



НЕ В НОГУ

ГУБИТЕЛЬНОЕ ПРОМЕДЛЕНИЕ В БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Исследование диагностической и клинической
практики в восьми странах

Октябрь 2014

www.msfacecess.org



«ВРАЧИ БЕЗ ГРАНИЦ» / MÉDECINS SANS FRONTIÈRES (MSF)

MSF — независимая международная медицинская гуманитарная организация, которая оказывает медицинскую помощь жертвам вооруженных конфликтов, эпидемий, стихийных бедствий и тем, кому отказано в медицинской помощи. Организация была основана в 1971 году, и в настоящее время работает в 70 странах мира.

MSF занимается лечением туберкулеза 30 лет, часто в сотрудничестве с местными службами здравоохранения, оказывая помощь пациентам в разнообразных условиях, в том числе зонах затяжных конфликтов, городских трущобах, тюрьмах, лагерях беженцев и сельских районах. Первые программы MSF по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью открылись в 1999 году, и сейчас среди неправительственных организаций MSF предоставляет наибольший объем помощи в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. В 2013 году на лечении находились 32 000 больных туберкулезом в 24 странах, в том числе 1950 больных лекарственно-устойчивым туберкулезом.

КАМПАНИЯ ЗА ДОСТУП К НЕОБХОДИМЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

MSF занимается лечением туберкулеза 30 лет, часто в сотрудничестве с местными службами здравоохранения, оказывая помощь пациентам в разнообразных условиях, в том числе зонах затяжных конфликтов, городских трущобах, тюрьмах, лагерях беженцев и сельских районах. Первые программы MSF по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью открылись в 1999 году, и сейчас среди неправительственных организаций MSF предоставляет наибольший объем помощи в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. В 2013 году на лечении находились 32 000 больных туберкулезом в 24 странах, в том числе 1950 больных лекарственно-устойчивым туберкулезом.

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ MSF О ТУБЕРКУЛЕЗЕ

«ПОД МИКРОСКОПОМ: ПРОИЗВОДИТЕЛИ И ЦЕНЫ НА ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА»

В третьем выпуске этого отчета, опубликованном в 2013 году, анализируются источники препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ ТБ) и цены на них, исследуются ключевые факторы, определяющие доступность препаратов против ЛУ ТБ, проводится обзор научных исследований и разработок режимов лечения ЛУ ТБ, а также даются рекомендации по тому, как помочь большему количеству людей и улучшить результаты лечения. Следующий выпуск отчета выйдет в 2015 году.

••••• www.msfacecess.org/content/dr-tb-drugs-under-microscope3rd-edition

«BEYOND THE MICROSCOPE»

В этом справочном документе рассматриваются вопросы, связанные с существующими методами диагностики туберкулеза, и трудности в создании таких технологий диагностики, которые удовлетворяли бы потребностям противотуберкулезных программ и пациентов.

••••• <http://msfacecess.org/content/beyond-the-microscope>

«OUT OF THE DARK: MEETING THE NEEDS OF CHILDREN WITH TB»

В этом отчете отражается текущее состояние практики лечения детского туберкулеза, в том числе текущие методы, новейшие разработки и потребности в исследованиях в сфере диагностики, лечения и профилактики детского туберкулеза.

••••• <http://msfacecess.org/content/out-dark-meeting-needs-of-children-with-TB>

«TB CRISIS ALERT: THE NEW FACE OF AN OLD DISEASE»

В этом справочном документе описывается тревожное распространение лекарственно-устойчивого туберкулеза, трудности, связанные с диагностикой и лечением этого заболевания, и говорится о том, что необходимо для улучшения показателей излечения и прекращения эпидемии.

••••• <http://msfacecess.org/content/tb-crisis-alert>



СОДЕРЖАНИЕ

- 2 **РЕЗЮМЕ**
- 6 **МЕТОДОЛОГИЯ**
- 7 **ТОЧНАЯ И СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА
ПЕРВЫЙ ШАГ К ЭФФЕКТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ**
- 11 **УЛУЧШЕНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТУПА**
 - 13 | Децентрализованное лечение улучшает результаты и сокращает расходы
 - 14 | Забытые нужды. Диагностика и лечение детей
- 15 **НАЛИЧИЕ И ДОСТУПНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ
УТВЕРЖДЕНИЕ, ГАРМОНИЗАЦИЯ, РЕГУЛИРОВАНИЕ**
 - 16 | Сострадательное применение: важное промежуточное решение
 - 17 | Борьба за доступ к дешевому дженерику линезолида в ЮАР
 - 18 | Укороченные режимы лечения МЛУ ТБ
 - 20 | Сложности с доступом к новым и перепрофилированным ПТП
- 22 **ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТАТОЧНЫХ РЕСУРСОВ
УВЕЛИЧЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО И МЕЖДУНАРОДНОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ**
 - 23 | Глобальный фонд
 - 24 | Доступность бедаквилаина
 - 25 | Оптимизация процесса разработки: новый взгляд на НИОКР
- 26 **ЗАКЛЮЧЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ**
- 30 **ПРИЛОЖЕНИЕ. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**
- 34 **ГЛОССАРИЙ**
- 36 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**
- 37 **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

РЕЗЮМЕ

Настал решающий момент в борьбе с туберкулезом — излечимой болезнью, которая все еще уносит более миллиона человеческих жизней в год. На фоне нового кризиса лекарственно-устойчивого туберкулеза создаются новые средства, благодаря которым появляется возможность ужесточить и усилить глобальную борьбу с туберкулезом. То, насколько быстро и эффективно эти средства будут применены для придания импульса всеобщей борьбе с туберкулезом, будет зависеть от трех факторов: эффективное регулирование на государственном уровне, внедрение рекомендаций ВОЗ в полном объеме и доступность новых препаратов и диагностических методов.

Для создания этого отчета MSF исследовала программы и практику лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза в восьми странах с высоким бременем туберкулеза, обладающих различным набором эпидемиологических, экономических, географических и демографических характеристик (Бразилия, Зимбабве, Индия, Кения, Мьянма, Российская Федерация, Узбекистан, ЮАР). Мы исследовали ключевые показатели диагностики, лечения и доступности основных препаратов, поставок лекарственных средств и финансирования (**о ключевых результатах читайте на стр. 4**).

MSF надеется, что настоящий отчет поможет лучше понять, как действующие и новые руководства, рекомендации и средства применяются на государственном уровне, а также идут ли страны в ногу с международными нормами и рекомендациями — или рискуют сбиться с шага. Этот отчет не представляет собой всесторонней или официальной оценки противотуберкулезных служб рассматриваемых стран, однако он дает представление о готовности к внедрению и расширению масштабов использования новых диагностических средств и режимов лечения, а также новых подходов к ведению лекарственно-чувствительного и -устойчивого туберкулеза, которые потребуются для выполнения смелого двадцатилетнего плана ВОЗ, сформулированного в документе «Глобальная стратегия и цели

в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г.». В настоящем отчете также предлагаются методы регулирования в сфере здравоохранения, которые могут остановить распространение лекарственной устойчивости и помогут подготовить страны к переходу на новые и более эффективные режимы лечения, появившиеся на горизонте. Мы сочетаем информацию из опубликованных источников с практическим опытом работы MSF в этих странах и составляем рекомендации, которые могли бы помочь значительным образом улучшить лечение и контроль за распространением туберкулеза, особенно его лекарственно-устойчивых форм. Страны, которые рассматриваются в настоящем отчете, представляют целый спектр эпидемиологических ситуаций, поэтому мы надеемся, что информация и рекомендации, представленные здесь, будут интересны и полезны и для стран, не вошедших в исследование.

В результате нашего исследования выяснилось, что есть обнадеживающие признаки того, что страны реагируют на новые рекомендации, принимают и используют их, однако наблюдается и тревожное отставание во внедрении новых рекомендаций — отставание, которое усугубляет лекарственную устойчивость и стоит жизней.



© Aurelie Baumel

Задержки в модернизации в этих странах указывают на трудности во внедрении и финансировании всего множества компонентов комплексной эффективной противотуберкулезной программы, с которыми сталкиваются страны с низким и средним уровнем дохода по всему миру.

Ясно то, что лекарственно-устойчивые формы туберкулеза продолжают беспрепятственно распространяться, если на государственном уровне не начнут прилагаться более интенсивные и согласованные усилия по расширению охвата противотуберкулезных служб одновременно с внедрением оптимальных инструментов, рекомендаций и методик. Слишком много больных туберкулезом останутся без диагноза, будут получать некачественное или неправильное лечение или совсем не будут получать лечение. Показатели эффективности лечения ЛУ ТБ так и останутся катастрофическими, лекарственно-устойчивые штаммы продолжат появляться и распространяться, смертность будет расти.

Смелый план борьбы с туберкулезом на 20 лет, принятый странами-участницами ВОЗ, подготовил почву для решительных действий по всему миру. Теперь государства и деятели глобального здравоохранения должны действовать с большей решимостью, чтобы предпринять серьезные шаги в борьбе с туберкулезом, в особенности с новой эпидемией лекарственно-устойчивого туберкулеза, в период после 2015 года.

Смелый план борьбы с туберкулезом на 20 лет, принятый странами-участницами ВОЗ, подготовил почву для решительных действий по всему миру. Теперь государства и деятели глобального здравоохранения должны действовать с большей решимостью, чтобы предпринять серьезные шаги в борьбе с туберкулезом, в особенности с новой эпидемией лекарственно-устойчивого туберкулеза, в период после 2015 года.

ПРОДОЛЖЕНИЕ КАМПАНИИ «НАМ НУЖНЫ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ»

Фумеза Тизиле, защитница интересов больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, представила Манифест борьбы против лекарственно-устойчивого туберкулеза на 67-ой сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2014 года, делегаты которой от имени своих стран приняли обязательства по выполнению новой глобальной стратегии борьбы с туберкулезом на двадцать лет.

Фумеза, 23-летняя южноафриканка, которая вылечилась от туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью, составила Манифест вместе со своим врачом Дженни Хьюз за год до этого. Манифест, в котором излагаются требования пациентов и их лечащих врачей о всеобщей доступности диагностики и лечения, быстрой разработке улучшенных режимов лечения и предоставлении полного объема необходимых для этого финансовых средств, подписали 55 000 пациентов, их врачей и тех, кто их поддерживает.

На безотлагательных требованиях пациентов и врачей основывается непрерывающаяся адвокационная деятельность MSF, посвященная лекарственно-устойчивому туберкулезу и направленная на правительства, источники финансирования, ученое сообщество и фармацевтические компании. Настоящий отчет обозначает переход к широкомасштабной защите интересов на уровне стран, направленной на радикальное улучшение показателей выживаемости больных лекарственно-устойчивым туберкулезом.



НОВЫЙ КРИЗИС ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Лекарственно-устойчивый туберкулез во многих странах начинает представлять собой медицинский кризис. Туберкулез с МЛУ все чаще обнаруживается у людей, не проходивших лечение ранее, что указывает на то, что устойчивые штаммы туберкулеза передаются от человека к человеку. В своих собственных клиниках MSF наблюдает все больше пациентов с первичной лекарственной устойчивостью. Например, в программе MSF в Узбекистане МЛУ ТБ наблюдается у 40 процентов пациентов, не проходивших лечение ранее¹.

Количество случаев МЛУ ТБ, зарегистрированных по всему миру в 2012 году, отражало лишь треть их действительного количества, которое, по оценкам, составляет 450 тысяч². Несмотря на то, что почти 94 тысячи зарегистрированных больных подлежали лечению по режиму для МЛУ ТБ, оно было назначено только 77 тысячам человек². Среди тех, кто получает лечение МЛУ ТБ, выздоравливают менее 50 процентов, что объясняется высокой смертностью и большими потерями при последующем наблюдении².

Даже в программах MSF, где используются современные средства и ориентированный на пациента подход, общий показатель эффективности лечения

МЛУ ТБ составляет 56 процентов, а ШЛУ ТБ — всего 27 процентов³.

Однако благодаря последним разработкам в лечении и диагностике появилась возможность усовершенствовать меры глобальной борьбы с этой эпидемией. После почти 50 лет отсутствия каких-либо разработок противотуберкулезных препаратов появились два новых класса, предназначенных для лечения именно лекарственно-устойчивого туберкулеза, но обычной практикой использование этих препаратов, скорее всего, не станет еще много лет. MSF начала предоставлять один из этих препаратов, бедаквилин, ограниченному числу пациентов в рамках программ сострадательного использования или в индивидуальном порядке, в соответствии с местным законодательством (см. стр. 16).

Необходимо проанализировать, как далеко продвинулись страны в борьбе с эпидемией ЛУ ТБ, чтобы гарантировать извлечение максимальной пользы из последних разработок и возможность быстрого их внедрения в лечении туберкулеза.

КРИТИЧЕСКОЕ ОТСТАВАНИЕ В БОРЬБЕ С ЛУ ТБ

Результаты проведенного MSF исследования указывают на то, что страны реагируют на появление новых рекомендаций, однако принимаются и внедряются они с очень разной скоростью, и критическое отставание по некоторым пунктам, особенно в области борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом, вызывает тревогу.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ: ПЯТЬ ГУБИТЕЛЬНЫХ ПРОБЕЛОВ

ПРОБЕЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ

Лабораторное подтверждение диагноза крайне важно для того, чтобы меньше пациентов получали неверный диагноз и неправильное лечение при невыявленном ЛУ ТБ. Однако доступность тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к ПТП 1-го и 2-го ряда остается низкой. В пяти из шести стран, предоставивших данные об охвате ТЛЧ, на лекарственную чувствительность к ПТП 1-го ряда обследуются менее 40% пациентов, проходивших лечение ранее, и менее 15% больных МЛУ ТБ обследуются на лекарственную чувствительность к ПТП 2-го ряда.

ПРОБЕЛЫ В ЛЕЧЕНИИ

Правильное и своевременное назначение лечения больным ЛУ ТБ обязательно для прекращения распространения лекарственно-устойчивых штаммов. Однако в четырех из восьми стран лечение было назначено менее чем 75 процентам выявленных больных МЛУ ТБ.

