12. 2022
BEAT TB CTRI/2019/01/017310	6-9JDLzC [отсутствуют]	Pre-XDR-TB XDR-TB	01. 2023
BEAT-туберкулез NCT04062201	6JDLz (Lx, C или оба) [9-12 мес. стандартной терапии]	RR-TB MDR-TB FQ-R-MDR-TB	03. 2023
MYL-XXX- 1234 [Mylan phase III]	6JPaMZ 6JPaLz ₆₀₀ 6JDLz (Lx, C или оба) [9-12 мес. стандартной терапии]	RR-TB MDR-TB	Протокол в разработке
ACTG 5373/FIRST	6H _{Hd} RZE [2RZELx/4RLx]	HR-TB	Протокол в разработке

*Если не указано иное (т. е. экспериментальный режим с указанием количества пациентов в подиндексе), числа соответствуют длительности терапии в месяцах. Буквами обозначены индивидуальные компоненты каждого режима (см. табл. б). Косая черта используется для разделения фаз интенсивной и продленной терапии.

Таблица 6. Аббревиатуры противотуберкулезных препаратов

Амикацин	Am	Левифлоксацин	L, Lfx, Lx
Бедаквилин	J, Bdq	Линезолид	Lzd, Lz
Клофазимин	C, Cfz	Меропенем	Mpm
Циклосерин	Cs	Моксифлоксацин	M, Mfx, Mx
Деламанид	D, Dlm	п-аминосалициловая кислота	PAS
Этамбутол	E	Претоманид	Pa
Этионамид	Eto	Протионамид	Pto
Высокая доза	Hd	Пиразинамид	Z, PZA
Имипенем-циластатин	Imp-Cln	Рифампицин	R, RIF
Парентеральный препарат	IA	Стандартная терапия	SOC
Изониазид	H, INH	Стрептомицин	S
Канамидин	K, Kan	Теризидон	Trd, Tzd

V. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАРЬЕРОВ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИХ ДОСТУПУ К ПРЕПАРАТАМ

На протяжении длительного времени недостаточная информированность играла значительную роль в ограничении доступа к новым препаратам и режимам терапии резистентного ТБ и замедляла скорость их внедрения в национальные программы по борьбе с ТБ. Хотя важные ограничения остаются, **регистрация, интеллектуальная собственность** и высокая цена в настоящее время, очевидно, усложняют доступ к препаратам, необходимым для создания стандартизованных, модифицированных и индивидуализированных режимов терапии, рекомендуемых ВОЗ (доступ к диагностическим тестам является другим важным фактором, подробно обсуждаемым в *Руководстве активиста по инструментам диагностики туберкулеза*).

Дополнительные препараты, в том числе моксифлоксацин, левифлоксацин, линезолид и клофазимин, зарегистрированы для использования по другим показаниям и используются вне зарегистрированных показаний при лечении резистентного ТБ. Напротив, новые препараты, включающие бедаквилин, деламанид и претоманид, которые были разработаны специально для лечения ТБ, рассматриваются в качестве **новых химических веществ**. Имеется несколько путей, используя которые, новые препараты могут использоваться у пациентов до их официальной регистрации.³³ Однако для широкого, равного и постоянного доступа к новым препаратам необходима их международная и национальная регистрация.

В табл. 7 представлен обзор сведений о заявках на регистрацию бедаквилина, деламанида и претоманида (выдача разрешения, подача или планирование). Спонсоры всех этих трех препаратов в первую очередь подали заявки на регистрацию в наиболее строгие регуляторные органы (SRA) стран с высоким подушевым доходом населения (т. е. в Управление по контролю за оборотом пищевых продуктов и лекарственных средств США [FDA] и/или Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств [EMA]), а затем – в регуляторные органы стран с низким и средним подушевым доходом, а также в программы предварительной квалификации ВОЗ, которые находятся на различных стадиях рассмотрения.

РЕГИСТРАЦИЯ: процесс, в рамках которого спонсоры лекарственного препарата получают разрешение регуляторных органов.

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ: категория собственности, распространяющаяся на знания и препараты, на которую компании могут заявлять свои права.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: препараты, изначально разработанные и показанные для использования при другой патологии, которые затем начали использоваться для лечения ТБ (например, клофазимин был оригинально разработан для лечения лепры).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВНЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПОКАЗАНИЙ: в инструкции по медицинскому применению препарата перечислены заболевания или патологические состояния, для использования при которых регуляторные органы разрешили применять данный препарат. Применение вне зарегистрированных показаний представляет собой ситуацию, когда лекарственный препарат используется для лечения заболеваний или патологических состояний, которые не были зарегистрированы.

