

РУКОВОДСТВО ДЛЯ АКТИВИСТА ПО **УКОРОЧЕННОЙ СХЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ** *ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА*

Март 2025 г.

РУКОВОДСТВО ДЛЯ АКТИВИСТА ПО УКОРОЧЕННОЙ СХЕМЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Март 2025 г.

Составил: Линдси МакКенна (Lindsay McKenna)

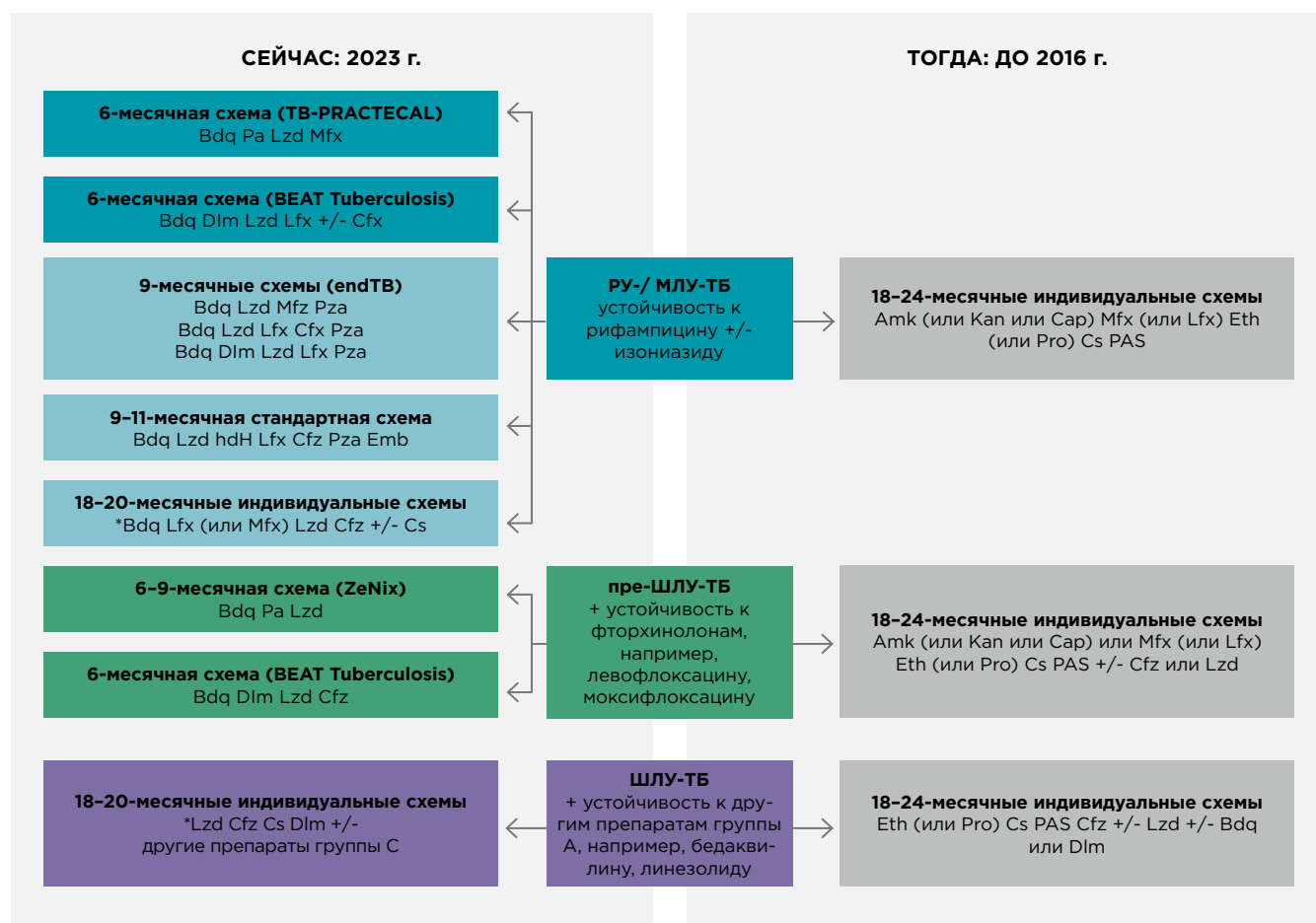
Проверил: Франческа Конради (Francesca Conradie), Теджасвини Дхармапури Вачаспати (Tejaswini Dharmapuri Vachaspathi), Жоэль Дунтио Офимбудем (Joelle Dountio Ofimboudem), Дженнифер Фьюрин (Jennifer Furin), Манса Мбенга (Mansa Mbenga), Брайан Кайзер (Brian Kaiser), Фуад Мирзаев (Fuad Mirzayev), Кристоф Пеппен (Christophe Perrin), Нгуен Тхи Ким Дунг (Nguyễn Thi Kim Dung), Леся Тонконог (Lesya Tonkonog), Аиша Линату Абдулрахман (Aisha Linatu Abdulrahman)

I. ВВЕДЕНИЕ И ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В 2025 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обновила Модуль 4 своих «Сводных руководящих принципов по лечению туберкулеза», внося существенные изменения в рекомендации по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ).¹ Обновленные рекомендации расширяют шести- и девятимесячные схемы лечения, рекомендованные для лечения туберкулеза с устойчивостью к рифампицину или с множественной лекарственной устойчивостью (РУ/МЛУ-ТБ) с пре-широкой лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (пре-ШЛУ-ТБ) или без нее. В данном «Руководстве активиста» рассматриваются клинические испытания, лежащие в основе рекомендаций ВОЗ (**TB-PRACTECAL**, **ZeNix**, **BEAT Tuberculosis** и **endTB**), и приводится информация в поддержку адвокации за доступ к наилучшим из имеющихся схем лечения.

Впервые ВОЗ представила рекомендации, поддерживающие применение стандартной схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза продолжительностью 9–11 месяцев, в 2016 году.² В течение нескольких лет, с учетом появляющихся новых данных, ВОЗ внесла изменения в состав рекомендуемой ею стандартной укороченной схемы лечения, заменив инъекционный препарат на бедаквилин и одобрив использование линезолида вместо этионамида на основании опыта реализации программ в Южной Африке.³ В своих рекомендациях от 2022 года ВОЗ одобрила применение шестимесячной схемы лечения, состоящей из бедаквилина (В), претоманида (Рa) и линезолида (L), с моксифлоксацином (М) или без него в зависимости от наличия устойчивости к фторхинолонам (т. е. к моксифлоксацину). Эта шестимесячная схема лечения (известная как BPaL(M)) остается предпочтительным вариантом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Однако последняя рекомендация ВОЗ по схемам лечения без претоманида позволяет детям, подросткам младшего возраста, беременным женщинам и другим группам, которые в противном случае были бы лишены доступа к шестимесячной схеме BPaL(M), воспользоваться преимуществами более коротких схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.

РИСУНОК 1. СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА: СЕЙЧАС И ТОГДА



*Примеры индивидуальных схем лечения, содержащих 4–5 препаратов, отобранных в соответствии с таблицей приоритетных препаратов ВОЗ; состав схемы может варьироваться в зависимости от профиля лекарственной устойчивости конкретного пациента и, возможно, других факторов.

КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ ЭТИМ РУКОВОДСТВОМ

Мы подготовили данное руководство, чтобы предоставить активистам информацию об укороченных схемах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, включая результаты недавних клинических испытаний, ключевые моменты, которые следует учитывать при лечении особых групп населения, а также предполагаемые препятствия для доступа к лечению. Здесь также представлены меры, которые активисты могут предпринять, и аргументы, которые они могут использовать для отстаивания права на доступ к укороченным схемам лечения.

В этом руководстве названия схем лечения приводятся в сокращенном виде: цифры обозначают продолжительность лечения в месяцах, буквы — отдельные препараты, входящие в каждую схему, а косая черта разделяет интенсивную и поддерживающую фазы лечения. Например, сокращение **«6ВРaLM»** означает «шестимесячный курс лечения бедаквилином, претоманидом, линезолидом и моксифлоксацином». В таблице ниже приведены часто используемые сокращения для каждого противотуберкулезного препарата.

СОКРАЩЕННЫЕ НАЗВАНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

амоксциллин-клавулановая кислота	AMX-CLV	линезолид	Lzd, Lz, L
амикацин	Am	меропенем	Mpm
бедаквилин	B, Bdq	моксифлоксацин	M, Mfx, Mx
клофазимин	C, Cz, Cfz	пара-аминосалициловая кислота	PAS
циклосерин	Cs	претоманид	Pa
деламанид	D, Dlm	протионамид	Pto
этамбутол	E, Emb	пиразинамид	Z, Pza
этионамид	Eto	рифампицин	R, Rif
высокая доза	hd	рифапентин	P, Rpt
имипенем-циластатин	Imp-Cln	стрептомицин	S
изониазид	H, Inh	теризидон	Trd, Tzd
левофлоксацин	Lfx, Lx		

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Каждый из препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, обладает механизмом действия, направленным на обезвреживание или уничтожение бактерий туберкулеза. Определенные изменения в бактериях (т. е. мутации) могут препятствовать реализации ожидаемого действия препарата, инактивируя его или блокируя его проникновение в клетку бактерии туберкулеза или удержание внутри нее. Мутации, вызывающие устойчивость, могут возникать естественным путем или развиваться со временем в результате неправильного или нерегулярного приема препаратов. Лекарственно-устойчивый туберкулез может передаваться от человека к человеку (такая устойчивость называется первичной или передаваемой) или развиваться в результате неадекватного лечения из-за недостаточной дозы, нарушения всасывания, а также прерывания или неполного курса лечения туберкулеза (такая устойчивость называется приобретенной).

По оценкам, ежегодно 500 000 человек заболевают лекарственно-устойчивым туберкулезом, однако лишь 30 % из них ставят диагноз и назначают лечение. Глобальные показатели успешности лечения среди тех, кому поставлен диагноз и кто проходит лечение, колеблются в пределах 60–70 %.⁴ Лекарственно-устойчивый туберкулез имеет много форм. Подкатегории, входящие в общую категорию лекарственно-устойчивого туберкулеза, определяются по лекарственным средствам, к которым туберкулезные бактерии проявляют устойчивость.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ —

способ (или несколько способов), с помощью которого противотуберкулезный препарат инактивирует или уничтожает бактерии туберкулеза, например, путем подавления выработки энергии (бедаквилин) или роста за счет ингибирования синтеза клеточной стенки (претоманид).

РИСУНОК 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА



*У многих людей диагностируют РУ-ТБ, поскольку это единственный показатель лекарственной чувствительности, на который проверяется их штамм туберкулеза. Именно поэтому в рекомендациях ВОЗ РУ-ТБ и МЛУ-ТБ часто объединяют в одну группу — лечение в обоих случаях одинаковое.

II. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ШЕСТИМЕСЯЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

ТВ-PRACTECAL (NCT02589782)

Целью исследования ТВ-PRACTECAL была оценка безопасности и эффективности трех шестимесячных схем лечения на основе бедаквилина, претоманида и линезолида у взрослых и подростков с РУ-/МЛУ-ТБ. Три экспериментальные схемы лечения включали: (1) BPaL, (2) BPaL в сочетании с клофазимином (BPaLC) и (3) BPaL в сочетании с моксифлоксацином (BPaLM). Каждую из трех исследуемых групп сравнивали с контрольной группой, состоящей из участников, получавших рекомендованную ВОЗ стандартную схему лечения продолжительностью 9–11 или 18–20 месяцев. В исследование ТВ-PRACTECAL входили 552 участника из семи центров в трех странах: Беларуси, Южной Африке и Узбекистане. Участники исследования представляли широкий спектр людей с туберкулезом, включая подростков в возрасте до 15 лет (4 %), людей, живущих с ВИЧ, независимо от уровня CD4 (27,6 %), и людей с **кавернозной формой заболевания** (60,7 %).

Исследование проводилось в два этапа. Все три исследуемые схемы лечения продемонстрировали хорошие результаты на первом этапе, однако по логистическим причинам на второй этап была выведена только одна из них (BPaLM). Было показано, что шестимесячная схема BPaLM **не уступает** (не хуже) и **превосходит** (лучше) стандартные схемы лечения продолжительностью 9–20 месяцев. Неблагоприятные исходы лечения (т. е. совокупность таких событий, как смерть, неэффективность лечения, прекращение лечения, например, смена двух или более препаратов, прекращение наблюдения или рецидив туберкулеза) у пациентов, рандомизированных в группу, получавшую шестимесячную схему BPaLM, наблюдались значительно реже (16/138, 11,7 %), чем среди

КАВЕРНОЗНАЯ ФОРМА

— показатель тяжести туберкулеза. У людей с более обширными поражениями легких (кавитации, выявленные при рентгенографии грудной клетки) болезнь, как правило, протекает в более тяжелой форме.

«НЕ УСТУПАЕТ» означает, что вмешательство не уступает контролю на заранее установленную величину (называемую пределом не меньшей эффективности).

«ПРЕВОСХОДИТ» означает, что вмешательство превосходило контроль на заранее установленную величину.

пациентов, рандомизированных в группу более длительных стандартных схем лечения (56/137, 40,9 %).⁵ Разница в неблагоприятных исходах была обусловлена ранним прекращением лечения в контрольной группе, главным образом из-за нежелательных явлений.⁶ Было установлено, что шестимесячная схема BPaLM является более безопасной, чем более длительные стандартные схемы лечения: 23 % участников этой схемы по сравнению с 48 % участников контрольной группы испытали по крайней мере одно серьезное **нежелательное явление** или нежелательное явление 3-й степени тяжести или выше. На основании этих сведений комитет по мониторингу данных и безопасности (DSMB) принял решение о прекращении исследования до завершения набора участников. Это может повлиять на возможность полной оценки эффективности схемы лечения в подгруппах пациентов и по другим показателям (например, смертность и безрезультатное лечение), поскольку в исследование было включено меньше участников, чем планировалось.

ZeNix (NCT03086486)

Целью исследования ZeNix была оптимизация безопасности и переносимости шестимесячной схемы лечения BPaL с использованием различных доз и продолжительности применения линезолида у взрослых и подростков с пре-ШЛУ-ТБ (МЛУ-ТБ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам). Исследование ZeNix основано на однокрупном интервенционном исследовании Nix-TB (NCT02333799), в ходе которого впервые была доказана эффективность шестимесячной схемы лечения BPaL в отношении штаммов туберкулеза с высокой лекарственной устойчивостью; успешные результаты лечения были отмечены у 90 % (98 из 109) участников исследования.⁷ В Nix-TB линезолид назначали в дозе 1200 мг в сутки в течение всех шести месяцев лечения, однако только 37 участников (34 %) прошли полный шестимесячный курс линезолида без каких-либо перерывов, и только 16 участников (15 %) прошли полный шестимесячный курс линезолида в первоначально назначенной дозе 1200 мг в сутки. В общей сложности у 62 участников (57 %) во время лечения наблюдались нежелательные явления 3-й степени или выше.

Периферическая нейропатия развилась у 88 (81 %), а **миелосупрессия** — у 52 участников (48 %).

С целью повышения безопасности и переносимости схемы лечения BPaL в рамках исследования ZeNix была проведена оценка с использованием четырех различных подходов: к дозировке (1200 мг против 600 мг в сутки) и продолжительности лечения линезолидом (два против шести месяцев). В исследование ZeNix вошел 181 участник в 11 центрах в четырех странах: Южной Африке, Грузии, Молдове и России. В исследовании участвовали взрослые и подростки в возрасте 14 лет и старше, а также люди, живущие с ВИЧ, с показателем CD4 не менее 100 клеток/мм³ (20 %). Схема BPaL с линезолидом в дозе 600 мг в сутки в течение шести месяцев продемонстрировала наилучший баланс безопасности и эффективности (наиболее благоприятный профиль «риск-польза»): у 40 из 45 участников (89 %) результат был классифицирован как благоприятный, а для 6 из 45 участников (13 %) потребовалась коррекция дозы линезолида.⁸ Среди участников, рандомизированных для получения BPaL с линезолидом в дозе 600 мг в течение шести месяцев, периферическая нейропатия 3-й степени или ниже была зарегистрирована у 11 из 45 участников (24 %), а миелосупрессия — у 1 из 45 (2 %). В отличие от исследования TB-PRACTECAL, дизайн исследования ZeNix не предусматривал **контрольной группы**, получавшей стандартное лечение, что ограничивает возможность прямого сравнения ZeNix с другими рекомендованными ВОЗ схемами лечения продолжительностью 9–11 или 18–20 месяцев.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ ЯВЛЕНИЕ

— это непреднамеренный, неблагоприятный клинический признак или симптом, возникающий в связи с применением лекарственного средства или схемы лечения. В клинических испытаниях нежелательные явления часто «классифицируются» с использованием стандартных шкал. Шкала обычно варьируется от 1 до 5, где 1 означает явление легкой степени тяжести, а 5 — летальный исход.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

— это поражение нервов в конечностях, которое может вызывать онемение и боль, начинающиеся в пальцах рук и ног и распространяющиеся вверх.

МИЕЛОСУПРЕССИЯ — это снижение выработки клеток крови в костном мозге. Может проявляться в виде анемии (снижение количества эритроцитов, вызывающее усталость), нейтропении (снижение количества лейкоцитов, повышающее риск развития тяжелых инфекций) или тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов, приводящее к появлению синяков или кровотечений).

КОНТРОЛЬНЫЕ ГРУППЫ

снижают риск возникновения систематической ошибки в исследовании и позволяют исследователям напрямую сравнивать эффективность нового лекарственного препарата или схемы лечения с существующим стандартом лечения.

BEAT Tuberculosis (NCT04062201)

Исследование BEAT Tuberculosis представляло собой рандомизированное контролируемое клиническое испытание, в ходе которого оценивалась эффективность и безопасность шестимесячной схемы лечения, состоящей из бедаквилина, деламанида и линезолида в сочетании с левофлоксацином и/или клофазимин в зависимости от устойчивости к фторхинолонам (6BDLz + Lx или C), у пациентов с РУ-/МЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ. В исследование было включено 402 участника в двух центрах в Южной Африке. Участники были рандомизированы на группы, получавшие либо схему BEAT Tuberculosis, либо стандартное лечение продолжительностью 9–11 месяцев* при РУ-/МЛУ-ТБ, либо более длительную индивидуальную схему лечения в случае выявления устойчивости к фторхинолонам у участников, рандомизированных в группу стандартного лечения. В исследовательскую популяцию входили люди, живущие с ВИЧ (50 %).⁹ Лишь у небольшого числа участников (16 %) была выявлена устойчивость к фторхинолонам, что ограничило возможность сделать однозначные выводы об эффективности шестимесячной схемы BEAT Tuberculosis при лечении пре-ШЛУ-ТБ. В другом исследовании, непосредственно посвященном пре-ШЛУ-ТБ и получившем название endTB-Q, была проверена та же схема лечения (BDLzC) продолжительностью шесть или девять месяцев. Было установлено, что, несмотря на более высокую безопасность и переносимость, схема BDLzC не продемонстрировала такой же эффективности, как более длительные схемы, составлявшие контрольную группу.¹⁰ Разница в эффективности была особенно заметна у участников с более выраженной формой заболевания. Данные исследования endTB-Q еще не прошли экспертную оценку ВОЗ.

Эффективность и безопасность схемы лечения BEAT Tuberculosis были сопоставимы со стандартной схемой лечения продолжительностью 9–11 месяцев или более; благоприятный исход лечения был отмечен у 86,1 % участников через год после завершения лечения (по сравнению с 86 % среди участников, получавших стандартное лечение).^{11,12} У 74 (37 %) участников в группе BEAT Tuberculosis и у 63 (31,2 %) участников в контрольной группе, соответственно, в ходе лечения развились тяжелые нежелательные явления, и в каждой группе умерли по 10 участников.¹³ В аналогичном одгрупповом исследовании, проведенном в Индии, шестимесячная схема лечения, содержащая бедаквилин и деламанид, была признана безопасной и эффективной: благоприятный исход лечения был отмечен у 86 % участников через шесть месяцев после окончания лечения.¹⁴

Важно отметить, что в исследовании BEAT Tuberculosis, проведенном в Южной Африке, участвовали беременные и дети в возрасте от шести лет — группы населения, которые в настоящее время не имеют права на доступ к преимуществам шестимесячной схемы лечения BPaL(M). Эти данные позволяют беременным и детям воспользоваться преимуществами шестимесячной схемы лечения с применением четырех препаратов, даже несмотря на то, что пробелы в данных об использовании претоманида в этих группах населения все еще восполняются (более подробная информация об этом будет позже).

endTB (NCT02754765)

Исследование endTB представляло собой рандомизированное контролируемое клиническое испытание, целью которого было определить оптимальные схемы комбинирования новых и **перепрофилированных препаратов** для сокращения продолжительности лечения РУ-/МЛУ-ТБ. В рамках endTB было проведено сравнение пяти исследуемых девятимесячных схем лечения, включающих бедаквилин и/или деламанид, с контрольной группой, состоящей в основном из участников, получавших лечение по 18–20-месячным схемам (что являлось стандартом лечения в большинстве стран на момент начала набора участников в 2017 году). В исследование было включено 754 участника в 12 центрах в семи странах: Грузии, Индии, Казахстане, Лесото, Пакистане, Перу и Южной Африке. В группу участников входили подростки в возрасте от 15 лет (3,6 %), люди, живущие с ВИЧ, независимо от количества клеток CD4 (14,1 %), и люди с кавернозной формой туберкулеза (56,9 %).