УСТАРЕВШИЕ МОДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

В клинических рекомендациях четырех из восьми стран в той или иной форме по-прежнему предусмотрена обязательная госпитализация больных ЛУ ТБ, несмотря на тот факт, что при амбулаторном режиме и лечении на дому наблюдаются сравнимые исходы, и в то же время эти модели лечения менее затратны и лучше переносятся пациентами.

НИЗКАЯ ДОСТУПНОСТЬ НОВЫХ И ПЕРЕПРОФИЛИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Несмотря на то, что недавно были одобрены два новых противотуберкулезных препарата, только один из них был доступен в исследованных странах, причем в ограниченном объеме, для сострадательного использования или на подобных основаниях. В шести из восьми стран законодательство содержит нормы, необходимые для предоставления пациентам возможности получать новые препараты для сострадательного использования или на подобных основаниях. Ни в одной из стран государственные перечни основных лекарственных средств не содержали все препараты пятой группы. Эффективность препаратов пятой группы против возбудителя туберкулеза не ясна, однако они крайне важны в качестве составляющих лечения ШЛУ ТБ.

ТЯЖЕЛАЯ НЕХВАТКА ФИНАНСИРОВАНИЯ

В пяти из восьми исследованных стран противотуберкулезные службы испытывают нехватку финансирования. Наиболее тяжелая нехватка финансирования противотуберкулезных программ наблюдается в трех странах с низким уровнем дохода (Зимбабве, Кения и Мьянма), где не хватает более 50 процентов необходимого бюджета.

■ Высокое бремя ЛУ ТБ

▨ Низкое бремя ЛУ ТБ

БРАЗИЛИЯ

Уровень дохода: выше среднего
Население: 199 млн
Заболеваемость: 46/100 000

Низкое бремя ЛУ ТБ:

- ❖ 684 случая МЛУ ТБ*
- ❖ МЛУ ТБ у новых случаев: 1,4%
- ❖ МЛУ у лечившихся ранее: 7,5%

Высокое бремя ВИЧ:

- ❖ Распространенность ВИЧ среди взрослых: 0,3%
- ❖ ВИЧ+туберкулез: 20%

* Лабораторно подтвержденные случаи МЛУ ТБ

Классификация стран по уровню дохода по Всемирному банку (<http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups>)

Все данные о распространенности ВИЧ среди взрослого населения по Всемирной книге фактов ЦРУ (<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook>)

Все остальные данные по Всемирной организации здравоохранения (Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом за 2013 год и www.who.int/tb/data)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О СТРАНАХ

ИНДИЯ

Уровень дохода: ниже среднего

Население: 1237 млн

Заболеваемость: 176/100 000

Высокое бремя ЛУ ТБ:

- ❖ 16 588 случаев МЛУ ТБ*
- ❖ МЛУ ТБ у новых случаев: 2,2%
- ❖ МЛУ у лечившихся ранее: 15%

Высокое бремя ВИЧ:

- ❖ Распространенность ВИЧ среди взрослых: 0,3%
- ❖ Туберкулез+ВИЧ: 5%

УЗБЕКИСТАН

Уровень дохода: ниже среднего

Население: 29 млн

Заболеваемость: 78/100 000

Высокое бремя ЛУ ТБ:

- ❖ 1728 случаев МЛУ ТБ*
- ❖ МЛУ ТБ у новых случаев: 23%
- ❖ МЛУ у лечившихся ранее: 62%

Низкое бремя ВИЧ:

- ❖ Распространенность ВИЧ среди взрослых: 0,1%
- ❖ Туберкулез+ВИЧ: 5%

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Уровень дохода: высокий

Население: 143 млн

Заболеваемость: 91/100 000

Высокое бремя ЛУ ТБ:

- ❖ 13 612 случаев МЛУ ТБ*
- ❖ МЛУ ТБ у новых случаев: 23%
- ❖ МЛУ у лечившихся ранее: 49%

Высокое бремя ВИЧ:

- ❖ Распространенность ВИЧ среди взрослых: 1%
- ❖ Туберкулез+ВИЧ: не сообщается

МЬЯНМА

Уровень дохода: низкий

Население: 53 млн

Заболеваемость: 377/100 000

Высокое бремя ЛУ ТБ:

- ❖ 788 случаев МЛУ ТБ*
- ❖ МЛУ ТБ у новых случаев: 4,2%
- ❖ МЛУ у лечившихся ранее: 10%

Высокое бремя ВИЧ:

- ❖ Распространенность ВИЧ среди взрослых: 0,6%
- ❖ Туберкулез+ВИЧ: 27%

ЮАР

Уровень дохода: выше среднего

Население: 52 млн

Заболеваемость: 1003/100,000

Высокое бремя ЛУ ТБ:

- ❖ 15 419 случаев МЛУ ТБ*
- ❖ МЛУ ТБ у новых случаев: 1,8%
- ❖ МЛУ у лечившихся ранее: 6,7%

Высокое бремя ВИЧ:

- ❖ Распространенность ВИЧ среди взрослых: 17,9%
- ❖ Туберкулез+ВИЧ: 65%

ЗИМБАБВЕ

Уровень дохода: низкий

Население: 14 млн

Заболеваемость: 562/100 000

Низкое бремя ЛУ ТБ:

- ❖ 149 случаев МЛУ ТБ*
- ❖ МЛУ ТБ у новых случаев: 1,9%
- ❖ МЛУ у лечившихся ранее: 8,3%

Высокое бремя ВИЧ:

- ❖ Распространенность ВИЧ среди взрослых: 14,7%
- ❖ Туберкулез+ВИЧ: 70%

КЕНИЯ

Уровень дохода: низкий

Население: 43 млн

Заболеваемость: 272/100 000

Низкое бремя ЛУ ТБ:

- ❖ 225 случаев МЛУ ТБ*
- ❖ МЛУ ТБ у новых случаев: 2,5%
- ❖ МЛУ у лечившихся ранее: 10%

Высокое бремя ВИЧ:

- ❖ Распространенность ВИЧ среди взрослых: 6,1%
- ❖ Туберкулез+ВИЧ: 39%

МЕТОДОЛОГИЯ

В настоящем отчете излагаются результаты исследования, проведенного MSF в восьми странах. Информация по ключевым показателям лечения туберкулеза собиралась с марта по июль 2014 года. Рассматриваемые страны (Бразилия, Зимбабве, Кения, Мьянма, Российская Федерация, Узбекистан и ЮАР) представляют широкий спектр эпидемиологических ситуаций по туберкулезу, ЛУ ТБ и туберкулезу, сочетанному с ВИЧ, а также разные категории дохода по классификации Всемирного банка. Учитывая, что в исследовании рассматривались разнообразные ситуации, MSF надеется, что отчет окажется полезным и в других странах помимо тех, что вошли в исследование. В настоящее время MSF занимается лечением туберкулеза во всех исследованных странах, кроме Бразилии.

В рамках исследования были собраны данные государственных источников и находящихся в открытом доступе документов из авторитетных местных и международных источников, в том числе государственные протоколы по ВИЧ и туберкулезу, клинические рекомендации (стандарты лечения и перечни основных лекарственных средств) и свежая информация, поступавшая от государственных противотуберкулезных служб. В случае, если было невозможно получить достоверную и свежую информацию из официальных документов, проводились интервью с представителями местных властей или использовалась информация, которую можно было подтвердить. Там, где это уместно, дополнительно использовался опыт MSF, полученный в ходе работы в стране. Также использовались международные источники, в основном, Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом за 2013 год).

В некоторых случаях между утверждением нормативных методов и их включением в клинические рекомендации проходит некоторое время.

В ходе исследования выяснилось, что некоторые протоколы находились в процессе пересмотра^а, и в тех случаях, когда это можно было подтвердить — например, ознакомившись с проектом протокола — мы указали любую актуальную информацию, но при анализе информация из неопубликованных или неутвержденных протоколов не использовалась.

Также важно заметить, что даже когда новые стандарты включаются в государственные рекомендации, их внедрение в практику может запаздывать. Задержки и другие трудности с внедрением в практику тяжело оценить, полагаясь на информацию, доступную в достоверных источниках, но непосредственный опыт MSF и важнейшие интервью использовались в анализе, где это было применимо.

На протяжении всего процесса сбора данных представляло сложность получение достоверной и свежей информации. Иногда в поиске достоверной информации мы обращались к нескольким источникам, однако такая информация не всегда была доступна, и на некоторые вопросы ответы так и не были получены. По некоторым показателям информация из разных стран относилась к разным годам, что мешало с точностью сопоставить данные. В тех случаях, когда при анализе использовалась информация более чем трехлетней давности, это указано в тексте.

MSF — гуманитарная организация, оказывающая медицинскую помощь в чрезвычайных ситуациях, в компетенцию которой не входит проверка официально сообщенных данных и цифр.

Основные результаты настоящего исследования кратко изложены в Приложении. Все результаты исследования доступны по ссылке: www.msfacecess.org/outofstep/



© Sami Siva

а. В Мьянме, Узбекистане, Российской Федерации и ЮАР подготовлены проекты руководств по лечению туберкулеза, некоторые из них уже давно ожидают утверждения. В Узбекистане, например, общегосударственное руководство по лечению туберкулеза находится в процессе разработки уже более трех лет.

ТОЧНАЯ И СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА: ПЕРВЫЙ ШАГ К ЭФФЕКТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Несмотря на недавние разработки новых технологий диагностики и появление рекомендаций ВОЗ по их использованию, остаются значительные пробелы в раннем выявлении туберкулеза и внедрении в практику надлежащего обследования пациентов при предполагаемом туберкулезе или лекарственно-устойчивом туберкулезе. Повышение доступности лабораторного подтверждения диагноза крайне важно для сокращения количества упущенных случаев туберкулеза и случаев, когда люди получают неправильный диагноз и бесполезное лечение на основании эмпирических данных, или когда люди получают неправильное или недостаточное лечение, потому что у них осталась не выявлена лекарственная устойчивость². В этом разделе рассматриваются ключевые показатели диагностики в исследованных странах, с помощью которых можно оценить готовность к расширению охвата.

Результаты исследования:

- Пять стран отстают от целевых показателей, сформулированных в Глобальном плане по борьбе с туберкулезом на 2011–2015 гг., по количеству лабораторий, где проводится посев и исследование лекарственной чувствительности (ТЛЧ).
- Диагностический тест Xpert MTB/RIF появился во всех странах, однако внедрение в практику и планирование расширения масштабов применения везде происходят по-разному.
- В большинстве стран охват ТЛЧ к ПТП 1-го и 2-го ряда все еще сильно отстает от целей, определенных в Глобальном плане по борьбе с туберкулезом на 2011–2015 гг., в шести странах есть возможности проводить ТЛЧ к ПТП 2-го ряда, но до всеобщей доступности ТЛЧ еще очень далеко.
- Во всех исследованных странах рекомендации ВОЗ по диагностике лекарственно-устойчивого туберкулеза, в том числе последние рекомендации по использованию Xpert MTB/RIF были инкорпорированы в клинические руководства.

Для повышения выявляемости новых случаев туберкулеза важно проводить активный поиск новых случаев заболевания и отслеживание контактов больных. Все исследованные страны сделали важный первый шаг и включили эти методы в свои клинические руководства⁶. Хотя MSF не удалось выяснить, насколько тщательно проводятся такие мероприятия, очень важно, что государственные противотуберкулезные службы следят за этими вопросами.

ДОСТУПНОСТЬ ЛАБОРАТОРНОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА И ТЛЧ

Согласно Докладу ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом за 2013 год, из 4,6 миллионов новых случаев легочного туберкулеза, зарегистрированных в 2012 году, только 57 процентов были подтверждены микроскопическим методом по алгоритму, рекомендованному ВОЗ⁸.

Данные, собранные для составления настоящего отчета, согласуются с ситуацией по всему миру и указывают на то, что лишь малая доля диагнозов подтверждается лабораторным путем, причем эта доля сильно различается от страны к стране, от 34% в Мьянме до 69,9% в Бразилии. Данные по Зимбабве, Мьянме, Российской Федерации (68 из 83 субъектов) и Узбекистану указывают на то, что менее 50% зарегистрированных случаев туберкулеза были подтверждены лабораторным путем.

Учитывая, что ввиду отсутствия средств диагностики более сложных для выявления форм туберкулеза (олигобациллярный, внелегочный и сочетанный с ВИЧ туберкулез) клинические признаки все еще играют важную роль в постановке диагноза, предполагается, что часть зарегистрированных случаев туберкулеза диагностируются на основании одних симптомов и клинической оценки без лабораторного подтверждения.

Даже принимая во внимание роль постановки диагноза на основании клинических признаков, в нескольких исследованных странах значительная доля зарегистрированных случаев не была подтверждена лабораторным путем, что говорит о том, что помимо других причин важную роль играет низкая доступность диагностического обследования.

Кроме того, согласно Докладу ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом за 2013 год, приблизительно 3 миллиона случаев туберкулеза не были выявлены и зарегистрированы. Таким образом, в целом эти данные указывают на необходимость повышения доступности лабораторной диагностики туберкулеза. Этот пробел можно восполнить посредством расширения масштабов применения Xpert MTB/RIF, в результате чего повысится доля микробиологически подтвержденных случаев туберкулеза среди начавших лечение больных, что подтверждается данными недавних рандомизированных клинических исследований^{4,5}.

6. Целевые группы населения при проведении этих мероприятий несколько отличаются в разных странах в зависимости от эпидемиологической ситуации. Со всеми результатами можно ознакомиться в Интернете: msfaccess.org/outofstep

8. Наличие *M. tuberculosis* в биологическом образце определяется с помощью микроскопии мокроты, посева или одобренных ВОЗ методов экспресс-диагностики на основе ПЦР, таких как Xpert MTB/RIF.

Что касается диагностики ЛУ ТБ, в Глобальном плане по борьбе с туберкулезом на 2011–2015 год были определены следующие цели: к 2015 году лекарственная чувствительность к ПТП 1-го ряда должна проверяться у 20% новых и 100% получавших лечение ранее пациентов, а лекарственная чувствительность к ПТП 2-го ряда — у всех пациентов с подтвержденным диагнозом МЛУ ТБ. Кроме того, согласно плану к 2015 году 100% больных с подтвержденным диагнозом МЛУ ТБ должны приниматься на лечение. В новой стратегии борьбы с туберкулезом на период после 2015 года устанавливается еще более смелая цель: всеобщий охват ТЛЧ^г.