НОВОЕ ХИМИЧЕСКОЕ ВЕЩЕСТВО: полностью новые препараты, определенные как имеющие уникальную химическую структуру.

ПРЕДРЕГИСТРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД: период до регистрации препарата международными или национальными регуляторными органами.

ПРОГРАММА ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ ВОЗ: международный регуляторный механизм, обеспечивающий обеспечение качества препарата и других технологий здравоохранения.

Таблица 7. Одобренные, поданные и планируемые регистрации в различных странах (по состоянию на 16 июня 2020 года)

Препарат	Одобрен	Подана заявка	Планируется
Бедаквилин – взрослые	Армения, Беларусь, Бразилия, Бурунди, Камерун, Китай, Демократическая Республика Конго, Эфиопия, Европейский Союз, Гонконг, Исландия, Индия, Индонезия, Израиль, Япония, Лихтенштейн, Макао, Мексика, Молдова, Монголия, Новая Зеландия, Норвегия, Перу, Филиппины, Российская Федерация, Руанда, Южно-Африканская Республика, Южная Корея, Тайвань, Танзания, Таиланд, Турция, Туркменистан, Уганда, Украина, Великобритания, Соединенные Штаты Америки, Узбекистан	Гана, Кения Малайзия, Мьянма, Намибия, Нигерия, Таджикистан, Вьетнам, Замбия, Зимбабве	Бахрейн
Бедаквилин – дети	12 < 18 лет: Бразилия, Европейский Союз, Тайвань, Соединенные Штаты Америки 5 < 12 лет: Соединенные Штаты Америки	12 < 18 лет: Европейский Союз, Гонконг, Индия, Перу, Российская Федерация, Южная Корея, Таиланд 5 < 12 лет: Европейский Союз	12 < 18 лет: Бурунди, Камерун, Демократическая Республика Конго, Эфиопия, Гана, Индонезия, Кения, Малайзия, Мьянма, Намибия, Нигерия, Филиппины, Руанда, Южно-Африканская Республика, Танзания, Турция, Украина, Вьетнам, Замбия, Зимбабве 5 < 12 лет: Бразилия, Бурунди, Камерун, Демократическая Республика Конго, Эфиопия, Гана, Гонконг, Индия, Индонезия, Кения, Малайзия, Мьянма, Намибия, Нигерия, Перу, Филиппины, Россия, Руанда, Южно-Африканская Республика, Южная Корея, Тайвань, Танзания, Таиланд, Турция, Украина, Вьетнам, Замбия, Зимбабве
Деламанид	Китай, Европейский Союз, Гонконг, Индия, Индонезия, Япония, Казахстан, Монголия, Перу, Филиппины, Российская Федерация, Южная Корея, Южно-Африканская Республика, Турция, Туркменистан, Украина, Великобритания	Азербайджан, Бразилия, Мексика, Марокко, Узбекистан	Армения, Беларусь, Камерун, Демократическая Республика Конго, Эфиопия, Грузия, Гана, Кения, Кыргызстан, Малави, Молдова, Мозамбик, Нигерия, Пакистан, Танзания, Уганда
Претоманид	Соединенные Штаты Америки	Демократическая Республика Конго, Эфиопия, Европейский Союз, Индия, Мозамбик, Филиппины, Южно-Африканская Республика, Таиланд, Вьетнам, Зимбабве	Австралия, Азербайджан, Бангладеш, Беларусь, Бразилия, Камбоджа, Камерун, Грузия, Индонезия, Казахстан, Кения, Кыргызстан, Лаос, Молдова, Мьянма, Нигерия, Пакистан, Перу, Южная Корея, Таджикистан, Туркменистан, Украина, Узбекистан

Для дополнительных препаратов, используемых для лечения ТБ вне зарегистрированных показаний, в большинстве стран истек срок действия патента; в других странах он истекает в ближайшее время. Появление большого количества дженериков надлежащего качества этих препаратов в последние годы значительно снизило стоимость данных препаратов во всем мире. Спонсоры новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилина, деламанида и претоманида), однако, продолжают извлекать пользу от патентной защиты данных препаратов и обеспечивают контроль цен на эти препараты как непосредственно, так и посредством добровольных лицензий, выданных компаниям-производителям дженериков. В табл. 8 представлены сведения о компаниях, обладающих правом патентной монополии (являющихся держателями патента), а также компаниях, которые получили разрешение от владельцев патентов (лицензиатах) на коммерциализацию бедаквилина, деламанида и претоманида на отдельных территориях, а также цен на эти препараты.