В трех из исследуемых схем лечения была продемонстрирована не меньшая эффективность по сравнению с контрольной группой — 9BLzMZ, 9BLzLxCZ и 9BDLzLxZ (девятимесячные схемы, включающие бедаквилин, линезолид, пипразинамид, а также моксифлоксацин или левофлоксацин, с добавлением или без добавления деламанида или клофазимина).¹⁵ Эти три схемы лечения, не уступающие контрольной схеме endTB, показали сопоставимые результаты с благоприятными исходами лече-

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ — это лекарственные средства, изначально разработанные и предназначенные для лечения других заболеваний, которые впоследствии стали применяться для лечения туберкулеза (например, клофазимин изначально был разработан для лечения проказы).

* Лечение с применением левофлоксацина, клофазимина, пипразинамида и этамбутола в течение 9–11 месяцев с добавлением бедаквилина в течение первых шести месяцев, линезолида в течение первых двух месяцев и высоких доз изониазида в течение первых четырех-шести месяцев.

ния в диапазоне 85–90 % (по сравнению с 81 % в контрольной группе).¹⁶ Эти три схемы лечения, не уступающие контрольной схеме endTB, также были сопоставимы с контрольной схемой с точки зрения безопасности: доля участников, у которых наблюдались какие-либо серьезные нежелательные явления, составляла 14,3–15,8 % (по сравнению с 16,7 % в контрольной группе), а число участников, у которых наблюдались любые нежелательные явления 3-й степени или выше, колебалось от 54,8 % до 61,4 % (по сравнению с 62,7 % в контрольной группе). Гепатотоксичность чаще наблюдалась у участников, получавших схемы endTB, по сравнению с контрольной группой: от 6,3 % до 18,3 % против 7,1 % — это, вероятно, связано с включением пиразинамида в схемы endTB.

Побочные эффекты и межлекарственное взаимодействие

Новые, укороченные схемы лечения представляют собой значительный прогресс в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза, однако, как и в случае с любой схемой лечения, важно обеспечить регулярный мониторинг пациентов на предмет побочных эффектов, некоторые из которых могут протекать бессимптомно. К схемам BPaL(M), BEAT Tuberculosis и endTB относят несколько значимых побочных эффектов, связанных с лечением. К ним относятся:

- **Миелосупрессия:** снижение выработки клеток крови в костном мозге. Может проявляться в виде анемии (снижение количества эритроцитов; вызывает усталость), нейтропении (снижение количества лейкоцитов; повышает риск развития тяжелых инфекций) или тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов; приводит к появлению синяков или кровотечений);
- **Гепатотоксичность:** повреждение или поражение печени, вызванное приемом лекарственного средства;
- **Кардиотоксичность (удлинение интервала QTc):** нарушение электрической активности сердца, способное привести к серьезным (а иногда и смертельным) нарушениям сердечного ритма;
- **Периферическая нейропатия:** повреждение нервов в конечностях, которое может вызывать онемение и боль, начинающиеся в пальцах рук и ног и распространяющиеся вверх;
- **Оптическая нейропатия:** повреждение нерва, передающего зрительную информацию от глаза к мозгу, что может вызывать боль в глазах и изменения зрения;
- **Гиперпигментация кожи:** потемнение и другие изменения кожи (связанные с применением клофазимина).¹⁷

Людям, страдающим туберкулезом, важно уметь распознавать признаки и симптомы этих известных побочных эффектов, связанных с лечением (см. рисунок 3), и сразу же сообщать о них своим лечащим врачам при их появлении, чтобы те могли провести осмотр, назначить необходимые обследования и принять соответствующие меры. Эти побочные эффекты, как правило, можно контролировать с помощью контрольных обследований, проводимых в начале лечения и через регулярные промежутки времени в течение всего курса лечения. К контрольным обследованиям относятся **электрокардиография (ЭКГ)**, клиническая оценка на предмет периферической нейропатии, проверка остроты зрения и цветового зрения для выявления оптической нейропатии, а также **анализы крови** (например, общий анализ крови для выявления анемии и других проявлений миелосупрессии, тесты функции печени).¹⁸ Эти рутинные обследования обычно позволяют выявить ранние признаки развивающихся побочных эффектов и побуждают медицинских работников принять меры для защиты пациентов от вреда.

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ

(ЭКГ) — исследование, которое позволяет измерить электрическую активность сердца и выявить нарушения ритма.

АНАЛИЗЫ КРОВИ позволяют провести лабораторную оценку функции печени и почек, общий анализ крови, а также другие тесты на функцию органов, показатели которых можно отслеживать по крови.

РИСУНОК 3. СИМПТОМЫ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, СВЯЗАННЫХ С ЛЕЧЕНИЕМ



Симптомы **МИЕЛОСУППРЕССИИ** могут включать усталость, слабость, головокружение, одышку, а также бледность кожи, губ и ногтевых лож.



Симптомы **ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ** могут включать тошноту, рвоту, усталость, недомогание, зуд (кожный зуд), лихорадку, боль в правом верхнем квадранте живота (или острую боль под ребрами) и желтуху (пожелтение кожи и белков глаз).



УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QTc часто протекает бессимптомно, но в тяжелых случаях может вызывать ощущение сердцебиения (трепетание в груди), одышку, боль в груди, головокружение, предобморочное состояние или обморок.



К симптомам **ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ** могут относиться боль в глазах, затуманенное зрение, слепые пятна, снижение цветового зрения (например, потеря способности различать красный и зеленый цвета) или полная потеря зрения.



К симптомам **ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ** могут относиться онемение и покалывание в стопах или кистях; жгучая, колющая или стреляющая боль в пораженных областях; а также потеря равновесия и координации.

Побочные эффекты лекарственных средств иногда могут усугубляться под действием других препаратов. Например, у двух препаратов может быть один и тот же побочный эффект, и в случае их совместного применения риск и выраженность этого общего побочного эффекта возрастают. Иногда один препарат может влиять на процесс метаболизма другого препарата в организме человека, что может привести к повышению или снижению концентрации препарата в крови и увеличению риска побочных эффектов (такие явления называются межлекарственным взаимодействием). Поскольку межлекарственное взаимодействие может усугубить побочные эффекты, связанные с лечением, при одновременном приеме определенных препаратов требуется повышенная бдительность и тщательный мониторинг. Например, при одновременном приеме бедаквилина и моксифлоксацина с другими препаратами, удлиняющими интервал QTc (например, клофазимин, метадон, противомаларийные препараты), необходимы повышенная бдительность и мониторинг с помощью ЭКГ. При одновременном назначении линезолида с другими серотонинергическими препаратами (например, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, применяемыми для лечения депрессии, антипсихотиками) следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет развития **серотонинового синдрома**.¹⁹ В отношении антиретровирусных препаратов для людей, живущих с ВИЧ, на фоне приема BPaL(M) или других схем лечения, содержащих бедаквилин, предпочтительна АРТ на основе ингибиторов интегразы (например, долутегравира), поскольку ингибиторы протеазы, усиливаемые ритонавиром ингибиторы протеазы (например, лопинавир/ритонавир) повышают концентрацию бедаквилина, а эфавиренц снижает концентрацию бедаквилина и претоманида.²⁰ Помимо бедаквилина, другие противотуберкулезные препараты, входящие в схемы лечения BEAT Tuberculosis и endTB, не вступают во взаимодействие с антиретровирусными препаратами. Пока нет данных о том, как препараты для лечения ЛУ-ТБ взаимодействуют с новыми антиретровирусными препаратами, в том числе с препаратами в виде инъекционных форм длительного действия (например, каботегравир).

Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов также могут усугубляться определенными факторами поведения, сопутствующими заболеваниями или сопутствующими патологиями. Например, употребление алкоголя может повысить риск развития гепатотоксичности и/или периферической нейропатии. Люди с сопутствующими заболеваниями печени подвержены повышенному риску развития гепатотоксичности. Люди с диабетом подвержены повышенному риску развития периферической

СЕРОТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ

— потенциально смертельное состояние, вызванное приемом лекарственных препаратов и обусловленное избытком серотонина в синапсах головного мозга.

нейропатии и неврита зрительного нерва, поскольку диабет также может влиять на работу этих систем органов.

Любые побочные эффекты лечения следует контролировать в рамках оказания помощи больным туберкулезом и сообщать о них в Национальную программу по борьбе с туберкулезом (NTP) или в отдел фармаконадзора (ФН), чтобы на более высоком уровне можно было отслеживать общую безопасность противотуберкулезных препаратов и схем лечения — это называется **активным мониторингом и управлением безопасностью противотуберкулезных препаратов (aDSM)**.

Люди, живущие с ВИЧ

Люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), участвовали во всех трех ключевых испытаниях, составляющих доказательную базу для одобрения ВОЗ схем лечения BPaL(M), хотя число таких участников было небольшим. В исследованиях Nix-TB, ZeNix и TB-PRACTECAL 56 (51 %), 36 (20 %) и 140 (27,6 %) участников соответственно были ЛЖВ. Медиана количества клеток CD4 составляла 343 (55–1023), 421 (122–1480) и 330 (209–547) клеток/мм³ соответственно. Результаты лечения и его безопасность (т. е. частота и тяжесть нежелательных явлений) были схожими среди людей, живущих с ВИЧ и без него, участвовавших в исследованиях Nix-TB и ZeNix. В исследовании ZeNix 32/36 (89 %) ЛЖВ достигли благоприятного результата лечения с помощью BPaL по сравнению со 126/145 (87 %) участниками без ВИЧ.²¹

В исследовании TB-PRACTECAL результаты лечения были еще лучше среди ЛЖВ, рандомизированных на лечение BPaLM, по сравнению с более длительными схемами лечения в контрольной группе (см. таблицу 1), однако эта разница не была столь выраженной или статистически значимой в субанализе, в котором оценивалось, отличался ли риск неблагоприятного исхода лечения для ЛЖВ в рамках данного исследования. Вероятно, это было связано с небольшим числом ЛЖВ, включенных в исследование.