В руководствах всех восьми стран, вошедших в настоящее исследование, рекомендуется брать образцы на ТЛЧ к ПТП 1-го ряда по крайней мере у пациентов из групп риска, и обязательно проводить ТЛЧ к ПТП 1-го и 2-го ряда при выявлении устойчивости к рифампицину по результатам теста Xpert MTB/RIF в соответствии с рекомендациями ВОЗ^г. Тем не менее, большинство исследованных стран далеки от достижения целевых показателей по обследованию новых и проходивших лечение ранее пациентов на МЛУ ТБ, сформулированных в Глобальном плане по борьбе с туберкулезом на 2011–2015 гг.

Согласно Докладу ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом, доступность ТЛЧ к ПТП 1-го ряда особенно низка в Бразилии, Кении и Зимбабве, где только 2, менее 1 и 3% новых случаев и 2, 12 и 6% проходивших лечение ранее пациентов соответственно были обследованы на наличие МЛУ. Доступность ТЛЧ выше в странах бывшего Советского Союза: на наличие МЛУ ТБ были обследованы 79% новых и 24% проходивших лечение ранее пациентов в Российской Федерации и 52% новых и 39% проходивших лечение ранее пациентов в Узбекистане. В обеих странах были достигнуты целевые показатели по доле новых случаев, обследованных на МЛУ ТБ, однако доступ к ТЛЧ к ПТП 1-го ряда для случаев повторного лечения требует значительного расширения для достижения целевого показателя 100% к 2015 году. По Индии, Мьянме и ЮАР данных не было.

Тем не менее, на основании имеющихся данных по Индии, где не проводится обязательного посева и ТЛЧ при выявлении новых случаев туберкулеза, по расчетам MSF приблизительно 60% пациентов, проходивших лечение ранее, проверяются на МЛУ ТБ^д.

Доступность ТЛЧ к ПТП 2-го ряда, по всей видимости, значительно ниже в большинстве исследованных стран. В ЮАР в 2012 году 72% пациентов с МЛУ ТБ были обследованы



© Vincent Tremeau

на лекарственную чувствительность к препаратам 2-го ряда. В Мьянме ТЛЧ проводится не систематически, и в 2012 году было обследовано только 10,8% больных МЛУ ТБ. Определить количество обследованных на чувствительность к ПТП 2-го ряда больных МЛУ ТБ в Кении было невозможно, в этой стране устойчивость к ПТП 2-го ряда проверяется тоже не систематически, несмотря на то, что согласно государственным клиническим рекомендациям она должна проводиться в обязательном порядке для всех больных МЛУ ТБ. Данный показатель был также низок в Бразилии, Узбекистане и особенно в Индии, где только 12,3, 10,0 и 3,6% больных МЛУ ТБ соответственно были обследованы на чувствительность к ПТП 2-го ряда^е. По Российской Федерации данных не было, к Зимбабве данная категория не применима^ж.

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЛУ ТБ В ЛАБОРАТОРИЯХ СТРАН

Во многих из исследованных стран для достижения целевых показателей охвата диагностикой, установленных Партнерством «Остановить туберкулез» в плане борьбы с туберкулезом на 2011–2015 гг., не хватает лабораторий, проводящих посев и ТЛЧ. Более чем в половине исследованных стран (Зимбабве, Индия, Кения, Мьянма и Узбекистан) количество лабораторий, проводящих посев и ТЛЧ, остается ниже целевого показателя на 2015 год (одна лаборатория, проводящая посев и ТЛЧ, на пять млн чел.). Индия и Мьянма отстают, там всего 0,2 микробиологические лаборатории на 5 млн чел. Что касается стран, еще не достигших целей по действующему плану борьбы с туберкулезом, Кения и Мьянма обозначили планы по расширению охвата населения микробиологическими исследованиями за счет внешних доноров. В большинстве исследованных стран требуются дополнительные вложения для включения лабораторий в программы внешней оценки качества исследований с целью оценки качества проведения ТЛЧ и повышения количества лабораторий с аккредитованной системой управления качеством.

г. Данные по Индии о том, какие группы пациентов должны обследоваться на лекарственную чувствительность к ПТП 1-го и 2-го ряда, были взяты из интернет-публикации «Стандарты оказания помощи в Индии» по адресу <http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/214586958-standards-for-tb-care-in-india-2014.pdf>. Содержащиеся в этом документе рекомендации еще включены в клинические рекомендации.

е. По Бразилии и Узбекистану использованы данные за 2013 год. По Индии использованы данные за 2012 год.

ж. В Зимбабве не проводится исследования лекарственной чувствительности к ПТП 2-го ряда, однако количество случаев там не превышает порогового значения по ВОЗ.

д. Охват был рассчитан на основе данных, полученных на основании акта о праве на информацию, количества зарегистрированных случаев повторного лечения согласно докладу ВОЗ о глобальной борьбе с туберкулезом за 2013 год и количества всех проведенных в 2012 году тестов на лекарственную чувствительность культуральным и стриповым методами, исходя из предположения, что один тест приходился на одного пациента. Возможно, из-за этого количество обследованных пациентов было завышено, поскольку методом посева помимо случаев повторного лечения обследуются и другие категории пациентов (больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ, контакты больных ЛУ ТБ, пациенты после неэффективного курса лечения).

В шести из исследованных стран лабораторная служба обладает возможностью проводить ТЛЧ к ПТП 2-го ряда. В Зимбабве такой возможности нет, однако количество случаев МЛУ ТБ там не превышает порогового значения, при котором ВОЗ рекомендует внедрять ТЛЧ к ПТП 2-го ряда³. В Мьянме были увеличены возможности государственной бактериологической референс-лаборатории по проведению ТЛЧ к ПТП 2-го ряда, способные проводить ТЛЧ к ПТП 2-го ряда. Однако в период сбора данных для настоящего отчета ни одна из лабораторий еще не функционировала полностью⁹.

В семи из исследованных стран введена стриповая технология исследования лекарственной чувствительности (ДНК-стрипы), представляющая собой молекулярно-генетические тесты высокой пропускной способности, которые могут использоваться на центральном и региональном уровнях для быстрого выявления лекарственной устойчивости к рифампицину и изониазиду (применение ДНК-стрипов в Российской Федерации не было подтверждено). Однако для быстрого выявления лекарственной устойчивости эта технология по-прежнему используется в ограниченном объеме, и только в ЮАР на пять миллионов населения приходится более одной лаборатории, в которой используется эта технология.

ВНЕДРЕНИЕ И РАСШИРЕНИЕ МАСШТАБОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХPERT МТВ/РИФ

Тест Хpert МТВ/РИФ, рекомендованный ВОЗ в декабре 2010 года, — первый молекулярно-генетический тест, позволяющий одновременно выявить наличие туберкулеза и устойчивость возбудителя к рифампицину, который подходит для использования в условиях децентрализации (в районных учреждениях). Благодаря внедрению этого нового экспресс-теста повышается количество выявляемых случаев туберкулеза и раскрывается действительная распространенность туберкулеза и ЛУ ТБ в мире, хотя остаются некоторые трудности с расширением применения^{10,11}. Тест Хpert МТВ/РИФ начал использоваться во всех исследованных странах, однако его роль в алгоритмах диагностики и широта использования сильно отличаются от страны к стране. В ЮАР в качестве стандартного диагностического исследования при всех случаях подозрения на туберкулез микроскопия была заменена на Хpert МТВ/РИФ. В Бразилии и Российской Федерации также были утверждены диагностические алгоритмы, в которых в качестве базового диагностического исследования при подозрении на туберкулез рекомендуется Хpert МТВ/РИФ (или использование другого молекулярно-генетического исследования, как в случае с Российской Федерацией).

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ MSF ВО ВНЕДРЕНИИ ХPERT МТВ/РИФ

К апрелю 2013 года тест Хpert МТВ/РИФ был введен в проектах MSF в 23 странах. Судя по данным, собиравшимся в рутинном порядке, в результате внедрения Хpert МТВ/РИФ значительно повысилось количество случаев туберкулеза, подтвержденных лабораторным путем, и сократилось время до начала лечения¹⁶. Три конкретных положительных результата внедрения Хpert МТВ/РИФ в проектах MSF описаны ниже:

1 БОЛЬШЕ ДИАГНОЗОВ, ПОДТВЕРЖДЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫМ ПУТЕМ

После внедрения Хpert МТВ/РИФ в разных эпидемиологических ситуациях на протяжении пилотной фазы доля случаев туберкулеза, подтвержденных лабораторным путем, по сравнению с микроскопией мокроты возросла примерно на 42 процента с большими различиями от программы к программе¹⁷. По оценкам ВОЗ, выявляемость туберкулеза с устойчивостью к рифампицину после внедрения Хpert МТВ/РИФ вырастет в три раза¹⁸.

2 КОРОЧЕ ОЖИДАНИЕ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

Применение Хpert МТВ/РИФ привело к заметному сокращению времени между постановкой диагноза и началом лечения. В контролируемых MSF программах после начала использования Хpert МТВ/РИФ большинству пациентов после выявления устойчивости к рифампицину назначался эмпирический режим лечения МЛУ ТБ в среднем через 7–17 дней после сбора диагностического образца^{19,20}. Например, в Свазиленде время между сбором образца и началом лечения ЛУ ТБ сократилось с 65,9 дней в среднем с использованием стандартного диагностического алгоритма до всего 13,9 дней в среднем с использованием Хpert МТВ/РИФ в качестве базового диагностического теста²¹.

3 УЛУЧШЕНИЕ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ

С Хpert МТВ/РИФ выявляемость туберкулеза улучшилась по меньшей мере на 20% по сравнению с микроскопией мазка мокроты. В странах с высокой распространенностью ВИЧ после включения в алгоритм Хpert МТВ/РИФ помимо микроскопии относительный прирост в доле лабораторно подтвержденных случаев туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных составил 27% в Кении и 76,8% в Свазиленде. После замены микроскопии тестом Хpert МТВ/РИФ прирост составил 21,2% в Кении и 70,5% в Свазиленде¹⁹.

3. Согласно рекомендациям, для поддержания профессионализма и качества проведения ТЛЧ к ПТП 2-го ряда в год через лабораторию должно проходить не менее 200 образцов с высокой вероятностью устойчивости. Подробную информацию см. в публикации «A Roadmap for Ensuring Quality Tuberculosis Diagnostics Services within National Laboratory Strategic Plans»: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/GLI%20Roadmap%20First%20Issue%202010110.pdf>

В Узбекистане в учреждениях, где был внедрен Xpert MTB/RIF, он используется в качестве базового диагностического теста во всех случаях подозрения на туберкулез, однако распространение новой технологии ограничено. В остальных четырех странах Xpert MTB/RIF используется в качестве первоначального диагностического теста только в случае принадлежности к группе высокого риска заболевания туберкулезом^и. Это согласуется с рекомендациями ВОЗ, однако также может быть признаком недостатка ресурсов для расширения масштабов применения этой технологии¹². К сожалению, все еще в ограниченном объеме соблюдаются рекомендации ВОЗ по применению Xpert MTB/RIF в диагностике отдельных форм туберкулеза внелегочной локализации^к.

Согласно имеющимся данным в Бразилии, Зимбабве, Индии, Кении и ЮАР в 2013 году в эксплуатацию было введено больше машин Xpert MTB/RIF¹³. В ЮАР потенциал увеличен в достаточной степени, чтобы на 100% удовлетворять потребности в диагностике в государственном секторе с помощью Xpert MTB/RIF и заменить им микроскопию¹⁴, а в Бразилии осуществляется план по введению Xpert MTB/RIF в эксплуатацию по всей стране в качестве замены микроскопии¹⁵. В Кении, Зимбабве, Индии, Мьянме, Российской Федерации и Узбекистане внедрение Xpert MTB/RIF проходит более медленно.

Три основных трудности с внедрением Xpert MTB/RIF стабильно упоминались во всех исследованных странах: модернизация лабораторной инфраструктуры, обеспечение достаточного количества квалифицированного персонала и организация эффективной системы поставок. В Российской Федерации в качестве основной трудности называлась неприемлемо высокая стоимость картриджей (см. далее).

Дальнейшее расширение масштабов использования Xpert MTB/RIF планируется по меньшей мере в семи странах. По Зимбабве достоверной информации не было. Степень планируемого расширения масштабов сильно различается между странами и отчасти зависит от уже достигнутого охвата. Например, в Бразилии планируется поставить еще 50 машин для завершения замены микроскопии тестом Xpert MTB/RIF в качестве базового диагностического исследования, в то время как в ЮАР сейчас основное внимание уделяется расширению использования Xpert MTB/RIF в отдельных секторах

(исправительные учреждения, горнодобывающая промышленность).

В Кении и Индии к 2016 году планируется значительно увеличить объемы использования Xpert MTB/RIF. В Кении к 2016 году планируется ввести в эксплуатацию 440 тест-систем, а в Индии национальный стратегический план призывает к тому же году ввести в эксплуатацию 1039 устройств. В отличие от этих стран, в Мьянме и Узбекистане внедрение технологии Xpert MTB/RIF проходит в гораздо более умеренном темпе, и значительного расширения масштабов использования, насколько можно судить, не планируется. В Мьянме планируют к концу 2014 года ввести в эксплуатацию 14 тест-систем. В Узбекистане планируется ввести в эксплуатацию



© Aurelle Baumel

КАРТРИДЖИ, НАБОРЫ И РЕАКТИВЫ: НЕРОВНОЕ И НЕПРОЗРАЧНОЕ ЦЕНООБРАЗОВАНИЕ

В связи с отсутствием ясных и достоверных данных было очень сложно найти информацию о ценах, по которым для противотуберкулезных служб и государственного сектора доступны картриджи Xpert MTB/RIF и другие наборы и реагенты для доступных в продаже тестов, рекомендованных ВОЗ (Genotype MTBDRplus, пробирки с индикатором роста микобактерий (BBL MGIT)).