Таблица 8. Интеллектуальная собственность

Препарат	Истечение срока международного патента (РСТ) *	Компания	Цена в месяц	Географический охват**
Бедаквилин	Основание: WO2004011436 (07.2023) Фумарат: WO2008068231 (12.2027)	Johnson & Johnson(J&J)/ Janssen (владелец патента)	Для взрослых: LMIC: 45-57 [†] долл. США НИС: 5000 долл. США Для детей: LMIC: 33 долл. США НИС: 2500 долл. США	Весь мир (кроме Грузии и стран СНГ)
		Фармстандарт (лицензиат)	CIS: 246 долл. США	Российская Федерация, Армения, Азербайджан, Беларусь, Грузия, Кыргызстан, Казахстан, Молдова, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан
Деламанид	Основание: WO2004033463 (10.2023)	Otsuka (владелец патента)	LMIC: 283 долл. США НИС: 5000 долл. США	Австралия, Канада, Китай, Египет, Европейский Союз, Исландия, Лихтенштейн, Норвегия, Швейцария, Гонконг, Индонезия, Япония, Мьянма, Филиппины, Южная Корея, Сингапур, Тайвань, Таиланд, Турция, Соединенные Штаты Америки, Вьетнам
		Р-Фарм Россия/ R-Pharm Germany (лицензиат)	Не известна	Российская Федерация, Армения, Азербайджан, Беларусь, Грузия, Кыргызстан, Казахстан, Молдова, Таджикистан, Туркменистан, Украина, Узбекистан
		Mylan (лицензиат)	LMIC: 283 долл. США Южно-Африканская Республика: 157 долл. США	Весь мир (кроме территорий компаний Otsuka + R-Pharm)
Претоманид	Комбинированный режим (BPaL): WO2017066053A1 (10.2036)	TB Alliance (владелец патента)	NA	Нет планов на прямую коммерциализацию
		Mylan (лицензиат)	LMIC: 61 долл. США НИС: 600 долл. США	214 стран (исключены 70) – см. medspal.org
		Macleods (лицензиат)	Не известна	143 страны – см. medspal.org
		Hongqi Pharma (лицензиат)	Не известна	Китай, Тайвань, Гонконг, Макао

*Примечание: перечислены не все значимые международные заявки (РСТ). Получение более подробной информации о соответствующих патентах и их текущем статусе в отдельных странах (выдан, находится на рассмотрении, подан) возможно на сайте medspal.org, при проведении национального патентного поиска, или путем обращения в национальный патентный офис.

**Под географическим охватом подразумеваются территории, на которых владельцы патентов сохранили или передали на условиях лицензии право на коммерциализацию препаратов, а не территории, на которых патенты выданы, находятся на рассмотрении или поданы.

[†]Диапазон цен для LMIC, приведенный для бедаквилина, отражает исходную цену 57 долл. США в месяц, а также до 20 % скидки при ежегодном объеме продаж более 125 000 курсов терапии. До 30 % скидки возможно при вероятном объеме продаж более 200 000 курсов, на условиях соглашения между компанией J&J и Глобальным механизмом по обеспечению лекарственными средствами (GDF) инициативы «Стоп ТБ».³⁴

LMIC – страны с низким и средним подушевым доходом; НИС – страны с высоким подушевым доходом; СНГ – Содружество независимых государств.

Внедрение дженериков должно привести к снижению цен на новые противотуберкулезные препараты, однако ограничивает объемы и эксклюзивность, препятствуя истинной конкуренции между дженериками. Ученые из университета Ливерпуля оценили дженерики дополнительных и новых противотуберкулезных препаратов и сделали заключение о том, что

они могут продаваться при прибыли в диапазоне 4–17 долл. США на препарат в месяц (см. табл. 9b).³⁵ Нюанс заключается в том, что эти оценки сделаны для ежегодного объема продаж 108 000 курсов терапии, что значительно выше данных показателей для бедаквилина и деламанида, достигнутых в 2019 году.³⁶ В табл. 9 представлены диапазоны цен на стандартизованные, модифицированные и индивидуализированные режимы терапии резистентного ТБ. При сравнении текущих и целевых цен на дженерики ключевых дополнительных и новых препаратов, составляющих эти режимы, становится очевидным, что бедаквилин, деламанид и претоманид являются основными источниками затрат при лечении резистентного ТБ. Этой проблеме активисты должны уделить особое внимание, концентрируя на ней всю свою энергию.