ТАБЛИЦА 1. АНАЛИЗ ПОДГРУПП В ИССЛЕДОВАНИИ TB-PRACTECAL (ЛЮДИ, ЖИВУЩИЕ С ВИЧ)

Популяция	Неблагоприятные исходы		Разница в риске (доверительный интервал)
	BPaLM	Контроль	
ВИЧ-положительные	7/34 (20,6 %)	9/38 (23,7 %)	-3,1 % (от -23,8 до 17,6 %)
ВИЧ-отрицательные	9/103 (8,7 %)	47/99 (47,5 %)	-38,7 % (от -50,9 до -26,6 %)

В исследованиях BEAT Tuberculosis и endTB 98 (49 %) и 98 (14,1 %) участников, соответственно, были ЛЖВ. Медиана количества клеток CD4 составляла 168 (85–298,5) и 296 (118–497) клеток/мм³, соответственно. В обоих испытаниях результаты лечения и показатели безопасности были схожими у людей, живущих с ВИЧ, и у людей без ВИЧ. В исследовании BEAT Tuberculosis 82,9 % ЛЖВ достигли благоприятного результата лечения по шестимесячной схеме по сравнению с 89,7 % участников без ВИЧ.²² В исследовании endTB благоприятные результаты лечения варьировались от 70,6 % до 100 % среди ЛЖВ, получавших девятимесячный курс лечения, по сравнению с 78–89,1 % участников без ВИЧ.²³

Режимы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, рекомендованные ВОЗ, одинаковы для людей, живущих как с ВИЧ, так и без него, независимо от количества клеток CD4. Однако в некоторых случаях взаимодействия между препаратами от туберкулеза и ВИЧ, а также пересекающиеся побочные эффекты требуют тщательного внимания и контроля. Например, ЛЖВ, принимающие ингибиторы протеазы или эфавиренц, должны будут перейти на ингибиторы интегразы (желательно) или находиться под тщательным наблюдением во время лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, учитывая взаимодействие между этими препаратами и бемаквиприном. ЛЖВ также может потребоваться коррекция

АКТИВНЫЙ МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (aDSM) — комплекс требований и тестов, которые при внедрении наряду с новыми лекарственными средствами и схемами лечения могут помочь выявлять, контролировать и сообщать о предполагаемой или подтвержденной токсичности лекарственных средств.

РАЗНИЦА В РИСКЕ — это разница между риском наступления исхода в группе, получавшей лечение, и в группе, не получавшей его. В данном случае речь идет о разнице между риском неблагоприятного исхода у участников, рандомизированных для получения BPaLM, и участников контрольной группы, получавших более длительные схемы лечения.

Отрицательная разница в риске означает, что воздействие (BPaLM) снизило риск неблагоприятного исхода. В данном случае защитный эффект BPaLM по сравнению с неблагоприятными исходами менее выражен у ЛЖВ.

схем лечения ВИЧ и/или лекарственно-устойчивого туберкулеза из-за пересекающихся токсических эффектов (например, некоторые препараты для лечения ВИЧ также вызывают периферическую нейропатию и миелосупрессию).

Дети и подростки

Рекомендация ВОЗ по схеме лечения BPaL(M) распространяется только на лиц в возрасте от 14 лет, поскольку данных о дозировке и безопасности претоманида у детей пока нет.

В исследовании BEAT Tuberculosis участвовали дети в возрасте от 6 лет, а в исследовании endTB — подростки и дети в возрасте 14 лет и старше. Ожидается, что обе схемы лечения будут столь же эффективны у детей, как и у взрослых, особенно с учетом того, что у детей туберкулез часто протекает в **олигобациллярной** форме. Все лекарственные препараты, входящие в схемы лечения BEAT Tuberculosis и endTB, ранее применялись для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей. В связи с этим ВОЗ рекомендует эти схемы для применения у детей всех возрастов. Педиатрические формы всех препаратов второй линии, за исключением претоманида, доступны через **Глобальный фонд лекарственных средств (GDF)** партнерства Stop TB.²⁴

TB Alliance сотрудничает с Международной сетью клинических испытаний по СПИДу у матерей, детей и подростков (IMPAACT), финансируемой Национальными институтами здравоохранения США (NIH), в рамках педиатрического исследования **фармакокинетики (ФК)** и безопасности претоманида (IMPAACT 2034; NCT05586230). В настоящее время в исследование набираются только девочки, поскольку у самцов крыс и мышей, получавших претоманид, наблюдалось снижение фертильности. Метаанализ данных о мужских гормонах человека, полученных в ходе исследований претоманида,^{25,26} а также дополнительные данные исследования репродуктивной безопасности, посвященного количеству сперматозоидов (PaSEM; NCT04179500), указывают на то, что претоманид не оказывает негативного влияния на репродуктивную функцию мужчин.²⁷ После завершения исследования IMPAACT 2034 необходимо будет провести многодозовое исследование, прежде чем дети смогут воспользоваться преимуществами шестимесячной схемы лечения BPaL(M).

Исследования среди беременных

Беременность являлась критерием исключения из клинических испытаний, лежащих в основе укороченных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, кроме исследования BEAT Tuberculosis, куда вошли 10 беременных, 4 из которых были рандомизированы для получения шестимесячной схемы лечения BEAT Tuberculosis. Все 10 беременностей завершились рождением здоровых детей.²⁸ В исследовании endTB 8 из 10 участниц, забеременевших во время лечения, продолжили лечение. У семи из этих участниц, чей исход беременности известен, было два случая рождения живых детей (включая одну пару недоношенных близнецов), четыре плановых аборта и один самопроизвольный аборт.²⁹ С учетом имеющихся данных по небольшому когортам беременных, получавших схемы лечения, содержащие бедаквилин и деламаид,^{30,31,32} а также с учетом данных исследований на животных, мнений и опыта экспертов и анализа соотношения риска и пользы,³³ ВОЗ полагает, что данные схемы лечения можно безопасно применять во время беременности.

Данные об использовании претоманида во время беременности более ограничены. В ходе TB-PRACTECAL 16 участниц забеременели во время исследования. У 14 из этих участниц, чей исход беременности был известен, зарегистрировано 10 случаев рождения живых детей, 3 плановых аборта и 1 самопроизвольный аборт.^{34,35} Четыре участницы забеременели во время исследований Nix-TB и ZeNix со следующими исходами беременности: один здоровый ребенок, одно медицинское

ОЛИГОБАЦИЛЛЯРНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ — туберкулез, вызываемый меньшим количеством туберкулезных бактерий.

ГЛОБАЛЬНЫЙ ФОНД ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (GDF) — комплексный механизм закупок и поставок, предоставляющий пакет услуг, в который входят стратегические закупки противотуберкулезных препаратов и координация рыночной деятельности, а также техническая помощь и укрепление потенциала программ по борьбе с туберкулезом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА (ФК) — наука, изучающая взаимодействие организма с лекарственным средством. Понимание того, как препарат всасывается, метаболизируется и выводится из организма, позволяет определить общее воздействие препарата и подобрать адекватную дозировку.

ТЕРАТОГЕННОСТЬ — способность вызывать пороки развития у развивающегося плода.

прерывание беременности, одна внематочная беременность и один выкидыш.³⁶ Данные исследований на животных не указывают на **тератогенность** или воздействие на эмбрион и плод при применении претоманида во время беременности.³⁷ В отношении человека необходимы дополнительные данные.

Исследования среди людей с внелегочным туберкулезом

Люди с внелегочными формами туберкулеза, то есть с туберкулезом за пределами легких, как правило, не включаются в клинические испытания, подобные описанным выше. В связи с этим неизвестно, как эти схемы лечения могут воздействовать на людей с внелегочным туберкулезом (ВЛ-ТБ). У людей с ВЛ-ТБ заболевание часто поражает те части тела, куда некоторые препараты могут плохо проникать (например, спинномозговую жидкость, кости и суставы). Для лечения этих форм туберкулеза требуется 12 месяцев, даже если болезнь чувствительна к лекарственным препаратам. По этим причинам люди с внелегочными формами туберкулеза, как правило, не подходят для участия в укороченных схемах лечения, полностью состоящих из пероральных препаратов.

III. РЕКОМЕНДАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ

В августе 2024 года ВОЗ опубликовала «Оперативное сообщение: основные обновления в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза».³⁸ Глобальным стандартом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза по-прежнему остается шестимесячная схема, состоящая из бедаквилина, претоманида и линезолида с моксифлоксацином или без него (BPaL(M)), для взрослых и подростков в возрасте от 14 лет и старше. Однако в своем оперативном сообщении ВОЗ также рекомендует шестимесячный курс BEAT Tuberculosis и девятимесячный курс endTB для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, подчеркивая необходимость их применения с целью расширения доступа к более коротким вариантам лечения для дополнительных групп населения, а именно детей, подростков и беременных.

Подобно BPaL(M), схема BEAT Tuberculosis показана для лечения пациентов как с устойчивостью к фторхинолонам, так и без нее. В случае выявления устойчивости к фторхинолонам прием левофлоксацина прекращают, а лечение клофазимином продолжают. Если устойчивость к фторхинолонам неизвестна, продолжают прием как левофлоксацина, так и клофазимина. Однако схемы endTB рекомендуются к применению только среди пациентов, у которых исключена устойчивость к фторхинолонам. Хотя эти схемы никогда не сравнивались напрямую, в своем оперативном сообщении ВОЗ ранжировала их с учетом продолжительности лечения, количества препаратов и стоимости. Среди трех схем лечения конечной стадии туберкулеза ВОЗ рекомендует использовать BLzMZ вместо BLzLxCZ, а BLzLxCZ — вместо BDLzLxCZ. Руководства ВОЗ по-прежнему включают стандартную схему лечения продолжительностью 9–11 месяцев и индивидуальные схемы продолжительностью 18–20 месяцев (составленные в соответствии с таблицей 2). Стандартная схема занимает последнее место в рейтинге и рекомендуется только для лиц с лекарственно-устойчивым туберкулезом, чувствительным к фторхинолонам, а более длительная индивидуальная схема предназначена для составления схем спасительного лечения для лиц с более сложными формами лекарственной устойчивости (например, устойчивость к двум или более препаратам группы A) и/или тех, у кого лечение по более коротким схемам не дает удовлетворительных результатов.

К факторам, которые необходимо учитывать при выборе схемы лечения, относятся: **профиль лекарственной чувствительности** конкретного пациента, предыдущий прием основных противотуберкулезных препаратов второй линии, тип/локализация и тяжесть туберкулезного заболевания, возраст, наличие беременности, предпочтения пациента и история лечения, наличие других коинфекций, сопутствующих заболеваний или состояний, а также риск развития нежелательных явлений.

ПРОФИЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ — перечень препаратов, к которым у конкретного пациента есть документально подтвержденная чувствительность (или отсутствие устойчивости).