Хотя для ряда стран доступны льготные цены²², мы запрашивали информацию о реальных ценах на картриджи Xpert MTB/RIF, которую удалось получить только из Бразилии, Зимбабве, Мьянмы и Российской Федерации. В первых трех из этих стран для государственного сектора картриджи доступны по льготной цене в 9,98 долл. США, согласованной для стран с высоким бременем туберкулеза²², в Российской Федерации картриджи Xpert MTB/RIF по этой цене не доступны, и противотуберкулезная служба страны закупает их по цене 60 долл. за штуку у местного поставщика. Это в шесть раз выше согласованной цены от производителя, по которой картриджи должны быть доступны в Российской Федерации. Хотя в цену от производителя не входят расходы на транспортировку, пошлины на импорт и таможенное оформление, этими расходами не объясняется шестикратное увеличение цены, по которой картриджи продаются государственному сектору. Крайне важно, чтобы в странах с высоким бременем туберкулеза картриджи были доступны по самым низким согласованным с производителем ценам. Прозрачность формирования конечной цены, по которой картриджи отпускаются противотуберкулезным службам и государственному сектору, крайне важна для того, чтобы пользоваться льготными ценами и отслеживать их доступность.

и. Например, пациенты с высоким риском лекарственно-устойчивого туберкулеза и туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. В Индии и Зимбабве Xpert MTB/RIF используется также в качестве дополнительного исследования в случае получения отрицательного результата микроскопии у пациентов с предполагаемым туберкулезом.

к. См. полное изложение результатов в Интернете: msfaccess.org/outofstep

УЛУЧШЕНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ: ЭФФЕКТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТУПА

Для эффективного лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза требуется своевременное и правильное лечение, в идеале оно должно быть бесплатно и предоставляться недалеко от дома больного. Должное лечение МЛУ ТБ затруднительно ввиду его продолжительности, сложности и высокой стоимости, низкой эффективности и высокого риска прерывания курса. Однако пока не разработан новый режим²³, государственные противотуберкулезные службы должны расширить масштабы лечения, чтобы сократить страшный разрыв между количеством диагностированных пациентов и пациентов, принятых на лечение, особенно когда речь идет о МЛУ и ШЛУ туберкулеза.

В этом разделе рассматривается внедрение клинических методик и практик, которые могут помочь побороть эпидемию, таких как повышение доступности лечения ЛУ ТБ, лечение всех диагностированных больных, внедрение рекомендаций ВОЗ по ведению случаев повторного лечения, переход на ежедневный прием препаратов при лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза, сокращение периода госпитализации, децентрализация лечения.

В ходе исследования выяснилось:

- ❖ В Бразилии и Кении регистрируются самые высокие показатели приема на лечение, где 100 процентов выявленных больных МЛУ ТБ принимаются на лечение. В Мьянме и ЮАР наблюдаются самые низкие показатели, 56 и 42 процента соответственно.
- ❖ В четырех странах все еще рекомендуется обязательная госпитализация больных ЛУ ТБ, а в Российской Федерации все еще обязательна госпитализация больных лекарственно-чувствительным туберкулезом с бактериовыделением.
- ❖ В двух странах все еще назначается лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза с перерывами.
- ❖ В пяти странах все еще используется режим лечения для 2-ой категории для больных, проходивших лечение ранее, и в трех из этих стран наблюдается высокое бремя МЛУ ТБ.
- ❖ Не хватает возможностей и методик лечения детского туберкулеза.

ОТСТАВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ЛУ ТБ

Как упоминалось ранее, многие больные лекарственно-чувствительным и -устойчивым туберкулезом, особенно в случае сочетанной инфекции ВИЧ, не получают надлежащего диагноза. Однако в случае бактериологического подтверждения диагноза 90 процентов выявленных больных в странах, по которым имелись данные, получили лечение¹. Исключением стала Мьянма, где на лечение была принята только одна треть больных туберкулезом с бактериологическим подтверждением. Что касается ЛУ ТБ, количество выявляемых больных растет, однако количество принятых на лечение не растет с той же скоростью, что налагает

огромную нагрузку на противотуберкулезные службы, которым и так тяжело справляться. Расширение масштабов использования Xpert MTB/RIF привело к повышению выявляемости на 42 процента в 2012 году по сравнению с предыдущим годом², однако именно с этим связан большой разрыв между количеством выявленных и принятых на лечение больных: только 25 процентов от предполагаемого количества больных МЛУ ТБ в мире начинают лечение².

Из всех исследованных стран только Бразилия и Кения сообщают о достижении целевого показателя в 100 процентов по количеству выявленных больных МЛУ ТБ, принятых на лечение, определенного в глобальном плане борьбы с туберкулезом на 2011–2015 гг. В Зимбабве, Индии и Узбекистане на лечение приняты 70, 85 и 86 процентов выявленных больных МЛУ ТБ соответственно, что указывает на необходимость в укреплении противотуберкулезных служб, чтобы избежать потерь больных при последующем наблюдении. Значительные сложности испытывает Мьянма и ЮАР, где в 2012 году на лечение были приняты только 56 и 42 процента выявленных больных МЛУ ТБ соответственно.

В Российской Федерации количество больных, которым было начато лечение МЛУ ТБ, превысило количество диагнозов, подтвержденных лабораторным путем: у 26 процентов проходивших лечение больных отсутствовало лабораторное подтверждение диагноза. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза без подтверждения диагноза и выяснения профиля лекарственной чувствительности также практикуется в Индии, где растет доля пациентов, которым лечение по режиму для ШЛУ ТБ было назначено без подтверждения диагноза в лаборатории (15% в 2012 г. и 35% в 2013 г.). Причиной этого может быть некачественный учет результатов лабораторных исследований. Однако большее беспокойство вызывает то, что это может объясняться высокой распространенностью эмпирического лечения, связанной с низкой доступностью ТЛЧ к ПТП 2-го ряда, о чем упоминалось ранее (см. стр. 8). Хотя бывают обстоятельства, в которых лечение МЛУ ТБ приходится начать без лабораторного подтверждения диагноза (детский туберкулез, внелегочная локализация, сочетанная инфекция ВИЧ, и т. п.), крайне важно гарантировать подтверждение диагноза, насколько это возможно, и назначение подходящего лечения ЛУ ТБ чтобы улучшить исходы лечения и препятствовать развитию дополнительной устойчивости.

¹ Используются данные по Российской Федерации за 2010 год.

Мьянма – единственная из исследованных стран, где существует официальный список ожидающих очереди на лечение МЛУ ТБ, в который в 2013 году были занесены более 1500 человек. Поскольку только в двух странах на лечение принимаются все выявленные пациенты, важно, чтобы регистрировались больные, которым поставлен диагноз, но не начато лечение. Больные, ожидающие лечения, фактически брошены на верную смерть, регистрируются они или нет. Откладывать лечение выявленных больных – значит ставить окружающих под угрозу заражения МЛУ ТБ от больных, которые не могут получить лечения, в котором нуждаются.

ЕЖЕДНЕВНЫЙ ПРИЕМ ПРЕПАРАТОВ И ОТМЕНА 2-ОЙ КАТЕГОРИИ

На сегодняшний день ВОЗ рекомендует по возможности назначать ежедневный прием препаратов больным лекарственно-чувствительным туберкулезом. Допускается, хотя не рекомендуется, прием с перерывами (три раза в неделю) во время фазы продолжения лечения, если каждый раз прием происходит под непосредственным наблюдением. Лечение с перерывами все еще практикуется в Индии и Узбекистане. В Индии лечение с перерывами практикуется как в ходе фазы продолжения, так и в ходе интенсивной фазы. В Узбекистане все еще назначаются сезонные режимы и самостоятельный прием препаратов (лечение с перерывами или «категория 0»)¹, однако в последние пару лет это наблюдается в меньшей степени. По результатам недавно проведенного в Индии исследования в группе пациентов, принимавших лечение с перерывами, наблюдался повышенный риск потери при последующем наблюдении²⁷ помимо риска развития устойчивости, присущего такому режиму²⁷.

В руководстве ВОЗ 2010 года рекомендуется назначать режим 2-ой категории, в котором добавляется один препарат к потенциально неэффективному режиму, только в регионах с низкой вероятностью МЛУ или в качестве временной меры в странах, где еще не достигнута установленная в глобальном плане на 2011–2015 годы цель обследовать всех получавших лечение ранее больных на лекарственную чувствительность перед началом лечения.

В пяти странах режим 2-ой категории для случаев повторного лечения включен в клинические руководства (Зимбабве, Индия, Кения, Мьянма и Узбекистан). В трех из этих стран (Индия, Мьянма и Узбекистан) наблюдается высокое бремя МЛУ ТБ. Доказано, что при использовании режима 2-ой ка-

тегории наблюдаются плохие результаты в странах с высокой распространенностью МЛУ ТБ и сочетанной инфекции ВИЧ^м. Согласно имеющимся данным, устойчивость к стрептомицину наблюдается более чем в 20% случаев в Узбекистане²⁸ и Индии^{29, 30}, и лишь в несколько меньшей доле случаев – в Мьянме³¹.

СОКРАЩЕНИЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И ДЕЦЕНТРАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

В рекомендациях ВОЗ отдается предпочтение амбулаторному лечению МЛУ ТБ или лечению по месту жительства, нежели модели лечения, основанной на госпитализации. Появляется все больше доказательств того, что при амбулаторной модели помимо аналогичных исходов наблюдаются дополнительные преимущества, в том числе экономичность³².

В клинических рекомендациях четырех стран все еще закреплена госпитализация больных лекарственно-устойчивым туберкулезом. В Индии рекомендуется госпитализация не менее недели, в ЮАР рекомендуется госпитализировать больных с бактериовыделением до получения двух отрицательных результатов микроскопии подряд. В Российской Федерации и Узбекистане больные МЛУ ТБ содержатся в стационаре до конверсии посева мокроты, что может составлять, в зависимости от применяемых критериев, шесть месяцев и более. В Российской Федерации также рекомендуется госпитализация больных лекарственно-чувствительным туберкулезом с бактериовыделением. В Каракалпакстане, автономной республике в составе Узбекистана, где работает MSF, большинство пациентов начинают лечение в амбулаторном режиме с первого же дня, а госпитализация проводится только при наличии определенных критериев (например, критическое состояние больного). Благодаря опыту амбулаторного лечения в Каракалпакстане министерство здравоохранения планирует перейти со стационарного на амбулаторное лечение.

Препараты и содержание в стационаре составляют 90 процентов стоимости лечения ЛУ ТБ³³. Стоимость препаратов по-прежнему чрезмерно высока: курс лечения одного пациента стоит 1500–3000 долларов США³⁴, несмотря на то, что с 2012 года цена режима с использованием циклосерина снизилась на 23 процента, а режима с ПАСК – на 11 процентов³⁵.

Децентрализация лечения помогла бы сократить общую стоимость лечения МЛУ ТБ (см. стр. 13)^{36, 37} и одновременно сократить потери при наблюдении³⁸, не сказываясь отрицательно на исходах лечения^{36, 32}. В восьми исследованных странах лечение МЛУ ТБ начинается на разных уровнях. В ЮАР с 2011 года отдается предпочтение децентрализованной модели лечения, то есть лечение можно начать на уровне ниже районных больниц, в некоторый районах (Квазулу-Натал и Западной Капской провинции) лечение ЛУ ТБ было децентрализовано еще больше, и получать его можно в учреждениях первичной медицинской помощи³⁹. Более того, ведется подготовка к организации лечения МЛУ ТБ с первого дня медсестрами в определенных точках, которые будут находиться в каждой провинции³⁹. В Кении разрешается прием на лечение в медицинских учреждениях третьего уровня (медицинский пункт), а в Зимбабве – на уровне районных больниц. В остальных странах больные МЛУ ТБ принимаются на лечение в больницах регионального уровня или учреждениях, специализирующихся на лечении ЛУ ТБ, что говорит о необходимости дальнейших мер по децентрализации МЛУ ТБ.



^м Интермиттирующее лечение проводится сезонно, не делится четко на интенсивную фазу и фазу продолжения лечения. Как правило, пациенты получают один-два противотуберкулезных препарата в течение неопределенного периода или на протяжении 4–6 месяцев (в качестве фазы продолжения).

ДЕЦЕНТРАЛИЗОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ И СОКРАЩАЕТ РАСХОДЫ

В некоторых странах, где практикуется обязательная госпитализация, MSF сотрудничает с министерствами здравоохранения и делится опытом внедрения децентрализованных моделей лечения, ориентированных на пациента.

В Узбекистане MSF работает в тесном сотрудничестве с Министерством здравоохранения Республики Каракалпакстан с 2002 года. В Республике действует разработанная MSF стратегия «Комплексное лечение для всех», в основе которой лежит амбулаторное лечение с первого дня. В 2011 году эта модель была официально утверждена в Республике Каракалпакстан⁴⁰.

В ЮАР стоимость лечения МЛУ ТБ составляет 55 процентов всех расходов на борьбу с туберкулезом³⁷. MSF в сотрудничестве с мэрией Кейптауна и правительством Западной Капской провинции разработала ориентированную на пациента децентрализованную модель лечения, по которой больные могут приниматься на лечение в ближайшей клинике, а госпитализируются только при наличии клинических показаний. В дальнейшем департамент здравоохранения ввел эту модель в других округах Западной Капской провинции. В 2013 году 79 процентов больных ЛУ ТБ в Кайелитше, пригороде Кейптауна, принимались на лечение в ближайших от дома учреждениях первичной медицинской

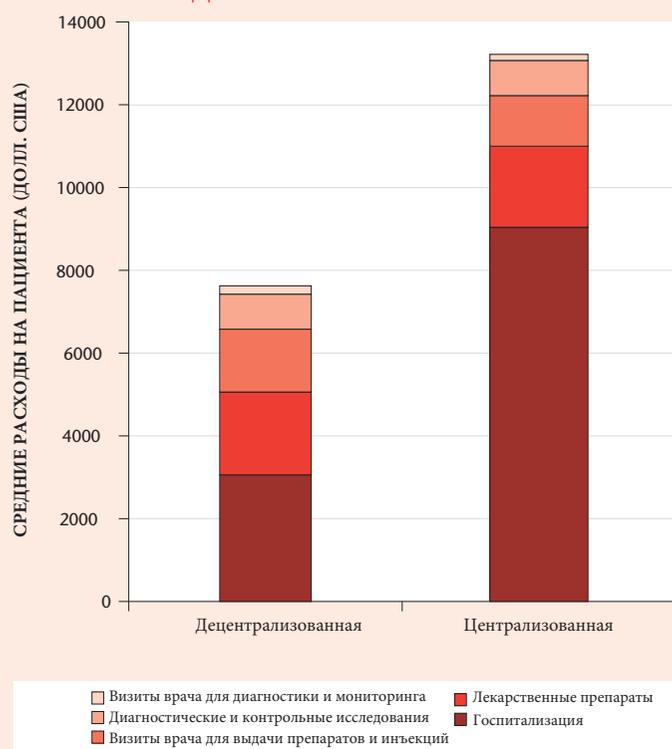
помощи, 15 процентов – в местной районной больнице, после чего быстро переводились на амбулаторное лечение в учреждение первичной медицинской помощи, только 6 процентам больных в момент начала лечения требовалась госпитализация в специализированное противотуберкулезное учреждение.