Таблица 9а. Стоимость режимов терапии резистентного ТБ^{37,38}

Режим	Рассчитанная цена* (2020, долл. США)
Стандартизованный короткий режим длительностью 9–12 месяцев 6 Bdq 4 Cfz E HdHLfxPto Z / 5 Cfz E Lfx Z	540 долл. США
Модифицированные короткие режимы длительностью 9–12 месяцев 6 Bdq 2 Lzd 4 Cfz E HdH Lfx Z / 5 Cfz E Lfx Z 6 Bdq Lfx Lzd Cfz DIm 6 Bdq Lzd Cfz DIm	481 долл. США 2150 долл. США 2136 долл. США
Индивидуализированные режимы длительностью 18–20 месяцев 6 Bdq Lfx Lzd Cfz Cs / 12 Lfx Lzd Cfz Cs 12 Bdq Lfx Lzd Cfz / 6 Lfx Lzd Cfz 18 Bdq Lfx Lzd Cfz 20 Bdq Lzd Cfz DIm	1168 долл. США 1077 долл. США 1298 долл. США 7317 долл. США
Режим Nix-ТВ длительностью 6–9 месяцев 6 Bdq Pa Lzd	905 долл. США
*Рассчитанная стоимость режима учитывает ежемесячную стоимость бедаквилина 45 долл. США со скидкой 20 % при ежегодном объеме более 125 000 курсов терапии.	

Таблица 9б. Что определяет стоимость режимов терапии резистентного ТБ

Препарат	Текущая цена* (на пациента в месяц)	Целевая цена дженериков (на пациента в месяц)**
Моксифлоксацин (M; Mx; Mfx)	10 долл. США	4–8 долл. США
Левифлоксацин (L; Lx; Lfx)	2,50 долл. США	7–17 долл. США
Линезолид – 600 мг (Lz; Lzd)	13 долл. США	5–13 долл. США
Клофазимин (Cfz)	15 долл. США	4–11 долл. США
Бедаквилин (J; Bdq)	45–57 долл. США	8–17 долл. США
Деламанид (D; DIm)	283 долл. США	5–16 долл. США
Претоманид (Pa)	61 долл. США	5–16 долл. США
*Минимальная цена GDF: http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp .		
**Диапазон целевой цены основан на рассчитанной стоимости активных и неактивных компонентов препарата, рецептуры, упаковки и наценки, включающей пограничную обоснованную выгоду: https://doi.org/10.1093/jac/dkw522 .		

Подробный анализ объемов поставок, ценообразования на противотуберкулезные препараты и характеристик пациентов, которым показаны отдельные препараты, приведен в кратком руководстве MSF, «Препараты для лечения DR-TB под микроскопом», 7-е издание.³⁹

ВРЕЗКА 3. ДЕТСКИЕ РЕЦЕПТУРЫ

Детские рецептуры левофлоксацина, моксифлоксацина, циклосерина, клофазимина, этамбутола, изониазида, этионамида, пипразинамида и PAS доступны в рамках Глобального механизма по обеспечению лекарственными средствами (GDF) инициативы «Стоп ТБ» и в настоящее время выпущены на рынок в 56 странах мира.⁴⁰ Эти препараты прошли процедуру обеспечения качества в рамках программы предварительной квалификации ВОЗ, однако вероятно не будут зарегистрированы на национальном уровне в большинстве стран, учитывая отсутствие интереса для компании (т. е. поскольку затраты на регистрацию превышают потенциал рынка). В отсутствие национальной регистрации в большинстве территорий эти препараты можно импортировать, используя схемы специального доступа.

Детский препарат бедаквилина по 20 мг был недавно зарегистрирован Управлением по контролю за оборотом пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), детский препарат деламанида в дозировке 25 мг доступен в рамках программы благотворительного использования Otsuka. Детский препарат линезолида в настоящее время разрабатывается. Диспергируемый препарат претоманида был разработан, однако исследования у детей еще не начаты, для чего требуются дополнительные данные о безопасности.

VI. НЕОБХОДИМЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Имеется ряд действий, которые могут предпринять активисты с целью преодоления барьеров, обсуждавшихся в предыдущих разделах, а также обеспечения равного доступа к лечению лекарственно-резистентного ТБ.

1 **Получение информации, представляющей интерес для национальных и субнациональных органов, формирующих политику здравоохранения, с целью внедрить международный стандарт терапии, изложенный в обновленном в 2020 году Объединенном руководстве по лечению лекарственно-резистентного туберкулеза ВОЗ и обоснованный имеющимися научными доказательствами**

- Проанализировать национальный стратегический план (NSP) и рекомендации по лечению ТБ на предмет пунктов, не соответствующих данному руководству ВОЗ
- Запросить информацию о количестве начатых курсов терапии резистентного ТБ с использованием различных режимов и сравнить эти данные с местной частотой.
- Оценить национальную проблему резистентного ТБ (т. е. общий бюджет программы, процент финансирования и долю местных ассигнований по сравнению с внешними).
- Понять механизмы и источники финансирования, используемые для приобретения препаратов, предназначенных для лечения лекарственно-резистентного ТБ, а также принципы работы соответствующих государственных тендеров.
- Проанализировать доступность программ питания, экономических программ и программ психологической поддержки, а также других поддерживающих программ для пациентов, получающих терапию по поводу лекарственно-резистентного ТБ.
- Опросить медицинских работников, а также бывших и текущих пациентов с ТБ на предмет их опыта и опасений, документировать политические и практические пробелы, а также искусственные барьеры на пути к доступу к лечению.