РИСУНОК 4. УКРОЧЕННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ВОЗ



1. **6BPaL(M): шестимесячный курс лечения бедаквилином, претоманидом и линезолидом в сочетании с моксифлоксацином при РУ-/МЛУ-ТБ и без моксифлоксацина при пре-ШЛУ-ТБ.** Если результаты посева мокроты остаются положительными в период с четвертого по шестой месяц лечения, можно рассмотреть возможность продления курса лечения до девяти месяцев. В случае пропуска приема доз продолжительность лечения также может быть продлена для компенсации количества пропущенных доз (до одного месяца). Существует два рекомендуемых варианта дозирования бедаквилина: (1) 400 мг ежедневно в течение двух недель, затем 200 мг три раза в неделю, или (2) 200 мг ежедневно в течение восьми недель, затем 100 мг ежедневно. Претоманид и моксифлоксацин назначают в дозах 200 и 400 мг ежедневно соответственно. Рекомендуемая доза линезолида в схеме BPaL(M) составляет 600 мг в сутки. Коррекция дозы линезолида допускается — но только по истечении первых девяти недель лечения — с целью контроля токсичности и нежелательных явлений, таких как периферическая нейропатия, неврит зрительного нерва и миелосупрессия. В настоящее время данных о замене моксифлоксацина на левофлоксацин нет.
2. **6BDLz + Lx и/или C (схема BEAT Tuberculosis): шестимесячный курс бедаквилина, деламанида и линезолида в сочетании с левофлоксацином при РУ-/МЛУ-ТБ или с клофазимином при пре-ШЛУ-ТБ.** Данную схему лечения могут назначать как с левофлоксацином, так и с клофазимином, если на момент постановки диагноза отсутствуют данные об устойчивости к фторхинолонам. Лечение можно продлить, если по итогам четвертого месяца лечения результаты посева мокроты остаются положительными. В схеме BEAT Tuberculosis бедаквилин назначают в дозе 400 мг ежедневно в течение двух недель, а затем по 200 мг три раза в неделю. Линезолид назначают в дозе 600 мг ежедневно на протяжении всего курса лечения, но его прием может быть временно приостановлен или окончательно прекращен в связи с нежелательными явлениями.
3. **9BLzMZ, 9BLzLxCZ, 9BDLzLxZ (схемы endTB в порядке перечисления): девять месяцев приема бедаквилина, линезолида и пиразинамида в сочетании с моксифлоксацином; или левофлоксацином и клофазимином; или левофлоксацином и деламанидом.** При начале применения одной из этих схем лечения следует провести экспресс-тестирование на лекарственную чувствительность, чтобы исключить устойчивость к фторхинолонам. В схемах лечения endTB бедаквилин назначают в дозе 400 мг ежедневно в течение двух недель, после чего дозу снижают до 200 мг три раза в неделю, а линезолид назначают в дозе 600 мг ежедневно в течение не менее четырех месяцев, после чего, в зависимости от переносимости, дозу можно снизить до 300 мг ежедневно или три раза в неделю.
4. **9–11 Bdq Lzd hdH Lfx Cfz Z E: от 9 до 11 месяцев лечения левофлоксацином, клофазимином, пиразинамидом и этамбутолом; при РУ-/МЛУ-ТБ в течение первых шести месяцев добавляют бедаквилин, в течение первых двух месяцев — линезолид, а в течение первых четырех–шести месяцев — высокие дозы изониазида.** Если по итогам четвертого месяца лечения результаты посева мокроты остаются положительными, общую продолжительность лечения можно продлить до 11 месяцев, а применение бедаквилина — с шести до девяти месяцев. Бедаквилин назначают в дозе 200 мг ежедневно в течение восьми недель, после чего дозу снижают до 100 мг ежедневно. Линезолид назначают в дозе 600 мг в сутки. Коррекция дозы линезолида в данной схеме не допускается, поскольку его назначают только в течение первых двух месяцев лечения. В схеме лечения продолжительностью 9–11 месяцев можно использовать либо левофлоксацин, либо моксифлоксацин, причем при применении левофлоксацина риск удлинения интервала QT ниже. Данная схема лечения рекомендуется только при РУ-/МЛУ-ТБ. В случае выявления устойчивости к фторхинолонам пациентов следует перевести на более длительную индивидуальную схему лечения.

5. Индивидуальная схема лечения продолжительностью 18–20 месяцев: не менее четырех препаратов, выбранных в соответствии с индивидуальным профилем лекарственной чувствительности пациента и группировкой препаратов, приведенной в таблице 2. Например, все три препарата группы А и не менее одного препарата группы В. Или два препарата из группы А и оба препарата из группы В. Препараты из группы С добавляют, когда схему лечения невозможно составить, используя только препараты из групп А и В. Препараты из группы С ранжируются по относительно-му соотношению пользы и вреда, поэтому выбор препаратов следует осуществлять сверху вниз. Схему лечения продолжительностью 18–20 месяцев следует применять только в тех случаях, когда невозможно использовать более короткие схемы. Сюда относятся ситуации, когда наблюдается отсутствие ответа на более короткие схемы лечения или имеется дополнительная устойчивость к фторхинолонам и другим препаратам группы А (т. е. туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ)), непереносимость ключевых препаратов, используемых в более коротких схемах, тяжелое течение болезни (включая определенные виды внелегочного туберкулеза) или другие осложнения, требующие индивидуального подхода.

ТАБЛИЦА 2. ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ

Группа [Этап составления индивидуальной схемы лечения]	Препарат(-ы)	Сокращение
Группа А [включает все три препарата]	левофлоксацин или моксифлоксацин	Lfx M, Mfx
	бедаквилин	B, Bdq
	линезолид	L, Lzd
Группа В [добавляется один или оба препарата]	клофазимин	Cfz
	цикloserин или теризидон	Cs Trd
Группа С [добавляется для формирования схемы лечения, состоящей из 4–5 эффективных препаратов, в случаях, когда препараты из групп А и В нельзя применять]	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)
	пара-аминосалициловая кислота	PAS

ВАЖНОСТЬ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Тестирование на лекарственную чувствительность (DST) используется для выявления устойчивости к противотуберкулезным препаратам. Тестирование на лекарственную чувствительность имеет решающее значение для выбора схемы лечения, улучшения результатов лечения, предотвращения дальнейшего развития лекарственной устойчивости и защиты от потенциальных ненужных рисков, связанных с токсическими эффектами лечения.

В зависимости от исследуемого препарата, DST можно проводить с помощью **генотипических** или фенотипических **тестов на основе культивирования**. Существуют генотипические экспресс-тесты (также называемые молекулярными) для выявления устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам. Также разрабатываются тесты для бедаквилина.³⁹ Молекулярные экспресс-тесты, как правило, проводят в децентрализованных лабораториях, расположенных

ТЕСТИРОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (DST) — тесты для определения устойчивости к лекарственным препаратам.

ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ (например, GeneXpert, Truenat) позволяют выявить туберкулез и лекарственную устойчивость путем амплификации бактериальной ДНК и обнаружения генетических мутаций, придающих устойчивость к конкретным лекарственным препаратам.

КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ выявляют туберкулез и лекарственную устойчивость путем попытки культивирования бактерий туберкулеза, в том числе в присутствии противотуберкулезных препаратов (фенотипический тест).

вблизи мест оказания медицинской помощи, и позволяют получить результаты менее чем за два часа. Для тестирования на устойчивость к рифампицину и изониазиду в централизованных лабораториях также доступны **высокопроизводительные платформы молекулярного тестирования**, однако они часто зависят от систем передачи и транспортировки образцов, что может значительно затянуть сроки получения результатов. Дополнительные DST для препаратов, не охваченных экспресс-тестированием или высокопроизводительным молекулярным тестированием, обычно проводят с помощью генотипического **анализа олигонуклеотидными зондами (LPA)** или культивирования с целью определения дальнейшей лекарственной устойчивости и необходимости соответствующих коррекций схемы лечения. В 2023 году ВОЗ также одобрила использование **технологий целевого секвенирования нового поколения (tNGS)**.⁴⁰ Однако из-за ограниченности данных о мутациях, приводящих к устойчивости к новым и перепрофилированным препаратам (например, бедаквилину, линезолиду и претоманиду),⁴¹ необходимых для определения молекулярных мишеней, по-прежнему требуется проведение культивирования для исключения устойчивости к этим препаратам.

Дополнительные сведения о методиках и технологиях, используемых для проведения DST, а также о соответствующих потребностях и информационных и адвокационных сообщениях см. в «Руководстве активиста по средствам диагностики туберкулеза».

IV. СВЕДЕНИЯ О ЦЕНАХ И ДОСТУПНОСТИ

Рекомендуемые ВОЗ схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза предполагают использование комбинации как новых (например, бедаквилин, претоманид, деламамид), так и перепрофилированных (например, моксифлоксацин, левофлоксацин, линезолид) препаратов. В отличие от ситуации нескольких лет назад, в настоящее время существует множество поставщиков новых противотуберкулезных препаратов (см. таблицу 3). В результате цена на новые противотуберкулезные препараты и стоимость схем лечения значительно снизились. Также доступны педиатрические формы препаратов. При закупке через GDF стоимость схем лечения составляет:⁴²

- 357–382 долл. США за шестимесячную схему BPaL(M);
- 1091–1170 долл. США за шестимесячную схему BEAT Tuberculosis;
- 224–1767 долл. США за девятимесячные схемы лечения endTB;
- 309 долл. США за стандартную схему лечения продолжительностью 9–11 месяцев;
- 488 долл. США (или более) за индивидуальную схему лечения продолжительностью 18–20 месяцев, в зависимости от продолжительности и состава препаратов.

При использовании педиатрических форм препаратов, доступных через GDF, стоимость схем лечения составляет:⁴³

- 787–1286 долл. США за шестимесячную схему BEAT Tuberculosis;
- 447–2087 долл. США за девятимесячные схемы endTB;
- 627–900 долл. США за стандартную схему лечения продолжительностью 9–11 месяцев;
- 745 долл. США (или более) за более длительные индивидуальные схемы лечения, в зависимости от веса, продолжительности и состава препаратов.

ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЕ ПЛАТФОРМЫ ТЕСТИРОВАНИЯ размещаются в централизованных лабораториях, способных одновременно проводить молекулярные тесты на множестве образцов (генотипический тест).

ЛИНЕЙНЫЕ АНАЛИЗЫ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫМИ ЗОНДАМИ (LPA) — тесты, позволяющие выявить лекарственную устойчивость путем введения зондов, которые связываются с бактериальной ДНК и изменяют цвет в присутствии мутаций, придающих устойчивость к конкретным лекарственным средствам (генотипический тест).

ТЕХНОЛОГИИ ЦЕЛЕВОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ — генотипические экспресс-тесты, позволяющие проводить комплексное тестирование на лекарственную устойчивость к числу до 15 противотуберкулезных препаратов, включая рифампицин, изониазид, моксифлоксацин, бедаквилин и линезолид. Данная технология считается наиболее подходящей для использования в централизованных лабораториях.