После децентрализации лечения ЛУ ТБ и повышения доступности экспресс-диагностики (ДНК-стрипы и Xpert MTB/RIF) в Кайелитше время между сбором образца мокроты и началом лечения сократилось до семи дней в 2013 году по сравнению с 73 днями в 2007 году²⁰. Показатели успешности лечения остаются аналогичны показателям в других частях ЮАР. В результате централизации выявляемость новых случаев повысилась в три раза по сравнению с 2007 годом, при этом более 90 процентов диагностируемых больных принимаются на лечение (по сравнению со средним показателем по стране: на лечение принимаются 42 процента выявленных больных МЛУ ТБ), что сокращает вероятность распространения ЛУ ТБ среди населения.

В том же регионе ЮАР было проведено исследование, в результате которого выяснилось, что действующая в Кайелитше полностью децентрализованная модель была бы на 42 процента дешевле гипотетической полностью централизованной стационарной модели, при этом экономия составила бы 2000 долл. США на каждого пациента за весь курс лечения⁴¹. В ходе исследования было подсчитано, что при полном переходе на децентрализованное лечение ЛУ ТБ на всей территории ЮАР противотуберкулезная служба сможет сэкономить до 847 миллионов рандов в год (примерно 79,5 млн долл. США). Однако прошло уже три года с утверждения департаментом здравоохранения децентрализованной модели по всей стране, а во многих районах ЮАР прогресс идет медленно и неравномерно.

Для полной децентрализации необходимо, чтобы децентрализация лечения и диагностики проходила параллельно. Для поддержки децентрализации лечения туберкулеза крайне важна разработка методов экспресс-диагностики лекарственной устойчивости, которые можно использовать на районном и более низких уровнях.

ПОСТАТЕЙНЫЕ РАСХОДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ПО ДЕЦЕНТРАЛИЗОВАННОЙ И ЦЕНТРАЛИЗОВАННОЙ МОДЕЛИ⁴¹



ЗАБЫТЫЕ НУЖДЫ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ

Рекомендации ВОЗ по использованию Xpert MTB/RIF для диагностики детского туберкулеза были приняты во всех исследованных странах, и клинические руководства теперь содержат соответствующие рекомендации (за исключением Зимбабве, где на практике Xpert MTB/RIF все же применяется)⁴¹. Хотя рекомендации по использованию Xpert MTB/RIF в диагностике детей были приняты быстро, внедрение процедур сбора альтернативных образцов из респираторной системы и других видов образцов проходит медленно.

В Зимбабве, Кении и Мьянме для диагностики детей с помощью Xpert MTB/RIF используется только мокрота и индуцированная мокрота. Для облегчения процесса сбора диагностических образцов у детей крайне важно, чтобы в клинических рекомендациях содержалось руководство по использованию разных видов образцов для диагностики детского туберкулеза с помощью Xpert MTB/RIF⁴².

Хотя дозировки ПТП в комбинированных формах с фиксированными дозами не удовлетворяют рекомендациям ВОЗ⁴³, в лечении детей они все же предпочтительнее по сравнению с однокомпонентными таблетками⁴⁴. Благодаря комбинированным формам облегчается прием препаратов, сокращается количество таблеток, которые необходимо принять пациенту и улучшается приверженность, что повышает вероятность успешного завершения лечения⁴⁵.

Тем не менее, в пяти из восьми исследованных стран согласно клиническим руководствам в лечении лекарственно-чувствительного туберкулеза все еще можно использовать однокомпонентные препараты. В качестве основной формы комбинированные препараты рекомендуются только в клинических руководствах Зимбабве и ЮАР. В Бразилии и Индии, где дети младше 15 в 2012 году составляли 3 и 7 процентов зарегистрированных случаев соответственно², в клинических руководствах все еще рекомендуются только однокомпонентные препараты.

Во всех странах в рекомендациях по лечению МЛУ ТБ имеется раздел, посвященный детскому туберкулезу с МЛУ. В странах, по которым была получена информация, количество детей, получавших лечение МЛУ ТБ в мире, было низким, несмотря на то, что доля МЛУ ТБ среди больных туберкулезом детей сравнима с долей МЛУ ТБ среди взрослых^{46, 47}. Несмотря на трудности, в целом дети хорошо переносят лечение МЛУ ТБ⁴⁸, и необходимо предпринимать больше усилий по поиску, диагностике и приему на лечение больных МЛУ ТБ детей. Следует стремиться получить бактериальное подтверждение диагноза, но из-за него нельзя откладывать начало лечения.



© Vincent Tremeau

41. Полное изложение результатов см. в Интернете: msfaccess.org/outofstep

НАЛИЧИЕ И ДОСТУПНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ: УТВЕРЖДЕНИЕ, ГАРМОНИЗАЦИЯ, РЕГУЛИРОВАНИЕ

Для обеспечения больных противотуберкулезными препаратами завершенного качества страны должны предпринимать шаги к тому, чтобы гарантировать их наличие, доступность и включение в руководства⁴⁹. Последнее предполагает утверждение государственных фармакопей, реестра основных лекарственных средств и стандартных клинических рекомендаций, соответствующих последним рекомендациям ВОЗ по лечению туберкулеза.

Современные рекомендации делают возможным рациональное назначение лечения врачами, что препятствует распространению лекарственной устойчивости, а также обеспечивают готовность стран к внедрению новых средств диагностики и лечения. Помимо этого, производители могут получить из них четкую информацию о том, какие препараты необходимо регистрировать и продавать в данной стране.

Клинические рекомендации и реестры основных ЛС каждой страны были рассмотрены на предмет содержания основных ПТП. Государственные рекомендации по лечению туберкулеза, стандартные клинические рекомендации и реестры основных ЛС должны регулярно обновляться и содержать все необходимые противотуберкулезные препараты. Без этого противотуберкулезные службы не будут снабжаться необходимыми препаратами, а пациенты не смогут их получать.

В этом разделе рассматриваются основные показатели регулирования рынка, обеспечения качества и утверждения основных препаратов, а также готовность стран повышать доступность препаратов пятой группы и новых препаратов.

Результаты исследования:

- В четырех странах комбинированные препараты первого ряда в фиксированных дозах доступны в частном секторе
- Критерии качества различаются по странам и зависят от процедур поставок, а также не всегда совпадают со стандартными критериями качества по ВОЗ.
- Ни в одной из стран государственные реестры не включают все ПТП 2-го ряда в качестве противотуберкулезных.
- Государственные реестры ни одной из стран не включают все препараты 5-ой группы.
- В четырех странах предусмотрены процедуры для получения новых препаратов в рамках программ сострадательного использования или подобных, однако процедуры для быстрой регистрации новых препаратов есть только в двух странах.

ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО РЯДА

Для предотвращения развития лекарственной устойчивости большое значение имеет доступность препаратов первого ряда. В идеале в лечении должны использоваться только комбинированные препараты, поскольку с их помощью облегчается рациональное назначение и улучшается приверженность, что в целом повышает вероятность успешного исхода лечения.

В семи из восьми исследованных стран (всех, кроме Индии) комбинированные ПТП 1-го ряда входят в государственные реестры ЛС, однако в стандартных клинических рекомендациях они указываются только в шести странах (о детских комбинированных препаратах см. на стр. 14).

В Индии и Российской Федерации будет сложно утвердить комбинированные препараты в качестве стандарта лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, пока они не включены в стандартные клинические рекомендации.

РЕГУЛИРОВАНИЕ РЫНКА

В большинстве исследованных стран комбинированные препараты первого ряда для детей и взрослых доступны в государственном секторе, а в половине стран — и в частном секторе. Единственное исключение — Индия, где комбинированных препаратов 1-го ряда нет. Медицинская практика в частном секторе не всегда соответствует государственным клиническим рекомендациям.

Отсутствие должного регулирования частного сектора создает риск нерационального назначения лекарственных препаратов, которое представляет собой один из основных факторов, усугубляющих проблему лекарственной устойчивости. Например, в частном секторе могут распространяться однокомпонентные препараты, даже если в государственном руководстве для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза рекомендуется использование комбинированных препаратов.

В Бразилии и Зимбабве в частном секторе противотуберкулезные препараты не доступны, помимо некоторых препаратов, не показанных для лечения туберкулеза (фторхинолонов и некоторых препаратов 5-ой группы). В противоположность этому, по меньшей мере в четырех из восьми стран (Индии, Мьянме, Российской Федерации и Узбекистане) большинство ПТП доступны в частном секторе. В Мьянме эти препараты доступны без рецепта, что повышает риск их неправильного использования.

СОСТРАДАТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ: ВАЖНОЕ ПРОМЕЖУТОЧНОЕ РЕШЕНИЕ^п

Сострадательное применение — спасительный способ получить новый препарат, не дожидаясь завершения его испытаний, для пациентов, у которых не осталось других вариантов лечения. С появлением двух новых противотуберкулезных препаратов MSF с помощью программы сострадательного использования и подобных предлагает новые препараты в составе индивидуально подобранных режимов лечения больным ШЛУ ТБ или больным, которым не помогает стандартный режим лечения МЛУ ТБ. Для использования испытываемых препаратов в лечении больных в стране должны быть предусмотрены соответствующие процедуры регулирования.

В 2012 году MSF заключила договор с компанией Janssen, владельцем лицензии на выпуск бедаквилина, согласно которому программы MSF в тех странах, где возможно сострадательное использование препаратов, получают бедаквилин. В 2013 году MSF в сотрудничестве с противотуберкулезной службой Армении в рамках программы сострадательного применения начала использовать бедаквилин в лечении пациентов. Недавно MSF заключила договор с компанией Otsuka, владельцем лицензии на выпуск деламанида, согласно которому отдельные программы MSF получают деламанид в рамках программы сострадательного применения.

В сентябре 2014 года 51 пациент MSF в трех странах (Армении, Кении, Российской Федерации) получал бедаквилин в рамках программ сострадательного использования. У MSF пока не было возможности назначать пациентам деламанид. Дольше всего программа MSF по сос-

традательному использованию бедаквилина работает в Армении, где MSF в сотрудничестве с противотуберкулезной программой разработала схему сострадательного использования, благодаря которой на момент 1-го сентября 2014 года 47 пациентов получали бедаквилин. Хотя пациенты еще не завершили двухгодичный курс, и конечных результатов нет, согласно первым результатам из Армении у 55 процентов пациентов (11 из 20) конверсия по посеву произошла после двух месяцев лечения, и у 88 процентов (15 из 17) через шесть месяцев⁵⁶.

В апреле 2013 года клиника MSF в Кайелитше, ЮАР, после одобрения в качестве места проведения программы клинического доступа начала использовать бедаквилин в лечении больных предШЛУ и ШЛУ ТБ. На сегодняшний день лечение по режиму, содержащему бедаквилин, в этой клинике начали получать 22 пациента (это одна из шести клиник по всей ЮАР, в которых активно набираются пациенты в программу). Кроме того, для сострадательного применения новых противотуберкулезных препаратов необходимо обеспечить наличие остальных препаратов, необходимых для составления режима. Обычно это препараты пятой группы, однако в странах, где предусмотрена процедура сострадательного использования, часто существуют препятствия к получению этих препаратов. При планировании открытия программы сострадательного использования следует с самого начала обсуждать на государственном уровне гарантии наличия препаратов 5-ой группы линезолида, клофазимина и имипенема и облегчение процедуры их импорта. Государственная регистрация препаратов пятой группы — сложный процесс, требующий времени (см. стр. 17). Для преодоления таких препятствий требуется политическая воля на государственном уровне.



© Andrea Bussotti

п. Сострадательное применение — это использование нового испытываемого препарата за рамками клинического испытания в лечении пациентов в тяжелом, угрожающем жизни состоянии, которые не удовлетворяют критериям включения в клинические испытания. Программы сострадательного использования и другие государственные процедуры регулирования (например, программы клинического доступа в ЮАР) позволяют применять в лечении пациентов новые незарегистрированные препараты. Более подробно об этом можно прочитать в отчете «Под микроскопом: препараты для лечения ЛУ ТБ и их производители».

В Индии Технический консультационный совет по лекарственным средствам рекомендовал список из 35 антимикробных препаратов к включению в пересмотренную версию списка рецептурных препаратов Н1. Отпуск и использование этих препаратов будут тщательно изучены с целью предотвращения их бесконтрольного распространения, которое способствует развитию лекарственной устойчивости. Такие инициативы приветствуются, и в случае успешности они будут способствовать более строгому регулированию рынка в частном секторе здравоохранения. Однако на практике это работает плохо, и систематическое регулирование отпуска противотуберкулезных препаратов по-прежнему отсутствует.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА

Качество лекарственных препаратов напрямую зависит от имеющихся в распоряжении средств и процедур поставки, особенно учитывая различную строгость процедур регулирования оборота лекарственных средств и разных странах. Критерии качества различаются в зависимости

от того, оплачиваются ли препараты из средств государственного бюджета или иностранных благотворительных организаций (например, из средств Глобального фонда по борьбе со СПИД, туберкулезом и малярией), которые предоставляют гранты при условии гарантии качества закупаемых препаратов. Более того, даже внутри одной страны за счет наличия разных механизмов закупок и финансирования ПТП 1-го и 2-го ряда критерии качества часто неоднородны.

В восьми изученных странах не наблюдается систематического использования критериев отбора, соответствующих стандартам качества ВОЗ. Тем не менее, Бразилия и Мьянма признали отрицательное влияние препаратов неподтвержденного качества, и все больше полагаются на стандарты качества ВОЗ в сфере поставок ЛС, несмотря на то, что противотуберкулезные препараты завершенного качества обходятся дороже.