2 **Оказать давление на правительство и другие национальные и местные органы, направленное на повышение количества диагностированных случаев резистентного ТБ, а также данных пациентов, получающих стандартизированные, модифицированные или индивидуализированные режимы терапии, рекомендованные ВОЗ.**

- Создать потребность сообществ, страдающих ТБ, в проведении диагностики данной патологии и повышении грамотности, а также мониторинге доступности соответствующих тестов и режимов терапии на местном уровне.
- Создать связи между представителями сообществ, страдающих ТБ, а также муниципальными и гражданскими организациями.

- Сформировать контакты с национальной программой борьбы с ТБ и медицинскими работниками, занимающимися частной практикой, с целью расширения представлений об их позициях и потребностях, а также идентификации отправных точек и возможностей для их убеждения.
- Составить письма членам парламента и официальным лицам правительственных организаций, в том числе местного или другого субнационального уровня, участвующих в местном и внешнем финансировании программ здравоохранения.
- Привлечь членов координирующего механизма вашей страны (ССМ), а также другие органы, запрашивающие финансирование из международных источников.

3 Наделение спонсоров оригинальных препаратов и поставщиков дженериков бедаквилина, деламаида и претоманида ответственностью за обеспечение доступности данных препаратов.

- Запрос на прозрачность объемов, цен, ценообразования, а также условия лицензионных соглашений.
- Формирование единой международной цены доступа, основанной на стоимости продаваемого препарата (COGS; затрат на производство препарата) и ежегодных объемов продаж.
- Работа с юридическими, академическими и публичными заинтересованными организациями с целью выработки национальной политики упреждающего доступа, правового урегулирования и других механизмов, имеющих для обеспечения входа на рынок дополнительных производителей дженериков.
- Продвижение регистрации новых препаратов и их дженериков в вашем национальном регуляторном органе, а также ускорение рассмотрения заявки на регистрацию средств терапии резистентного ТБ в вашем национальном регуляторном органе.

4 Убеждение правительства, спонсоров препарата и других структур, финансирующих исследования в области ТБ, на продолжение инвестиций в инициативы, направленные на восполнение критических пробелов данных и последующую оптимизацию терапии лекарственно-резистентного ТБ.

- Информирование органов, осуществляющих политику в области здравоохранения, о доступных средствах терапии ТБ, в том числе каким образом (если доказано) препараты и содержащие их режимы могут делать терапию резистентного ТБ короче, проще, безопаснее и эффективнее.
- Поощрение повышения правительственных инвестиций в исследования ТБ, а также вклад в разработку соответствующих инициатив и инновационных моделей исследований, которые обеспечивают прозрачность, сотрудничество и доступ к препаратам.
- Создание и осуществление работы местных консультативных комитетов (СAB) или других механизмов, в соответствии с которыми сообщества, страдающие ТБ, могут получать доступ к противотуберкулезным препаратам, а также спонсоров исследований с целью обеспечения инвестиций в научные исследования, отражающие потребности и приоритеты общества.

VII. ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НА ПУТИ ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ РЕЖИМОВ

Активисты услышат большое количество обоснований отказа от внедрения стандартизованных, модифицированных и индивидуализированных режимов терапии, рекомендуемых ВОЗ. Некоторые часто встречающиеся возражения приведены ниже, наряду с доказательствами и аргументами, которые активисты могут использовать для их преодоления.

ВОЗРАЖЕНИЕ: Новые препараты и режимы слишком дороги.

ОТВЕТ: Да, новые препараты и режимы дороги, однако стоимость лечения резистентного ТБ субоптимальными режимами значительно выше. Эта стоимость включает повышение частоты осложнений и время отсутствия на работе, что приводит к снижению дохода и финансовой нестабильности, а также последующей трансмиссии резистентности и повышению риска необратимой инвалидизации и смерти. Повышение потребности и объемов необходимо для повышения интереса поставщиков и производителей дженериков, что может привести к снижению цены. Правительственные органы могут вести переговоры с фармацевтическими компаниями напрямую или совместно с другими правительственными органами и международными организациями с целью объединения усилий, объемов и снижения цены. При отсутствии результатов переговоров правительство имеет другие инструменты, которые могут использоваться для обеспечения доступа к необходимым препаратам, доступ к которым в противном случае затруднен (например, обязательное лицензирование).