ТАБЛИЦА 3. СИТУАЦИЯ С ДОСТУПОМ К НОВЫМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ С ГАРАНТИРОВАННЫМ КАЧЕСТВОМ В СТРАНАХ С НИЗКИМ И СРЕДНИМ УРОВНЕМ ДОХОДА

Препарат	Поставщик	Цена	Географический охват
Бедаквилин	Johnson & Johnson	\$130*	Мировой рынок (в том числе компания «Фармстандарт» через GDF; кроме компании «Фармстандарт» через другие механизмы закупок)
	«Фармстандарт»	\$1650 [†]	Россия, Армения, Азербайджан, Беларусь, Грузия, Кыргызстан, Казахстан, Молдова, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан
	Lupin	\$90*	Все страны с низким и средним уровнем дохода [‡]
	Macleods	\$90*	Все страны с низким и средним уровнем дохода [‡]
	MSN Labs India	Нет данных	Все страны с низким и средним уровнем дохода [‡]
Претоманид	Viartis	\$224*	214 стран (в 70 эксклюзивно) — см. medspal.org
	Macleods	\$238*	143 страны — см. medspal.org
	Lupin	Нет данных	140 стран — см. medspal.org
	Hongqi	Нет данных	Китай
	Remington	Нет данных	Пакистан
Деламанид	Otsuka	\$1190	Мировой рынок, кроме 10 стран, где эксклюзивные права принадлежат компании Viartis ^Φ
	«Р-Фарм»	\$1488 [‡]	Россия, Армения, Азербайджан, Беларусь, Грузия, Кыргызстан, Казахстан, Молдова, Таджикистан, Туркменистан, Украина, Узбекистан
	Viartis	\$800	Мировой рынок, кроме 32 стран, в которых эксклюзивные права принадлежат компании Otsuka ^Φ

Географический охват означает территории, на которых патентообладатели сохранили за собой или передали по лицензии права на коммерциализацию продуктов, а не территории, на которых патенты выданы, находятся на рассмотрении или заявлены.

Цена указана в долларах США за шестимесячный курс лечения и действует только для стран с низким и средним уровнем дохода.

* Данная цена доступна при закупках через GDF. Для стран, закупающих препарат напрямую у компаний, могут действовать другие цены.

[†] Цена, действующая для России.

[‡] В сентябре 2023 года компания Johnson & Johnson публично обязалась не применять свои вторичные патенты на бедаквилин при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) в 134 странах с низким и средним уровнем дохода.

^Φ В список стран с высоким бременем туберкулеза, в которых права эксклюзивно принадлежат компании Otsuka, входят Азербайджан, Беларусь, Кыргызстан, Молдова, Таджикистан, Украина и Узбекистан. Южная Африка является единственной страной с высоким бременем туберкулеза, в которой права эксклюзивно принадлежат компании Viartis.⁴⁴

Ученые из Ливерпульского университета подсчитали, что новые противотуберкулезные препараты могут производиться и продаваться в виде дженериков по цене 8–17 долларов в месяц за бедаквилин, 11–34 доллара в месяц за претоманид и 5–16 долларов в месяц за деламанид.⁴⁵ Эти оценки были сделаны исходя из годового объема продаж в 108 000 курсов лечения. Таких цен удалось достичь только в случае с бедаквилином, который сейчас стоит 15 долларов в месяц,⁴⁶ после успешной кампании, в результате которой компания Johnson & Johnson обязалась не применять свои вторичные патенты, что позволило выйти на рынок нескольким производителям дженериков. Что касается остальных препаратов, самые низкие цены, указанные в таблице 3, составляют 37 долларов в месяц за претоманид и 133 доллара в месяц за деламанид. Для сравнения: перепрофилированные препараты, не защищенные патентами, имеющие дополнительные показания помимо лечения туберкулеза и поставляемые несколькими производителями, — линезолид и моксифлоксацин — стоят примерно по 5 долларов в месяц.

Хотя разрыв между ценой претоманида и той стоимостью, по которой, по оценкам ученых, его можно было бы производить, в последнее время сократился, по-прежнему есть возможности для дальнейшего снижения цен. Претоманид впервые появился на рынке по цене 364 доллара за шестимесячный курс лечения. Впоследствии благодаря гарантии объема продаж цена снизилась на 34 % до 240

долларов, а в результате конкурентных тендеров цена снизилась до 224 долларов. Разработка претоманида осуществлялась при поддержке некоммерческого партнерства по разработке лекарственных средств TB Alliance и финансировалась исключительно за счет государственных и благотворительных доноров. Хотя существует несколько поставщиков дженериков, имеющих лицензии от TB Alliance на производство и коммерциализацию претоманида, цена препарата остается высокой, составляя более половины (58 %) стоимости схемы лечения BPaL(M). Ожидается, что ситуация изменится по мере выхода на рынок других поставщиков дженериков, указанных в таблице 3, а также по мере увеличения объемов продаж в связи с внедрением схемы BPaL(M) в большем числе стран.

Цена на деламанид всегда была непомерно высокой — даже после того, как в 2017 году компания Otsuka предоставила добровольные лицензии производителям дженериков. Отчасти это объясняется тем, что производители дженериков зависели от компании Otsuka в плане получения **активного фармацевтического ингредиента (АФИ)**, необходимого для производства деламанида. Передача технологий по производству деламанида между компаниями Otsuka и Viatris позволила вывести на рынок полностью разработанную собственными силами дженериковую версию препарата, однако его цена по-прежнему остается относительно высокой. В 2025 году, с появлением на рынке второго поставщика дженериков, ожидается снижение цены. Недавнее изменение роли деламанида в схемах лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (и связанный с этим рост спроса и объемов продаж) станет решающим фактором для достижения более существенного снижения цены на деламанид. Увеличение объемов продаж и конкурентные тендеры на лекарственные препараты также станут важными инструментами для снижения цены на претоманид.

Помимо **барьеров, связанных с интеллектуальной собственностью** и ценой, существует ряд других факторов, влияющих на доступ к лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. К ним относятся: были ли обновления руководящих принципов ВОЗ внедрены странами в национальные рекомендации; включены ли новые препараты и схемы лечения в национальные стратегические планы и предложения по финансированию; а также существуют ли какие-либо местные нормативные барьеры, особенно в отношении новых дженериков с **качеством, гарантированным** экспертной группой Глобального фонда или в рамках Программы предварительной квалификации ВОЗ, но которые еще не зарегистрированы национальными регуляторными органами. К другим важным проблемам, которые в первую очередь затрагивают население в странах, переходящих на национальные закупки за счет собственных ресурсов, относятся перебои с поставками лекарственных препаратов из-за неудачных национальных тендеров и/или неспособности местных поставщиков обеспечить поставки в нужный момент, а также использование неадаптированных препаратов (например, отдельных таблеток вместо комбинаций с фиксированной дозировкой, модифицированных форм для взрослых вместо педиатрических форм и т. д.) или препаратов неизвестного качества. Помимо этого, чрезвычайно важен доступ к скринингу, диагностике и лекарственному тестированию на туберкулез, поскольку без него люди не получают диагноза, не направляются на лечение и не получают правильную схему лечения. Для получения всестороннего обзора проблем, связанных с доступом к противотуберкулезным препаратам, см. доклад организации «Врачи без границ» «Препараты для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза под микроскопом» (DR-TB Drugs Under the Microscope).⁴⁷

АКТИВНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНГРЕДИЕНТ (АФИ) — компонент лекарственного средства, обеспечивающий его действие (действия).

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНАЯ СОБСТВЕННОСТЬ — категория собственности, включающая знания и продукты, на которые компании могут претендовать в качестве собственников.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГАРАНТИРОВАННОГО КАЧЕСТВА были оценены и одобрены регуляторным органом со строгими требованиями (например, Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США, Европейским агентством по лекарственным средствам), в рамках программы предварительной квалификации ВОЗ или экспертной группой (ERP) Глобального фонда.

КОМПЛЕКСНЫЕ И ОРИЕНТИРОВАННЫЕ НА ПАЦИЕНТА ПРОГРАММЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Крайне важно включить поддержку в процессе лечения в качестве неотъемлемой составляющей внедрения сокращенных схем лечения. Пакеты поддержки лечения должны включать в себя разнообразные меры и вмешательства, ориентированные на конкретные потребности, направленные на обеспечение приверженности лечению, удержания пациентов в системе медицинской помощи и достижения благоприятных результатов лечения. Пакеты поддержки и вмешательства должны учитывать те аспекты лечения туберкулеза, которые представляют наибольшую сложность для затронутых лиц и их семей, такие как стигма и дискриминация, экономическая и жилищная незащищенность, а также питание. Поддержка должна предоставляться с помощью дифференцированных моделей оказания медицинской помощи, предлагаемых как лично в местных сообществах, так и в виртуальном формате с использованием цифровых медицинских технологий.

Цифровые технологии обеспечения приверженности лечению (DAT), такие как «умные» таблетки или лечение с использованием видеосвязи, предназначены для мониторинга и поддержки приверженности лечению.⁴⁸ Данные, собираемые с помощью DAT, можно использовать для выявления лиц, которым может потребоваться дополнительная поддержка для завершения курса лечения. DAT должны быть одной из составляющих многостороннего пакета поддержки, ориентированного на пациента, предоставляемого Национальной программой по борьбе с туберкулезом (NTP). Другие аспекты могут включать информационно-просветительские кампании в сообществе, особенно направленные на борьбу со стигмой⁴⁹ поддержку в области психического здоровья и психосоциальную поддержку; консультирование и поддержку по вопросам осведомленности о лечении и соблюдения режима лечения, проводимые медицинскими работниками на уровне сообщества и/или сверстниками; своевременное и эффективное лечение побочных эффектов; вовлечение пациентов в процесс принятия решений, касающихся их лечения; а также финансовую помощь в виде предоставления продуктов питания, жилья, транспортных пособий и/или программ социального страхования.⁵⁰

V. НЕОБХОДИМЫЕ МЕРЫ

Существует ряд мер, которые активисты могут предпринять для преодоления барьеров, рассмотренных в предыдущих разделах, и содействия обеспечению равноправного доступа к укороченным схемам лечения туберкулеза.

- 1. Поделитесь результатами испытаний со своими сообществами.** Разбейте информацию, содержащуюся в этом документе, на более доступные блоки и распространите ее среди сообществ — в том числе при помощи интерактивных образовательных материалов (например, видеороликов, инфографики) и простым языком объясните результаты испытаний, схемы лечения и побочные эффекты. Организуйте общественные дискуссии, на которых можно будет обсудить последствия полученных результатов и ответить на вопросы. Привлеките местные СМИ для более широкого распространения этой информации. Переведите эту информацию на местные языки и содействуйте ее распространению среди ваших сетей гражданского общества и местных сообществ. Ищите возможности для повышения осведомленности об укороченных схемах лечения на очных и виртуальных форумах местных сообществ. Отмечайте вопросы членов ваших сетей, на которые нет ответов в этом документе, и делитесь ими с TAG, чтобы мы могли помочь вам получить необходимую информацию.
- 2. Выступайте за обновление национальных рекомендаций и отслеживайте ход их внедрения.** Свяжитесь с представителями вашей национальной программы по борьбе с туберкулезом (NTP) и ознакомьтесь с результатами исследований TB-PRACTECAL, ZeNix, BEAT Tuberculosis и endTB, а также с соответствующими обновлениями рекомендаций ВОЗ по лечению. Узнайте, когда ваша национальная программа планирует обновить свои рекомендации и внедрить новые шести- и девятимесячные схемы лечения. Старайтесь убедить представителей национальной программы ставить перед собой амбициозные сроки и применять более смелые подходы. Прогнозируйте препятствия на пути к изменению и внедрению национальных и субнациональных руководств и определяйте союзников и стратегии для их преодоления. Контролируйте внедрение обновленных руководств и фиксируйте любые несоответствия в политике и практике, включая случаи дефицита лекарственных средств. Содействуйте проведению диалогов, круглых столов или семинаров, объединяющих представителей NTP, медицинских работников и иных заинтересованных сторон для обсуждения вопросов внедрения и обмена передовым опытом и другими знаниями, в том числе из других стран или регионов.