БОРЬБА ЗА ДОСТУП К ДЕШЕВОМУ ДЖЕНЕРИКУ ЛИНЕЗОЛИДА В ЮАР

В июне 2014 года MSF получила разрешение Совета по контролю лекарственных средств ЮАР на импорт гораздо более доступной версии препарата 5-ой группы линезолида, чтобы предлагать более совершенные варианты лечения больным ЛУ ТБ в Кайелитше, Западная Капская провинция. Линезолид — один из препаратов, составляющих и без того дорогостоящий режим лечения предШЛУ и ШЛУ ТБ. Одна таблетка линезолида фирменного производства стоит 65 долл. США, а двухлетний курс лечения для одного пациента в ЮАР обходится в 49 000 долл. США. Теперь же MSF может закупать дженерик-версию завершенного качества (одобренную Управлением по контролю за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании) по цене 8 долл. за таблетку, на 88 процентов дешевле фирменной версии.

«У MSF ушло три года на то, чтобы найти способ использовать более доступный дженерик линезолида в ЮАР. Мы безуспешно пытались просить снизить цену на препарат фирменного производства. Даже на получение освобождения от таможенных пошлин у Совета по контролю за оборотом лекарственных средств ушло более полугода. Из-за высокой стоимости на линезолид уходило 10 процентов всех расходов на лечение ВИЧ и туберкулеза в Кайелитше, и это ограничивало количество пациентов, которым мы могли назначить лечение линезолидом», — говорит фтизиатр MSF Дженнифер Хьюз.

В настоящее время разрешение на ввоз дженерика в ЮАР есть только у MSF, получено оно было на основании Секции 21 Акта о контроле за оборотом лекарственных средств и веществ медицинского назначения⁵⁵.

Совет по контролю за оборотом лекарственных средств рассматривает возможность полной регистрации линезолида в ЮАР в ускоренном порядке и после оценки, которая занимает девять месяцев, должен выдать разрешение к продаже. Однако рассмотрение этого вопроса началось в июне 2013 года и на момент публикации отчета все еще не завершилось. Регистрация дженерика линезолида в ЮАР позволила бы закупать более доступную версию препарата внутри страны для распространения в государственном секторе, что повысило бы его доступность для сотен, если не тысяч, больных ЛУ ТБ в ЮАР.



РЕГИСТРАЦИЯ РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВОЗ ПРЕПАРАТОВ

Ни в одной из восьми исследованных стран клинические руководства и реестры ЛС не соответствуют полностью рекомендациям ВОЗ. Только в двух странах (Бразилии и ЮАР) государственные реестры ЛС пересматривались за последний год. В большинстве исследованных стран реестры ЛС последний раз пересматривались более трех лет назад, то есть, принимая во внимание, что в соответствии с рекомендациями ВОЗ реестры ЛС следует пересматривать не реже раза в два года, являются устаревшими⁵¹. Это составляет особую проблему в отношении препаратов для лечения ЛУ ТБ. Не во всех исследованных странах реестры ЛС содержат препараты 2-го и 3-го ряда в качестве противотуберкулезных (то есть препараты 2-ой, 3-ей, 4-ой и 5-ой групп). Присутствие препаратов пятой группы, не показанных для лечения туберкулеза, в государственном реестре ЛС может создавать проблемы с поставками в стране.

ГОТОВНОСТЬ К РАСШИРЕНИЮ МАСШТАБОВ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ И ШЛУ ТБ

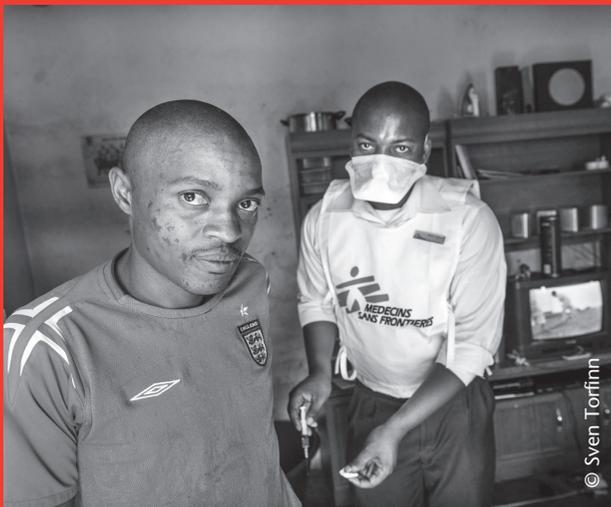
Включение препаратов пятой группы, в том числе перепрофилированных клофазимина, линезолида и имипенема+циластатина в государственные клинические руководства — обязательное условие для предоставления надлежащего лечения МЛУ и ШЛУ ТБ. Однако ни в одной из исследованных стран клинические руководства не содержат все препараты пятой группы. Индия включила их в 2014 году в «Стандарты оказания медицинской помощи в Индии», однако они не имеют статуса клинического руководства, поэтому еще не известно, выльется ли это в пересмотр клинического руководства и государственного реестра ЛС. Ввиду отсутствия этих препаратов в государственных клинических руководствах может оказаться сложно использовать их в качестве стандартных препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ или ШЛУ. Кроме того, из-за такой ситуации производители могут медлить с регистрацией этих препаратов, что приведет к необходимости прибегать к сложной процедуре их импорта.

УКОРОЧЕННЫЕ РЕЖИМЫ ЛЕЧЕНИЯ МЛУ ТБ

В настоящее время в нескольких странах ведется рандомизированное контролируемое исследование (известное как исследование STREAM) безопасности и эффективности девятимесячного режима лечения МЛУ ТБ^{р, 57}. В нескольких странах этот режим используется в рамках операционного исследования. MSF использует этот режим в рамках операционного исследования в Узбекистане и Свазиленде, в которых представлен ряд эпидемиологических сложностей. Данные этих исследований вместе с данными о других

когортах будут проанализированы для определения возможности применения укороченного режима. MSF также использует укороченный режим в программах, действующих в зонах конфликта и других нестабильных условиях, где невозможно спокойно и уверенно назначить рекомендованный ВОЗ двухгодичный режим.

В Узбекистане операционное исследование девятимесячного режима лечения МЛУ ТБ, начавшееся в 2014 году, проводится MSF и Министерством здравоохранения. На лечение по этому укороченному режиму было принято семьдесят пять человек (по данным на август 2014 года), и на настоящий момент 10 пациентов завершили лечение с отрицательным результатом посева и в настоящее время наблюдаются на предмет рецидива. Хотя этот режим и содержит инъекционный препарат и шесть пероральных препаратов, если будет подтверждено, что он также эффективен, как двухгодичный режим, это даст преимущества как для пациентов, так и для программ, и послужит временным решением, пока не будут созданы более эффективные и легко переносимые режимы лечения.



© Sven Torfinn

р. Этот режим, который иногда называют бангладешским режимом или «режимом STREAM», состоит из моксифлоксацина (который заменил гатифлоксацин), клофазимина, этамбутола и пипразинамида, которые даются в течение 40 недель, в течение 16 недель эффективной фазы помимо вышеперечисленных препаратов даются канамицин, изониазид в высоких дозах и протионамид. Все препараты даются раз в день, кроме канамицина, который после 12 недель дается три раза в неделю.

Таким образом, несоответствие между государственными реестрами ЛС и клиническими руководствами препятствует расширению масштабов использования препаратов пятой группы, а также, вероятно, скажется на своевременном внедрении в использование новых противотуберкулезных препаратов, бедаквилаина и деламанида.

Программы сострадательного использования рекомендованы ВОЗ с 2008 года для получения ускоренного доступа к препаратам для лечения туберкулеза и других заболеваний^{53, 54}. В четырех из восьми исследованных стран предусмотрена законодательная база или существуют практические возможности для получения доступа к испытываемым препаратам.

Что касается законодательства, индийским законом^с разрешается ввоз незарегистрированного препарата для определенного пациента в случае неудовлетворенных медицинских потребностей, и это позволяет получить разрешение на ввоз новых противотуберкулезных препаратов, которые можно получить

у производителя для сострадательного использования или закупить в другой стране, где препарат уже зарегистрирован. В Кении законодательством не предусмотрены программы сострадательного использования или аналогичные им, однако были предприняты меры к тому, чтобы сделать возможным использование новых ПТП в индивидуальном порядке.

Препараты для сострадательного использования можно получать только для ограниченного круга пациентов. Следует также рассматривать стратегии регулирования, которые делают возможным более широкий доступ к ПТП в масштабах страны, например, процедура ускоренной регистрации. В Зимбабве и ЮАР законодательно уже предусмотрены процедуры ускоренной регистрации. Однако существование такой процедуры не гарантирует ее применение и не обязательно исключает задержки в регистрации в случае, если эта процедура будет применена (см. стр. 17).



© Phil Moore

с. Правило №36 из Свода правил оборота лекарственных и косметических средств Индии гласит: «Препараты, запрещенные к ввозу согласно разделу 10 настоящих правил, могут ввозиться в малых количествах для персонального использования...». Источник: <http://ptlb.in/ecommerce/wp-content/uploads/2014/03/Drugs-And-Cosmetics-Rules-1945-Of-India.pdf>

СЛОЖНОСТИ С ДОСТУПОМ К НОВЫМ И ПЕРЕПРОФИЛИРОВАННЫМ ПТП

Клинические исследования новых и перепрофилированных препаратов дают обнадеживающие результаты, однако существуют барьеры, препятствующие получению этих важных препаратов пациентами, которые нуждаются в них для составления более сильнодействующих и эффективных режимов. Даже если в странах будут вводиться новые правила фармацевтического регулирования, облегчающие использование новых препаратов и методов диагностики, прежние проблемы с доступом все равно необходимо решать. Необходимы срочные меры для решения важнейших вопросов, в том числе высокой стоимости, отсутствия регистрации и недостатка сведений о том, как наиболее эффективно и безопасно использовать новые препараты.

В таблице ниже приводится подробная информация о каждом из новых препаратов, связанных с ним сложностях и том, как их преодолеть.

Препарат	Производитель / разработчик	Этап разработки	Сложности с доступом	Необходимые меры
Бедаквилин (Bdq)	Janssen	<ul style="list-style-type: none"> ❖ В ускоренном порядке одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, условно одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам, полностью одобрен в РФ, все это на основании данных фазы IIb. В марте 2014 г. одобрен министерством безопасности пищевых продуктов и медикаментов Южной Кореи. ❖ Планируется фаза III. ❖ Рекомендован ВОЗ для лечения больных ЛУ ТБ без других вариантов лечения. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Цена (см. стр. 24) ❖ Связанные с интеллектуальной собственностью барьеры (патенты на активное и несколько вспомогательных веществ до 2029 г.) ограничивают возможность создания дженериков и комбинированных препаратов. ❖ Задержки с регистрацией в государственных ведомствах. ❖ Мало данных об использовании в сочетании с другими новыми ПТП (например, деламанидом). ❖ Еще не включен в список основных препаратов ВОЗ. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Более доступные цены, особенно для стран со средним уровнем дохода. В странах с низким и средним уровнем дохода стоимость шестимесячного курса лечения не должна превышать 900 долл. ❖ Ограничение интеллектуальной собственности с помощью соглашения ТРИПС или добровольного лицензирования. ❖ В странах с высоким бременем туберкулеза регистрация должна иметь первостепенное значение. ❖ Включение в список основных препаратов ВОЗ. ❖ Быстрое начало исследований сочетания Bdq с другими препаратами и в укороченных режимах.
Деламанид (Del)	Otsuka	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Полностью одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам, Агентством фармацевтических препаратов и медицинских устройств на основании данных фазы IIb. ❖ Завершен набор для фазы III. ❖ Разрабатываются рекомендации ВОЗ. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Пока не известно, как будут назначаться цены в разных странах мира. Цена 6-месячного курса в Великобритании составляет 28 тыс. долл. США, в Японии — 40 тыс. ❖ Пока зарегистрирован только в ЕС и Японии. ❖ Связанные с интеллектуальной собственностью барьеры (патенты на активное и вспомогательные вещества до 2031 г.) ограничивают возможность создания дженериков и комбинированных препаратов. ❖ Никаких явных планов по регистрации препарата в странах с высоким бременем туберкулеза. ❖ Мало данных о совместном использовании с другими новыми ПТП (например, бедаквином) ❖ Еще не включен в список основных препаратов ВОЗ. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Должен быть в наличии по доступным ценам в странах с низким и средним уровнем дохода. ❖ Ограничение интеллектуальной собственности с помощью соглашения ТРИПС или добровольного лицензирования. ❖ Otsuka должна срочно зарегистрировать препарат в странах с высоким бременем туберкулеза и странах, где проходят исследования, а пока деламанид должен быть доступен для сострадательного использования. ❖ Больше прозрачности со стороны производителя в вопросах ценообразования и регистрации. ❖ Включение в список основных препаратов ВОЗ, когда будут готовы рекомендации ВОЗ. ❖ Быстрое начало исследований сочетания Del с другими препаратами и в укороченных режимах.

Препарат	Производитель / разработчик	Этап разработки	Сложности с доступом	Необходимые меры
РА824	Глобальный альянс по разработке противотуберкулезных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Фаза II. ❖ Планируется фаза III (STAND-TB)[†]. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Поскольку не будет регистрироваться как отдельный препарат, важно, чтобы РА824 был доступен для разработки комбинаций препаратов помимо тех, что сейчас испытываются. ❖ Сострадательное использование не планируется. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Возможность предоставления РА824 для сострадательного использования следует еще раз рассмотреть после успешного завершения фазы II испытаний. ❖ Должен быть доступ к РА824 для испытаний комбинаций с другими новыми препаратами и других укороченных режимов.
Клофазимин	Novartis	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Зарегистрирован как противолепрозное средство. ❖ Рекомендован ВОЗ как ПТП 5-ой группы. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Не показан в лечении туберкулеза. ❖ Клофазимин заверенного качества доступен только у одного производителя, и его количества может быть недостаточно для расширения масштабов применения содержащих его режимов, в том числе укороченных. ❖ Еще не включен в список основных ПТП ВОЗ. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Novartis должен в скором порядке зарегистрировать клофазимин в качестве ПТП. ❖ Передача технологий производства активного вещества для обеспечения стабильного наличия препарата; в первую очередь — создание формы, более подходящей для жаркой влажной среды и адаптации дозировок. ❖ Настоящие и будущие производители дженериков активного вещества и готового препарата должны получить предварительную квалификацию ВОЗ. ❖ Включение в список основных ПТП ВОЗ.
Линезолид	Pfizer, Hetero	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Зарегистрирован как антимикробное средство для лечения инфекций, вызванных типичными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам. ❖ Рекомендуются ВОЗ как ПТП 5-ой группы. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Не показан для лечения туберкулеза. ❖ Связанные с интеллектуальной собственностью барьеры (патенты на вспомогательные вещества), которые могут воспрепятствовать импорту недорогостоящих дженериков в некоторых странах до 2021 г. ❖ Несмотря на появление дженерика (производства Hetero), цена остается проблемой. ❖ Еще не включен в список основных ПТП ВОЗ. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pfizer или Hetero должны в скором порядке зарегистрировать линезолид во всех странах с высоким бременем туберкулеза. ❖ Pfizer и Hetero должны включить туберкулез в показания к применению данного препарата. ❖ Снижение цены для повышения доступности. ❖ При необходимости использовать Соглашение ТРИПС для снятия патентов в странах, где требуется расширение масштабов лечения. ❖ Включение в список основных ПТП ВОЗ.