ВОЗРАЖЕНИЕ: Бедаквилин и деламаид не могут быть использованы в комбинации

ОТВЕТ: Это не так. Хотя оба препарата могут удлинять интервал QT, в исследовании, которое было специально спланировано для оценки возможности безопасного комбинированного использования бедаквилина и деламаида (ACTG A5343;NCT02583048) было показано, что комбинированное влияние на длительность интервала QT при комбинировании бедаквилина и деламаида является «клинически умеренным и не более чем аддитивным», и была продемонстрирована безопасность использования комбинации данных препаратов со стороны сердца при резистентном ТБ. В обновленном в 2020 году *Объединенном руководстве ВОЗ по туберкулезу*, модуль 4: Лечение – лечение лекарственно-резистентного туберкулеза ВОЗ проанализировала эти и другие данные и утверждает, что бедаквилин и деламаид могут безопасно комбинироваться при лечении лекарственно-резистентного ТБ.

ВОЗРАЖЕНИЕ: Терапия бедаквилином и деламаидом не может продолжаться более 6 месяцев.

ОТВЕТ: Это не так. В настоящее время отсутствуют доказательства того, что повышение длительности терапии бедаквилином или деламаидом свыше 6 месяцев ассоциировано с какими-либо неблагоприятными исходами. В исследованиях, которые послужили обоснованием первичной регистрации бедаквилина и деламаида, оценивалось только использование этих препаратов в течение первых 6 месяцев терапии; однако наблюдательные данные, в том числе полученные в рамках проекта «Покончим с туберкулезом», продемонстрировали безопасность и потенциальную значимость продления курса терапии этими препаратами более 6 месяцев в отдельных ситуациях (например, при замедленной конверсии культуры, непереносимости других ключевых препаратов, входящих в состав режима, что требует временного прекращения или полной его отмены). Автоматическая отмена бедаквилина или деламаида после истечения 6 месяцев может снижать эффективность режима последующей терапии, что, в свою очередь, повышает риск неблагоприятных исходов лечения.

ВОЗРАЖЕНИЕ: Парентеральные препараты более доступны и используются на протяжении нескольких десятилетий.

ОТВЕТ: Парентеральные препараты могут быть менее дорогими, однако их введение гораздо более затруднительно, и они менее безопасны и эффективны, нежели новые и дополнительные противотуберкулезные средства, рекомендуемые вместо них. На самом деле, результаты представленного комиссии ВОЗ мета-анализа данных отдельных пациентов, использовавшегося для разработки обновлений 2020 года руководства по лечению ТБ, продемонстрировали ассоциацию между использованием канамицина и капреомицина и неблагоприятными исходами лечения. В том же мета-анализе амикацин продемонстрировал умеренную пользу, однако его использование также ассоциировалось с частыми серьезными нежелательными явлениями, в том числе необратимой потерей слуха.⁴⁴ Если учесть затраты на мониторинг и лечение нежелательных явлений, в частности, потери слуха, использование парентеральных препаратов может быть весьма дорогим.

ВОЗРАЖЕНИЕ: Необходимо завершение программ лечения с использованием имеющегося запаса парентеральных препаратов.

ОТВЕТ: ВОЗ рекомендует отказаться от использования канамицина и капреомицина и использовать только амикацин в качестве терапии спасения (т. е. в ситуациях, когда невозможно назначение эффективной терапии). Учитывая эти рекомендации, а также реальный и серьезный риск ненужного вреда, сохраняющийся при использовании этих препаратов, представляется неэтичным использование данных средств только с целью расходования имеющихся запасов. На самом деле, Международный фонд и другие источники финансирования намеренно заявляют о том, что они желали бы профинансировать программы уничтожения препаратов, более не рекомендуемых ВОЗ.⁴⁵ Амикацин может использоваться при лечении других серьезных бактериальных инфекций, и поэтому его запасы могут быть при необходимости перенаправлены в программы по лечению других заболеваний в данной стране.⁴⁶

ВОЗРАЖЕНИЕ: Данные, специфичные для страны, требуют расширенного доступа к новым режимам.