- 3 Призывайте спонсоров исследований восполнить пробелы в данных, чтобы каждый мог воспользоваться преимуществами более коротких схем лечения.** Например, необходимы дополнительные исследования для определения дозировки и безопасности претоманида для детей и беременных.
- 4 Призывайте к снижению цен на лекарственные препараты и диагностические средства.** Появление новых противотуберкулезных препаратов приводит к росту стоимости схем лечения, а тесты молекулярной диагностики по-прежнему остаются слишком дорогими для внедрения в масштабах, необходимых для искоренения туберкулеза. Активисты должны призвать спонсоров и производителей лекарственных препаратов и диагностических средств, а также доноров и проекты, которые поддерживали внедрение и расширение масштабов использования этих продуктов. Правительства стран должны принять на себя ответственность за обеспечение равного доступа к основным противотуберкулезным препаратам и диагностическим средствам во всем мире. Активисты также должны отслеживать цены на противотуберкулезные препараты и диагностические средства на местном уровне и документально фиксировать любые случаи завышения цен, а также мобилизовывать затронутые сообщества, людей, перенесших туберкулез, и организации гражданского общества для оказания давления на лиц, принимающих решения, и повышения осведомленности о барьерах, препятствующих доступу, посредством медийных кампаний и общественной адвокации.
- 5 Участвуйте в адвокации, чтобы правительства стран и финансовые механизмы выделяли дополнительные ресурсы** для расширения масштабов скрининга и диагностики туберкулеза, а также для поддержки внедрения на национальном уровне укороченных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в рамках комплексного пакета медицинской помощи. Дополнительные финансовые ресурсы потребуются для обеспечения доступа к молекулярным экспресс-тестам на лекарственную чувствительность, а также для финансирования обновления руководств, проведения тренингов и других мероприятий, связанных с внедрением новых мер в программы по борьбе с туберкулезом. Данные, обосновывающие необходимость дополнительных ресурсов, можно собирать с помощью систем мониторинга, организованных на уровне местных сообществ, для отслеживания внедрения на национальном уровне укороченных схем лечения туберкулеза, проблем с доступом к лечению и потребностей пациентов.



КАМПАНИЯ TIME FOR \$5 (ВРЕМЯ ДЛЯ 5 ДОЛЛАРОВ)

Time for \$5 — это кампания, созданная с целью призвать компанию Cepheid, занимающуюся диагностикой, и ее материнскую корпорацию Danaher снизить цену на тестовый картридж GeneXpert до 5 долларов. Согласно независимому анализу себестоимости реализованной продукции (COGS), производство одного теста GeneXpert обходится компании Cepheid менее чем в 5 долларов.⁵¹ Однако на протяжении десятилетия компания Cepheid продавала тесты на туберкулез и устойчивость к рифампицину странам с низким и средним уровнем дохода по цене 10 долларов за тест (наценка не менее 100 %), а тесты на устойчивость к изониазиду и фторхинолонам — по цене 15 долларов за тест (наценка не менее 200 %). Такое завышение цен сделало внедрение молекулярного экс-

пресс-тестирования слишком дорогим для того, чтобы охватить всех нуждающихся людей в необходимом масштабе. Открытые письма, направленные компании Cepheid, и другие материалы кампании, включая анализ государственных инвестиций в разработку технологий молекулярной диагностики GeneXpert, доступны по ссылке: <https://www.msfaccess.org/time-for-5>.

Под сильным давлением со стороны сообществ, затронутых туберкулезом, и гражданского общества цена теста компании Cepheid на туберкулез и устойчивость к рифампицину недавно была снижена с 10 до 8 долларов США.⁵² Это снижение является значительным шагом вперед, который поможет расширить доступ к тестам. По оценкам Глобального фонда, снижение цены позволит закупать дополнительно 3,6 млн тестов Xpert TB в год (на сумму 32 млн долларов США).⁵³ Однако это снижение цены на 20 % не соответствует требованиям сообществ и гражданского общества о тестах на туберкулез по цене 5 долларов и не распространяется на тест компании Cepheid на устойчивость к изониазиду и фторхинолонам (необходимый для расширения доступа к укороченным схемам лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза) или на тесты для диагностики других заболеваний. Снижение цены на тесты на туберкулез и преодоление десятилетней монополии компании Cepheid на рынке диагностики туберкулеза посредством конкуренции и внедрения новых молекулярных экспресс-тестов будут иметь решающее значение для расширения доступа к тестированию и диагностике туберкулеза в масштабах, необходимых для искоренения этой болезни.

VI. РАБОТА С ВОЗРАЖЕНИЯМИ ПРОТИВ ВНЕДРЕНИЯ УКОРОЧЕННЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Активисты услышат множество причин, по которым не внедряются укороченные схемы лечения, рекомендованные ВОЗ. Ниже приведены некоторые из возможных возражений, а также доказательства и аргументы, которыми активисты могут воспользоваться для их преодоления.

ВОЗРАЖЕНИЕ: У нас нет доступа к экспресс-тестированию на устойчивость к фторхинолонам.

ОТВЕТ: Отсутствие доступа к экспресс-тестированию на чувствительность к фторхинолонам не должно задерживать начало лечения по схемам BPaLM или BEAT Tuberculosis. Можно начать со схемы BPaLM или BDLzLxC, а когда будут готовы результаты теста, — использовать их для определения того, следует ли оставить моксифлоксацин в схеме BPaLM, или потребуется ли исключить левофлоксацин или клофазимин из схемы BEAT Tuberculosis. С точки зрения логистики, снабжения, пациента и медицинского работника при наличии резистентности к фторхинолонам проще перейти с BPaLM на BPaL или с BDLzLxC на BDLzC, чем переходить с 9–11-месячной схемы лечения на схему BPaL, BDLzC или на индивидуальную схему продолжительностью 18–20 месяцев.

ВОЗРАЖЕНИЕ: Препараты, входящие в шестимесячный курс лечения, очень дорого стоят.

ОТВЕТ: Новые укороченные схемы лечения обходятся дешевле, чем старые, более длительные. Мы не можем позволить себе расходы на лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза с использованием неоптимальных схем лечения. С этим сопряжено длительное течение болезни и временная нетрудоспособность, приводящая к потере дохода и финансовой нестабильности, дальнейшее развитие и распространение лекарственной устойчивости, а также повышенный риск необратимой инвалидности и смерти. Рост спроса и объемов производства будет способствовать повышению эффективности производства, что может привести к дальнейшему снижению цен. Правительства могут напрямую вести переговоры с фармацевтическими компаниями и располагают другими инструментами, которые они могут использовать для обеспечения доступа к жизненно важным лекарственным препаратам, реализуемым по завышенным ценам или недоступным по иным причинам (например, принудительное лицензирование), особенно с учетом объема государственных инвестиций, вложенных в разработку и внедрение этих препаратов и схем лечения.

ВОЗРАЖЕНИЕ: У линезолида и BPaL(M) слишком высокая токсичность/плохая переносимость.

ОТВЕТ: В целом токсичность схемы BPaL(M) значительно ниже, чем у других рекомендованных ВОЗ схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Снижение дозы линезолида с 1200 мг до 600 мг в сутки значительно улучшило переносимость схемы BPaL(M) без снижения ее эффективности. В исследовании ZeNix среди участников, получавших линезолид в дозе 600 мг в сутки в течение шести месяцев, показатель успешности лечения составил 90 %. Кроме того, в исследовании ZeNix при назначении линезолида в дозе 600 мг в сутки коррекция дозы или прерывание лечения потребовались лишь у 13 % участников (по сравнению с 85 % участников исследования Nix-TB, получавших 1200 мг линезолида в сутки). В соответствии с протоколом исследования TB-PRACTECAL доза линезолида была снижена с 600 мг до 300 мг после 16 недель лечения; при таком подходе только 1,1 % участников нуждались в прерывании лечения линезолидом.⁵⁴ Клиницисты отмечают, что побочные эффекты линезолида можно контролировать с помощью соответствующих тестов для мониторинга нежелательных лекарственных реакций. Претоманид ассоциировался с токсическим воздействием на печень при исследовании в комбинации с пиразинамидом для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза.⁵⁵ Однако пиразинамид не входит в схему BPaL(M), поэтому это не вызывает опасений. В исследовании TB-PRACTECAL частота случаев гепатотоксичности, зарегистрированная при применении схемы BPaL(M), не отличалась от таковой в контрольной группе (4 % против 11 %). Результаты исследований мужских гормонов и спермы у людей развеяли опасения относительно репродуктивной токсичности претоманида, отмеченной у крыс.

ВОЗРАЖЕНИЕ: Сейчас рекомендуется слишком много схем лечения. Почему нельзя разработать одну универсальную схему?

ОТВЕТ: ВОЗ рекомендует шесть различных укороченных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, которые демонстрируют схожую эффективность, но различаются по продолжительности, количеству принимаемых таблеток, частоте посещений клиники, контрольным анализам, побочным эффектам, лекарственным взаимодействиям, противопоказаниям и стоимости. Важно отметить, что не каждая схема подходит всем пациентам, поэтому наличие нескольких вариантов схем лечения имеет

решающее значение. Решение о выборе схемы лечения должно приниматься совместно с учетом медицинских рисков и преимуществ различных схем, а также предпочтений и потребностей пациента. Важно также сохранить доступ к индивидуальным более длительным схемам лечения, поскольку они по-прежнему применяются в ситуациях, когда ранее имело место воздействие этих препаратов или наблюдалась отсутствие ответа на более короткие схемы, а также в случаях дополнительной устойчивости к фторхинолонам и другим препаратам группы А (т. е. ШЛУ-ТБ), непереносимости ключевых препаратов, используемых в более коротких схемах, или тяжелого течения заболевания, включая определенные виды внелегочного туберкулеза.

ВОЗРАЖЕНИЕ: Для расширения доступа к новым схемам лечения необходимы данные, относящиеся конкретно к данной стране.

ОТВЕТ: В клинические испытания и обсервационные исследования часто привлекаются участники из различных центров в разных странах, чтобы обеспечить включение в исследование разнообразной и репрезентативной группы населения и возможность применения полученных результатов к различным группам населения, географическим регионам и условиям. В рамках национальных программ может возникнуть необходимость проведения операционных исследований для лучшего понимания и оптимизации внедрения новых схем лечения в конкретных условиях, однако проведение местных клинических испытаний не является обязательным для подтверждения безопасности и эффективности рекомендуемых схем лечения и может задержать доступ к усовершенствованным схемам лечения. Руководящие принципы ВОЗ предназначены для применения во всем мире.