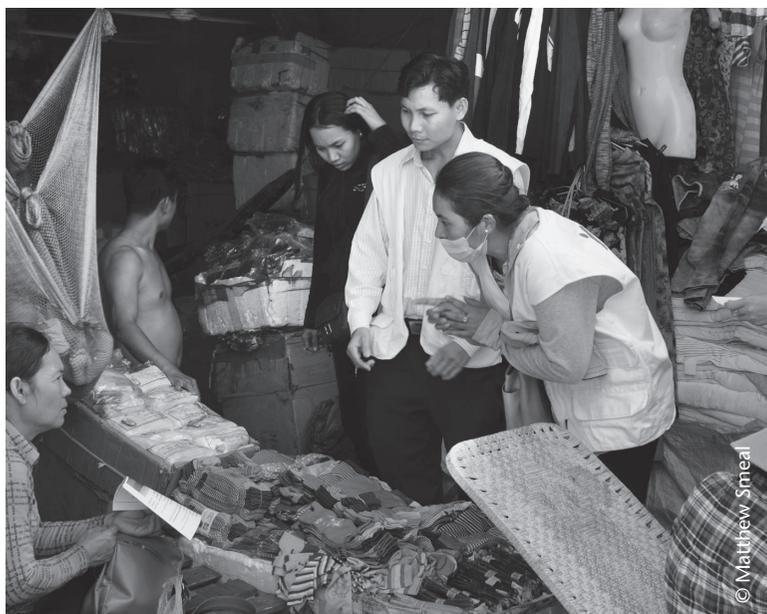
†. Shortening Treatments by Advancing New Drugs — Сокращение курсов лечения с помощью разработки новых препаратов.

••• ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТАТОЧНЫХ РЕСУРСОВ: УВЕЛИЧЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО И МЕЖДУНАРОДНОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ

Новая глобальная стратегия по борьбе с туберкулезом — положительное проявление политической воли, за этим должны последовать действия и финансирование, чтобы укрепить противотуберкулезные службы, восполнить губительные пробелы в доступе к надлежащей диагностике и лечению и достичь глобальные цели на 20 лет.

ГЛОБАЛЬНОЕ ФИНАНСИРОВАНИЕ

Уровень финансирования в мире в настоящее время не соответствует необходимому. Согласно данным Партнерства по борьбе с туберкулезом в странах с низким и средним уровнем дохода к 2015 году необходим уровень финансирования в 8 млрд долл. США в год, чтобы достичь целевые показатели глобального плана на 2011–2015 гг. по программному внедрению и научным исследованиям и разработкам². Большая часть финансирования противотуберкулезных программ в 2013 году в странах с низким и средним уровнем дохода за пределами Европейского региона (5,3 млрд долл. США) поступила из местных источников, однако составила только 67 процентов необходимых, по оценкам ВОЗ, средств. Сверх того, международное финансирование составило только половину необходимого к 2015 году уровня².



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ФИНАНСИРОВАНИЕ

Во всех исследованных странах наблюдается высокое бремя туберкулеза и требуется достаточное финансирование, чтобы должным образом обеспечивать потребности населения в медицинской помощи. В действительности в исследованных странах с низким уровнем дохода (Зимбабве, Кения, Мьянма) наблюдалась самая большая нехватка финансирования, от 57 до 61 процента. Индия, РФ и ЮАР имеют самые высокие бюджеты. Бразилия, РФ и ЮАР менее всего полагаются на финансирование извне: доля государственного финансирования составляет там 95 процентов и более. От этих стран отстает Индия, где государственное финансирование составляет 57 процентов бюджета противотуберкулезной службы.

УВЕЛИЧЕНИЕ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Политическая воля, действия и финансирование не соответствуют скорости распространения эпидемии и обязательствам международного сообщества в отношении поддержки борьбы с туберкулезом и его лекарственно-устойчивыми

формами. Не хватает финансовой поддержки разработок в области лекарственных средств, средств диагностики и методов лечения.

Бюджеты государственных противотуберкулезных служб, которые в настоящее время рассматриваются для оценки достаточности противотуберкулезных мер, не дают полной картины потребностей, поэтому необходим более точный стандартный механизм оценки потребностей в финансировании противотуберкулезных мер и бюджетов на борьбу с МЛУ ТБ. В большинстве стран потребности в финансировании стационарного и амбулаторного лечения туберкулеза (то есть затраты на персонал, содержание в стационаре, визиты на дом и т. п.) не отражаются в бюджете противотуберкулезной службы. Однако в некоторых случаях, например, в Российской Федерации, ведется учет затрат на противотуберкулезные меры, поскольку лечение туберкулеза проводится в специализированных учреждениях.

В целом, необходимо усиление поддержки в странах с высоким бременем туберкулеза, основанной на всестороннем понимании потребностей отдельных стран, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода.

ГЛОБАЛЬНЫЙ ФОНД

Крупнейшая международная организация, финансирующая борьбу с туберкулезом — Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией (Глобальный фонд), за которым следует USAID. По оценкам Глобального фонда, в странах-получателях грантов в 2014–16 гг. для лечения и контроля за туберкулезом необходимо всего 14,5 млрд долл. США⁵⁹.

По расчетам Глобального фонда, 9,7 млрд долл. из этой суммы должно поступить из государственных источников, 0,6 млн — от других донорских организаций и 4,3 млрд (по 1,4 млрд в год) — из Глобального фонда на 2014–2016 гг. (четвертый период пополнения ресурсов)⁶⁰.

Глобальный фонд всегда был спасательным кругом для программ по борьбе с туберкулезом, а также малярией и ВИЧ, однако у него не получается собрать целевой объем взносов. На декабрь 2013 года в Глобальный фонд четвертого периода пополнения ресурсов было собрано 12,2 млрд долл., крупнейший объем за всю историю Глобального фонда⁶¹. 18 процентов этих средств, 2,2 млрд долл. отведено на борьбу с туберкулезом на 2014–16 гг., что составляет лишь около половины 4,3 млрд, которые запрашивал Глобальный фонд⁶². Скорее всего, в середине четвертого периода при пересмотре бюджета страны, вносящие средства в Глобальный фонд, попросят сделать

очередные взносы. Если эта попытка не удастся, крупнейший источник финансирования противотуберкулезных программ будет испытывать тяжелую нехватку ресурсов, в результате чего ограничится круг людей, которые смогут получить качественное лечение лекарственно-чувствительного и -устойчивого туберкулеза.

Помимо этого поддержка Глобального фонда затрудняется изменениями в новой модели финансирования и тем, что страны ошибочно считают предоставляющиеся им в начале этого процесса гранты потолком финансирования государственных противотуберкулезных программ. В действительности же концептуальные записки и предложения в Глобальный фонд должны отражать полный объем средств, необходимых для борьбы с лекарственно-чувствительным и -устойчивым туберкулезом, в том числе для внедрения новых лекарственных препаратов и средств диагностики.

Секретариат и совет директоров Глобального фонда должны собрать средства для восполнения нехватки финансирования. При пересмотре бюджета в середине четвертого периода следует принимать во внимание средства, необходимые для закупки новых противотуберкулезных препаратов, процесс разработки которых завершается.



© Wendy Marijnissen

у. В эту сумму входит 1,9 млрд долл. в год на распространение средств молекулярно-генетической экспресс-диагностики и сопутствующего укрепления лабораторной службы, а также 2,6 млрд долл. в год на лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза.

ДОСТУПНОСТЬ БЕДАКВИЛИНА

В конце 2012 года в ускоренном порядке одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США получил один из первых за 50 лет противотуберкулезных препаратов для лечения МЛУ ТБ в случаях, когда оказались неэффективны другие варианты лечения. Несмотря на то, что режим лечения туберкулеза должен состоять не менее, чем из трех препаратов, бедаквилин вплоть до одобрения к продаже разрабатывался как отдельный препарат для добавления к стандартному режиму, рекомендованному ВОЗ, который плохо переносится пациентами. И хотя уже начинаются исследования того, каким образом бедаквилин должен использоваться в сочетании с другими препаратами в качестве составляющей нового режима, пройдет еще много лет, прежде чем результаты этих исследований воплотятся в клинических рекомендациях и новых режимах, которые смогут использовать противотуберкулезные программы.

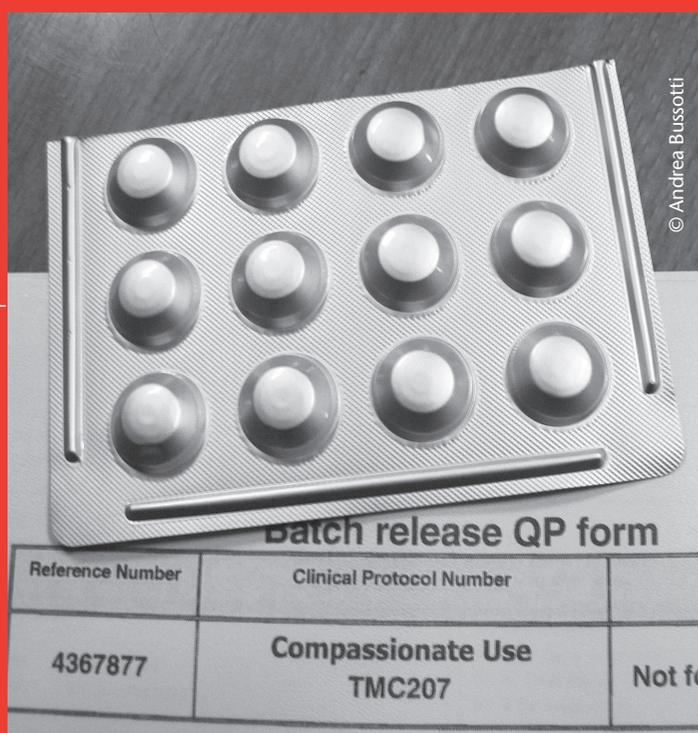
Бедаквилин потенциально необходим многим больным МЛУ ТБ, однако он по-прежнему практически не доступен. В большинстве стран с высоким бременем туберкулеза бедаквилин применяется только в рамках программ сострадательного использования (см. стр. 16). Процедуры государственного регулирования необходимы для защиты здоровья населения, однако системы регулирования также должны обладать гибкостью, чтобы в случаях отсутствия других вариантов была возможность воспользоваться средствами, еще не получившими одобрения. Учитывая, что для лечения некоторых форм нет других возможностей, страны должны рассмотреть предварительное одобрение к применению на основании имеющихся клинических данных и статуса регистрации в строгих регуляторных органах.

Хотя регистрация в странах должна быть приоритетом, необходимо уделять внимание и цене, которая представляет помеху доступности бедаквилина. Компания Janssen, обладающая правами интеллектуальной собственности на бедаквилин, назначила цену в 3000 долл. за курс в странах со средним уровнем дохода и 900 долл. — в странах с низким уровнем дохода. В случаях, подобных бедаквилину, когда часть средств на исследования и разработку предоставляется из государственных источников, а также имеются такие финансовые преимущества, как ваучер на приоритетное рассмотрение FDA, должна быть прозрачность в том, как все это отражается на цене. В стратегии ценообразования также должны учитываться приоритеты общественного здравоохранения, бюджеты систем здравоохранения в эндемичных странах и эффективное

использование общественных средств для закупки лекарственных препаратов, например, через Глобальный фонд.

Цена любого противотуберкулезного препарата должна рассчитываться с учетом того, какую долю будет составлять его стоимость в общей стоимости режима лечения. Противотуберкулезные программы уже испытывают трудности с расширением масштабов лечения МЛУ ТБ, стоимость которого на сегодняшний день составляет от 1500 до 3000 долл. По мере появления данных клинических исследований об использовании бедаквилина вместе с другими препаратами, и странам, возможно, предстоят сложные финансовые решения при выборе более эффективных и новых режимов лечения для нуждающихся пациентов. В особенности это касается стран со средним уровнем доходов, которые несут на себе подавляющую часть бремени туберкулеза, но испытывают тяжелую нехватку средств на борьбу с туберкулезом, следовательно, сталкиваются с несоизмерно высокими ценами на лекарственные средства. Компании Janssen следует приложить все возможные усилия к тому, чтобы повысить доступность бедаквилина, незамедлительно отказавшись от этого среднего уровня цены, и предлагать препарат всем странам со средним и низким уровнем доходов по одинаковой, самой низкой цене.

Глобальная стратегия ценообразования компании Otsuka в отношении недавно зарегистрированного деламанида пока не известна, но надо надеяться, что компания не станет воспроизводить многоуровневую систему ценообразования и назначит доступную цену с прозрачной структурой. По истечении года после условного одобрения Европейским медицинским агентством деламанид все еще не зарегистрирован ни в одной стране с высоким бременем туберкулеза.



ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА РАЗРАБОТКИ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА НИОКР

Сложности, связанные с лечением МЛУ ТБ, хорошо задокументированы³⁵: срочно необходимы укороченные режимы, которые содержат несколько новых и легче переносимых препаратов. Для разработки новых комбинаций препаратов и опережения лекарственной устойчивости крайне важно, чтобы существовал здоровый процесс разработки противотуберкулезных препаратов, в котором на каждом из этапов разработки было несколько соединений. Однако в настоящее время нет ни одного соединения, проходящего фазу I клинических испытаний⁶³. На каждом этапе процесса исследований и разработок ПТП есть слабые места, из-за которых задерживается создание новых режимов.