ОТВЕТ: В клинические и наблюдательные исследования часто включаются пациенты, проживающие в различных населенных пунктах различных стран, с целью обеспечения разнородности и репрезентативности популяций, а также возможности применения результатов к различным популяциям, географическим территориям и условиям. Программы, действующие в стране, могут желать проведения операционных исследований с целью расширения представлений и оптимизации внедрения новых режимов в этих условиях, однако проведение местных клинических исследований не является необходимым для оценки безопасности и эффективности рекомендуемых режимов и может замедлять доступ к улучшенным режимам терапии.

ВОЗРАЖЕНИЕ: Новые противотуберкулезные препараты должны быть «защищены».

ОТВЕТ: Клиницисты и программы должны уделять большее внимание защите пациентов, которым они служат. Стратегия «Защита новых препаратов» может оказывать противоположное влияние и затруднять пользование пациентами правами на сохранение здоровья и извлечение пользы от научного прогресса. Наилучшим способом защиты новых препаратов является оптимизация режимов, в которых они используются, и обеспечение адекватной поддержки пациентов для того, чтобы они завершали лечение. Нарушением прав человека является ограничение использования препаратов с тем, чтобы применять их для будущих пациентов с ТБ, вместо того чтобы использовать оптимизированные режимы терапии для пациентов с резистентным ТБ уже сегодня.

ВОЗРАЖЕНИЕ: COVID-19 сильно затруднил внедрение новых режимов терапии.

ОТВЕТ: Внедрение полностью пероральных коротких режимов терапии резистентного ТБ может на самом деле уменьшать бремя программ здравоохранения применительно как к ТБ, так и к COVID-19, а также защищать пациентов с ТБ от ненужных рисков экспозиции COVID-19. Использование парентеральных препаратов для лечения ТБ требует личного контакта и совершения ежедневных визитов к медицинскому работнику, что, в свою очередь, повышает риск экспозиции пациентов с ТБ COVID-19 и увеличивает нагрузку на учреждения здравоохранения и их персонал. Напротив, внедрение новых, пероральных режимов терапии резистентного ТБ помогает минимизировать посещение соответствующими пациентами медицинских учреждений.⁴⁷

**Хотите получить дополнительную информацию?
Напишите: communications@treatmentactiongroup.org**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment; Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/item/9789240007048>.
2. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1061087/retrieve>.
3. World Health Organization. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/2019/rapid_communications_MDR/en/.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
5. World Health Organization. Key changes to treatment.
6. Branigan D. An Activist's Guide to Tuberculosis Diagnostic Tools. New York: Treatment Action Group; 2020. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-tuberculosis-diagnostic-tools/>.
7. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018 Apr;6(4):265–275. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30078-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30078-X).
8. U.S. Department of Health and Human Services [Internet]. AIDSinfo: Drugs. (cited 2020 June 3). <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/>.
9. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/.
10. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/item/9789240006997>.
11. Janssen Therapeutics. Highlights of prescribing information for Sirturo (bedaquiline). 2012 December. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/2043384s000lbl.pdf.
12. TB Alliance. Highlights of prescribing information for Pretomanid. 2019 September. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212862Orig1s000TOC.cfm.
13. Otsuka Novel Products GmbH. Summary of product characteristics: Deltyba (delamanid). 2014 April. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/deltyba-epar-product-information_en.pdf.
14. World Health Organization. WHO operational handbook.
15. Loveday M, Hughes J, Sunkari B, et al. Maternal and infant outcomes among pregnant women treated for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 6. <https://doi.org/10.1093/cid/cia189>. [Epub ahead of print]
16. World Health Organization. Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users: An integrated approach. Geneva: World Health Organization; 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930_eng.pdf
17. World Health Organization. Active drug-safety monitoring and management: framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204465/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf?sequence=1.
18. World Health Organization, Stop TB Partnership Global Drug Facility and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on the WHO rapid communication 2019: Key changes to the treatment of drug resistant TB, Version 1.1. Geneva: World Health Organization; 2020. (cited 2020 June 10). <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/faqs-updated-final-version.pdf?ua=1>.
19. World Health Organization. Global TB Programme Newsflash: Meeting on update of the WHO drug-resistant TB treatment guidelines, 12-14 November 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 November 9. https://mailchi.mp/who/results_call_data?e=2898848a73.
20. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Sep; 6(9):699–706. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30235-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30235-2/fulltext).
21. Skrahina A, Hurevich H, Setkina S, et al. Bedaquiline containing regimens for the treatment of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis at the programmatic level in Belarus. Prospective cohort study. *Eur Respir J* 2019;54:Suppl.63,OA2136. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.OA2136.
22. World Health Organization. Public call for individual patient data on treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2019 August 1. https://www.who.int/tb/features_archive/Public-call-individual-patient-data-treatment-drug-res/en/.