ВОЗРАЖЕНИЕ: Новые противотуберкулезные препараты должны быть «защищены».

ОТВЕТ: Врачи и программы должны уделять больше внимания защите людей с туберкулезом, которым они оказывают помощь. Стремление «защитить новые препараты» может привести к обратному результату и лишить людей права на здоровье и возможности воспользоваться достижениями науки. Лучший способ защитить новые препараты — оптимизировать схемы лечения, в рамках которых они назначаются, и обеспечить больным туберкулезом бесперебойный доступ к лекарственным препаратам гарантированного качества и надлежащую поддержку для завершения курса лечения. Помещение лекарств в резерв для лечения туберкулеза в будущем, когда их можно использовать для оптимизации результатов лечения людей с лекарственно-устойчивым туберкулезом уже сегодня, является нарушением прав человека.

ВОЗРАЖЕНИЕ: В исследованиях участвовало не так много детей, поэтому лучше использовать более старые схемы лечения.

ОТВЕТ: Возможно, имеется больше опыта применения более старых схем лечения, поскольку они известны и используются уже давно, но они не прошли тщательной оценки в педиатрической популяции. Хорошо контролируемые исследования показывают, что 6–9-месячные схемы лечения не менее эффективны, чем более старые, длительные схемы, и при этом являются более безопасными. У новых препаратов меньше побочных эффектов, чем у некоторых старых (как, например, у инъекционных средств, вызывающих потерю слуха, и этионамида, вызывающего тошноту и рвоту). Новые препараты, входящие в схемы лечения продолжительностью 6–9 месяцев, прошли исследования с участием детей, выпускаются в педиатрических формах, рекомендованы ВОЗ для применения у детей всех возрастов и уже использовались для лечения тысяч детей. Продолжение применения старых схем лечения у детей не является доказательной практикой и не соответствует передовым методам лечения.

ХОТИТЕ БОЛЬШЕ ИНФОРМАЦИИ?

Напишите по адресу: communications@treatmentactiongroup.org

ССЫЛКИ

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2025 update. Geneva: World Health Organization; 2025. <https://iris.who.int/handle/10665/380799>
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. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
5. Bern-Thomas Nyang'wa. TB-PRACTECAL final efficacy and safety results. Presented at: 27th Annual Conference of the Union–North America Region. 2023 February 22–25; Vancouver, BC, Canada. https://bclung.ca/sites/default/files/4.%20220_Nyang%27wa.pdf.
6. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387:2331–2343. doi: 10.1056/NEJMoa2117166.
7. Conradie F, Diacon A, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. 2020 March 5. *N Engl J Med*; 382:893–902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814
8. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387:810–823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
9. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
10. Guglielmetti L, Patil S, Panda S, et al. endTB-Q: Interim results of a randomised controlled trial testing a shorter treatment strategy for pre-XDR TB [LB02-1213-13]. Oral abstract presented at: Union Conference during the Union-CDC late-breaker. 2024 November 13; Bali, Indonesia. <https://unionconf2024.abstractserver.com/programme/#/details/presentations/2023>.
11. Conradie F, Phillips P, Badet T, et al. High rate of successful outcomes treating RR-TB with a delamanid-bedaquiline regimen in BEAT Tuberculosis: an interim analysis. Presented at: Union World Conference on Lung Health during LBTB The Union/CDC late-breaker session on TB. 2022 November 11; virtual. <https://theunion.floq.live/event/worldconf2022/dailyprogramme?objectClass=timeslot&objectId=62fb-512decb44417ab3bf64b&type=detail>.
12. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
13. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
14. Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al. Bedaquiline, delamanid, linezolid and clofazimine for treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 29;ciac528. doi: 10.1093/cid/ciac528.
15. Mitnick C, Khan U, Guglielmetti L, et al. SP01 Innovation to guide practice in MDR/RR-TB treatment: efficacy and safety results of the endTB trial. Presented at: Union World Conference on Lung Health. 2023 November 15; Paris, France. <https://theunion.floq.live/event/world-conf2023/symposia?objectClass=timeslot&objectId=64ef5819e0400915b209e22f&type=detail>.
16. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez G, et al. Nine-month, all-oral regimens for rifampicin-resistant tuberculosis. *medRxiv preprint*. 2024 January 29. doi: 10.1101/2024.01.29.24301679.
17. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116>.
18. Ibid.
19. Ibid.
20. University of Liverpool. HIV Drug Interactions [Internet]. <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>. [Cited 2023 August 25].
21. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis.
22. Phillips, Patrick (University of California, San Francisco, CA). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 11.
23. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, et al. Oral regimens for rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible tuberculosis [Supplementary Appendix]. *N Engl J Med*. 2025 Jan 30;392(5):468–482. doi: 10.1056/NEJMoa2400327.
24. Stop TB Partnership Global Drug Facility. Medicines catalogue. Geneva: Stop TB Partnership Global Drug Facility; 2023 September. <https://www.stoptb.org/global-drug-facility-gdf/gdf-product-catalog>.
25. Burke A, Alffenaar J, Denholm J. Evidence of safety for pretomanid and male reproductive health. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(6):473–474.
26. Boekelheide K, Olugbosi M, Nedelman J, et al. Male reproductive hormones in patients treated with pretomanid. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2022;26(6):558–565.
27. Howell, P. Results of studies on pretomanid: side effects on male fertility and PK/PD in female children. Presented during: WHO BPALM Accelerator Call. 2024 May 28.
28. Conradie, Francesca (University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 10.
29. Mitnick, Carole (Harvard Medical School, Boston, MA). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2025 February 11.
30. 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*. 2021 Apr 1;72(7): 1158–1168. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa189>.
31. Acquah R, Mohr-Holland E, Daniels J, et al. Outcomes of children born to pregnant women with drug-resistant tuberculosis treated with novel drugs in Khayelitsha, South Africa: a report of five patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1;40(5):e191–e192. doi: 10.1097/INF.0000000000003069.

32. Farrukh IL, Lachenal N, Adenov MM, et al. Pregnancy and birth outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis treated with regimens that include new and repurposed drugs. *Clin Infect Dis*. 2024 Jan 15;78(1):144-148. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad445>.
33. Maugans C, Loveday M, Hlangu S, et al. Best practices for the care of pregnant people living with TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023 May 1;27(5):357-366. doi: 10.5588/ijtld.23.0031.
34. Ahmed S, Lachenal N, Moodliar R, et al. Pregnancy outcomes for patients treated with new and repurposed drugs for drug-resistant tuberculosis (OA 10-268-08). Presented at: Union World Conference on Lung Health. 2022 November 11; virtual.
35. Crocker-Buque T, Lachenal N, Narasimooloo C, et al. Pregnancy outcomes in multidrug-resistant tuberculosis in TB-PRACTECAL. *Clin Infect Dis* 2024 Aug 15;79(2): 569-570. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad767>.
36. Stephanie Seidel (TB Alliance, New York, NY). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2023 September 14.
37. U.S. Food and Drug Administration. Pretomanid label. 2019 August. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212862s000lbl.pdf.
38. World Health Organization. Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Rapid Communication, June 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/B09123>.
39. Dharmapuri Vachaspathi, T. 2024 TB diagnostics pipeline report. New York: Treatment Action Group; 2024 November. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2025/02/2024_pipeline_tb_diagnostics_final.pdf.
40. World Health Organization. Use of targeted next-generation sequencing to detect drug-resistant tuberculosis. Rapid Communication. Geneva: World Health Organization; 2023 July. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076372>.
41. World Health Organization. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021 June. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028173>.
42. Stop TB Partnership. Plan an order. GDF estimated prices for select drug-resistant TB treatment regimens. <https://www.stoptb.org/buyers/plan-order>. [Cited 2025 February 6].
43. Stop TB Partnership. Plan an order. [Cited 2025 February 28].
44. Stop TB Partnership. Results of the Global Drug Facility's 2024 tender for delamanid: Frequently Asked Questions (FAQ). <https://www.stoptb.org/faq-results-global-drug-facilitys-2024-tender-delamanid>. [Cited 2025 February 6].
45. Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, et al. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Apr 1;72(4):1243-1252. doi: 10.1093/jac/dkw522.
46. Stop TB Partnership. Bedaquiline is accessible through GDF at new updated pricing. <https://www.stoptb.org/what-we-do/facilitate-access-tb-drugs-diagnostics/global-drug-facility-gdf/new-tools/bedaquiline>. [Cited 2025 February 7].
47. Médecins Sans Frontières Access Campaign. DR-TB drugs under the microscope. <https://msfaccess.org/drtb-drugs-under-microscope>.
48. TB Digital Adherence. Using digital technologies to support TB treatment. <https://tbdigitaladherence.org/>.
49. KNCV TB. TB stigma and discrimination. <https://www.kncvtbc.org/en/tb-stigma/>.
50. U.S. Agency for International Development. Delivering comprehensive supportive care to people with drug-resistant tuberculosis. 2019 February. https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/PA00TNZK.pdf.
51. Médecins Sans Frontières Access Campaign. Technical brief: Time for \$5: GeneXpert diagnostic tests. 2019 December. <https://msfaccess.org/time-for-5-brief>.
52. Global Fund. Global Fund, Stop TB Partnership and USAID announce new collaboration with Danaher to reduce price and increase access to Cepheid's TB test [Press Release]. 2023 September 19. <https://www.theglobalfund.org/en/news/2023/2023-09-19-global-fund-stop-tb-partnership-and-usaid-announce-new-collaboration-with-danaher-to-reduce-price-and-increase-access-to-cepheids-tb-test/>.
53. Médecins Sans Frontières Access Campaign, Partners In Health, Treatment Action Group. Technical brief: hidden costs: GeneXpert tests and Danaher's delayed audit. 2024 September. <https://www.msfaccess.org/hidden-costs-genexpert-tests-and-danahers-delayed-audit>.
54. Bern-Thomas Nyang'wa (Médecins Sans Frontières, Amsterdam, NL). Personal communication with: Lindsay McKenna (Treatment Action Group, New York, NY). 2023 October 23.
55. Eristavi M, Variava E, Haraka F, et al. SimpliciTB results and hepatic safety of pretomanid regimens +/- Pyrazinamide [OA-109]. Presented at: 2023 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections during Oral Abstracts Session-02 TB and Hepatitis. 2023 February 20; Seattle, Washington.



Treatment Action Group

www.treatmentactiongroup.org

Нью-Йорк, Брод-стрит, 90, офис 2503, штат Нью-Йорк 10004

Тел.: 212.253.7922, факс: 212.253.7923

tag@treatmentactiongroup.org