23. Khan U, Huerga H, Khan AJ, et al. The endTB observational study protocol: Treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis.* 2019 Aug;19(1):733. doi: 10.1186/s12879-019-4378-4.
24. endTB. Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns: endTB interim analysis [Internet]. 2018 July 13. (cited 2020 June 10). <http://www.endtb.org/resources/endtb-interim-analysis-july2018>.
25. Loveday M, et al. Maternal and infant outcomes..
26. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020 Mar;382:893-902. doi:10.1056/NEJMoa1901814.
27. Cox V, McKenna L, Acquah R, et al. Clinical perspectives on treatment of rifampicin-resistant/multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* Forthcoming 2020.
28. Schnippel K, et al. Effect of bedaquiline on mortality.
29. Ahmad N, Ahuja S, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: An individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018 Sep;392(10150):821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
30. endTB. endTB interim analysis.
31. Franke, M. Final outcomes of patients in the endTB observational cohort. Paper presented at: 50th Union World Conference on Lung Health, Symposium SP-13-C3. 2019 October 31. Hyderabad, India.
32. Conradie F, et al. Treatment of highly drug-resistant tuberculosis.
33. Lessem E. An activist's guide to regulatory issues: Ensuring fair evaluation of and access to tuberculosis treatment. New York: Treatment Action Group; 2015. <https://www.treatmentactiongroup.org/publication/an-activists-guide-to-regulatory-issues/>.
34. Johnson & Johnson. Stop TB Partnership and Johnson & Johnson, with support from USAID and The Global Fund, Announce Price Reduction for SIRTURO® (bedaquiline) for Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis in Low- and Middle-Income Countries [Press release]. Geneva: Johnson & Johnson; 2020 July 6. <https://www.jnj.com/stop-tb-partnership-and-johnson-johnson-with-support-from-usaid-and-the-global-fund-announce-price-reduction-for-sirturo-bedaquiline-for-treatment-of-drug-resistant-tuberculosis-in-low-and-middle-income-countries>.
35. Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, et al. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jan;72(4):1243–1252. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw522>.
36. DR-TB STAT. Global summary of bedaquiline and delamanid use [Internet]. 2020 March (cited 2020 June 9). <http://drtb-stat.org/country-updates/>.
37. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope, 7th edition. Geneva: Médecins Sans Frontières Access Campaign; Forthcoming 2020. <https://msfaccess.org/drtb-drugs-under-microscope>.
38. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Stop TB Partnership's Global Drug Facility (STBP/GDF) FAQs on bedaquiline price reduction and free goods [Internet]. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2020 July 6. <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/2020.07.06%20FAQs%20for%20bedaquiline%20price%20announcement.pdf>.
39. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope.
40. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Accelerating the Roll-Out of TB Innovations through the Stop TB/GDF Launchpad: The Stop TB/GDF Pediatric Drug-Resistant TB Initiative. Progress Report presented to the Stop TB Partnership Coordinating Board. 2019 (cited 2020 June 18). <http://www.stoptb.org/assets/documents/about/cb/meetings/32/32-09%20Global%20Drug%20Facility/Pre%20read/32-9-1.1%20STBP%20GDF%20Paediatric%20DR-TB%20Initiative%20EB%20Pre-Read.pdf>.
41. McKenna L. The Tuberculosis Pipeline Report. New York: Treatment Action Group; 2019. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2019/12/pipeline_tb_treatment_lm_final.pdf.
42. Barr L. Tuberculosis Research Funding Trends, 2005–2018. New York: Treatment Action Group; 2019. <https://www.treatmentactiongroup.org/resources/tbrd-report/tbrd-report-2019/>.
43. Dooley KE, Rosenkranz SL, Conradie F, et al. QT effects of bedaquiline, delamanid or both in MDR-TB patients: The DELIBERATE trial (Abstract 84). Paper presented at: 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2019 March 4–7; Seattle, Washington. <http://www.croiconference.org/sessions/qt-effects-bedaquiline-delamanid-or-both-mdr-tb-patients-deliberate-trial>.
44. Reuter A, Tisile P, von Delft D, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(11):1114–1126. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0468>.
45. World Health Organization, Stop TB Partnership Global Drug Facility and the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Frequently asked questions on WHO rapid communication.
46. Cox V, et al. Clinical perspectives on treatment.
47. Cox V, Wilkinson L, Grimsrud A, et al. Critical changes to services for TB patients during the COVID-19 pandemic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020 May 1:24(5):542-544. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0205>.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org
 90 Broad Street, Suite 2503 New York, NY 10004
 Tel 212.253.7922, Fax 212.253.7923
 tag@treatmentactiongroup.org