То, как сейчас проводятся исследования и разработки ПТП, не может удовлетворить потребности противотуберкулезных программ и пациентов. Учитывая хроническую нехватку финансирования и прекращения или сокращения инвестиций в эту область со стороны крупнейших фармацевтических компаний, следует изобрести новые подходы, которые оживят процесс исследований и разработок и сделают их результаты доступными и недорогими.

MSF ПРЕДЛАГАЕТ «ПРОЕКТ ТРИ П»: УСКОРЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ И ДОСТУПНОСТЬ НОВЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

MSF в сотрудничестве с другими партнерами разработала проект альтернативного способа проведения исследований и разработок режимов лечения туберкулеза, который устраняет все недостатки сегодняшнего положения в области лекарственных разработок. Цель — обеспечить регулярное появление новых ПТП для разработки режимов лечения. Задача «Проекта Три П»⁶⁴ — создать пространство для открытости и сотрудничества в разработке новых режимов и с помощью стимулирующих механизмов — побуждающего финансирования, поощряющего финансирования и патентного пула — способствовать необходимым и актуальным разработкам противотуберкулезных препаратов.

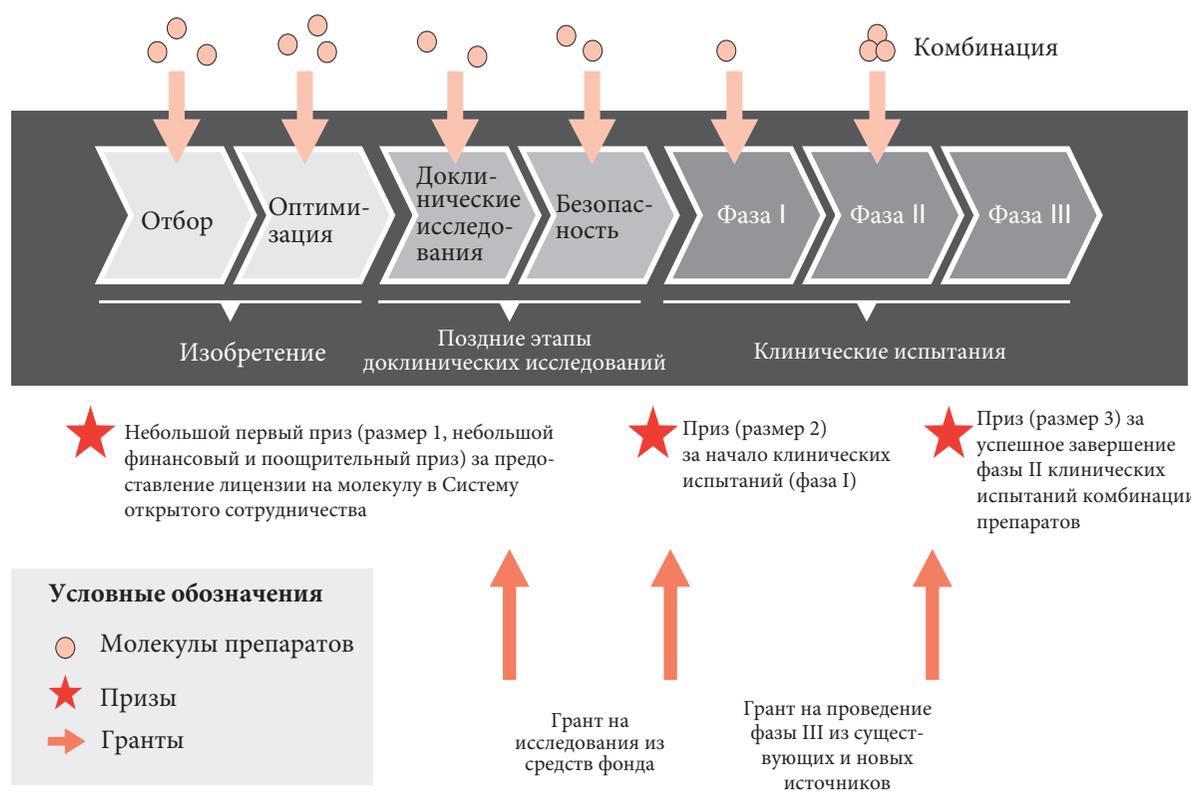
Побуждающее финансирование исследований и разработок для их начала (гранты).

Поощряющее финансирование как стимул для исследований и разработок — финансовое поощрение по достижении определенных целей (призы).

Патентный пул (собрание данных и прав интеллектуальной собственности) для гарантии открытости и сотрудничества в разработках и справедливого лицензирования для создания конкурентного производства конечного продукта.

Эти целевые стимулирующие механизмы должны привлечь к проблеме новых исследователей и разработчиков, вернуть к ней традиционных инвесторов, обеспечить здоровый процесс лекарственных разработок и наличие нескольких соединений-кандидатов, параллельно проходящих разработку в качестве компонентов режима.

Более подробно: <http://www.msfacecess.org/push-pull-pool>



ЗАКЛЮЧЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

При сегодняшнем удачном сочетании факторов, отражающихся и на мировой эпидемии туберкулеза, и на борьбе с ней, необходимо сыграть на международном согласии в отношении смелых целей на период после 2015 года и новом видении будущего борьбы с туберкулезом, особенно более эффективной и легкой диагностики и подходов к лечению. У каждой из исследованных стран есть сильные и слабые стороны, и теперь государствам, реализаторам и донорам следует подумать о том, как воспользоваться сильными сторонами и преодолеть отставание в каждом отдельном случае. Страны, эндемичные по туберкулезу, ВОЗ, фармпроизводители, доноры и медицинские организации должны совместно восполнить губительные пробелы в диагностике и лечении туберкулеза. Во всех странах должны быть возможности для внедрения и использования проверенных и новых средств диагностики и методов лечения для более активной и эффективной борьбы с эпидемией туберкулеза.

СТРАНЫ, ЭНДЕМИЧНЫЕ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ

Развитие потенциала лабораторий

- ❖ Укрепление государственных лабораторных служб для обеспечения потребностей в диагностике и клиническом мониторинге.
- ❖ Финансирование быстрого внедрения и распространения новых технологий диагностики в соответствии с рекомендациями ВОЗ.
- ❖ Поддержка использования и децентрализации экспресс-диагностики туберкулеза и лекарственной устойчивости.
- ❖ Инвестирование в развитие лабораторных служб путем участия в программах внешней оценки качества и увеличение количества аккредитованных лабораторий с действующей системой проверки качества.
- ❖ Вместе с расширением масштабов использования Xpert MTB/RIF необходимо обеспечивать возможности проведения в лабораториях бактериоскопии, посева и ТЛЧ к ПТП помимо рифампицина для клинического мониторинга.

Надлежащие диагностические обследования

- ❖ Повышать доступность лабораторного подтверждения диагноза и определения лекарственной чувствительности согласно целям Глобального плана по борьбе с туберкулезом на 2011—2015 гг.
- ❖ Расширять использование альтернативных видов диагностических образцов для диагностики детского туберкулеза.
- ❖ В полной мере вести активное выявление случаев и отслеживание контактов, чтобы помочь найти миллионы упущенных случаев.
- ❖ Обеспечить ТЛЧ для всех больных, проходивших лечение ранее, чтобы гарантировать правильное лечение с самого начала, и избегать лечения по категории II. В странах с высоким бременем МЛУ ТБ, если нет возможности проводить ТЛЧ, можно рассмотреть вариант эмпирического лечения МЛУ ТБ на время ожидания результатов ТЛЧ.

Модели лечения

- ❖ Отслеживать недостатки в лечении, особенно в отношении МЛУ ТБ.
- ❖ Избавиться от необходимости обязательной госпитализации, особенно продолжительной, при туберкулезе, как лекарственно-чувствительном, так и лекарственно-устойчивом.
- ❖ Поддерживать стандарт лечения с ежедневным приемом ПТП в комбинированных формах с фиксированными дозировками, в том числе для детей.

Рациональное использование препаратов

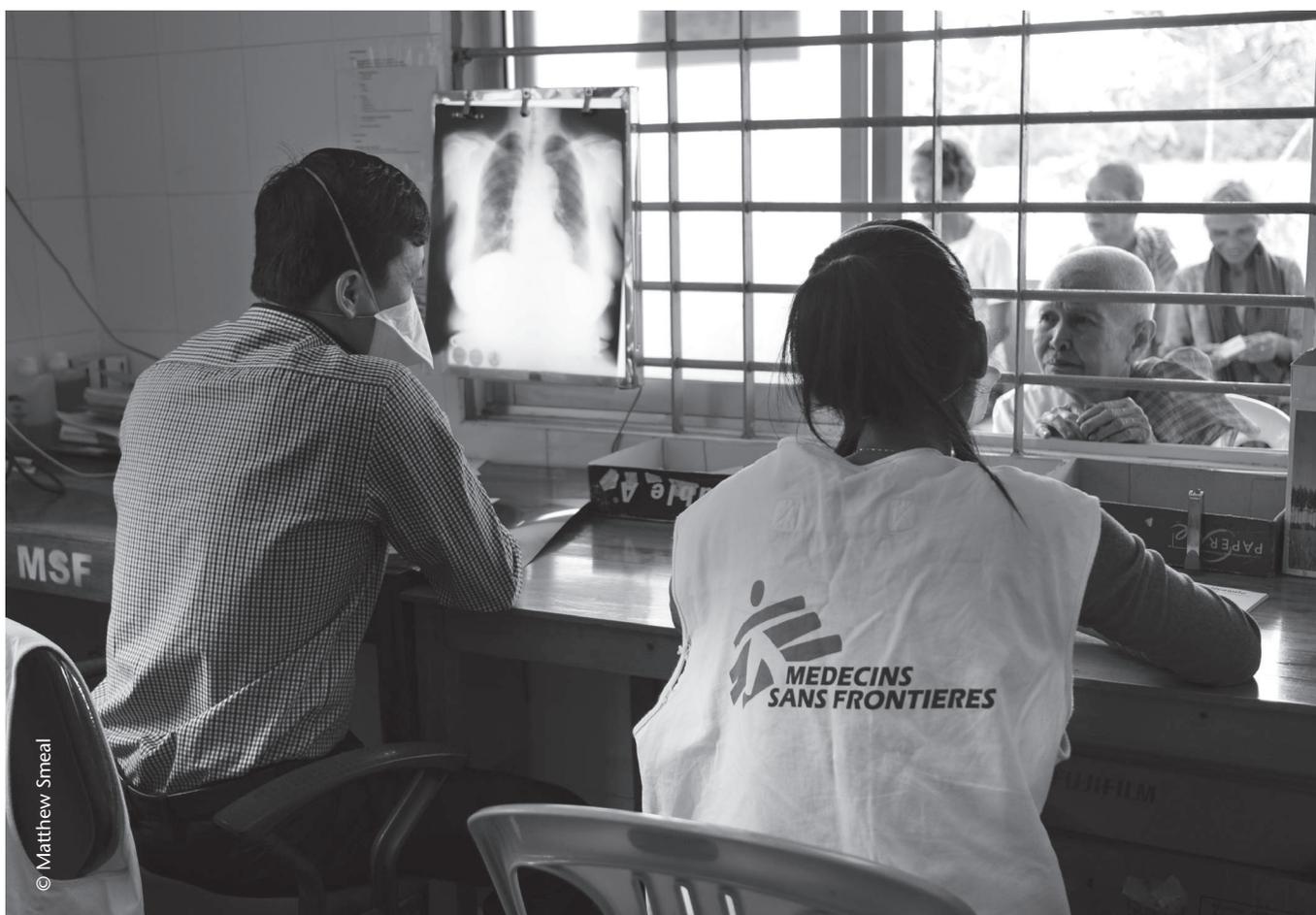
- ❖ Адаптировать государственные руководства в соответствии с рекомендациями ВОЗ по лечению туберкулеза с МЛУ и ШЛУ.
- ❖ Включить комбинированные препараты в государственные руководства и реестры ЛС, чтобы способствовать их использованию в лечении детей и взрослых в государственном и частном секторах и сократить использование однокомпонентных препаратов.
- ❖ Привести частную медицинскую практику в соответствие с государственным руководством по лечению всех видов туберкулеза.
- ❖ Строже регулировать продажу ПТП для рационального их использования в частном и государственном секторах и сохранения эффективности препаратов 1-го и 2-го ряда.
- ❖ Обеспечить закупку и использование препаратов завершенного качества (в том числе с предварительной квалификацией ВОЗ).
- ❖ Обеспечить соответствие руководств по лечению туберкулеза и реестров ЛС рекомендациям ВОЗ по лечению ЛУ ТБ и присутствие в них препаратов 2–5 групп.
- ❖ Расширить полномочия государственных органов регулирования оборота ЛС, чтобы они могли оценивать качество производства, импорта и оптовой продажи ПТП.

Подготовка к расширению применения новых препаратов

- ❖ Обеспечить регулярные пересмотры и обновления государственных руководств по лечению туберкулеза, стандартных клинических рекомендаций и реестров основных ЛС, а также их соответствие последним рекомендациям ВОЗ (в первую очередь — включение препаратов 5-ой группы).
- ❖ Ввести процедуры, предусматривающие ввоз и распространение препаратов 5-ой группы завершенного качества, которые еще не зарегистрированы в стране.
- ❖ Закрепить в законодательстве возможность сострадательного использования препаратов, в то же время прилагая усилия к регистрации новых препаратов, чтобы повысить их доступность и организовать стабильные поставки.
- ❖ Активно добиваться от производителей препаратов 5-ой группы завершенного качества их регистрации.
- ❖ Сделать возможной ускоренную регистрацию приоритетных ПТП.
- ❖ Использовать международные инициативы, направленные на гибкость регулирования, подобные процессу совместной регистрации препаратов, получивших предварительную квалификацию ВОЗ, признавать допуск в продажу, предоставленный государственными строгими регуляторными органами для приоритетных препаратов.

Долгосрочные решения

- ❖ Обеспечить прозрачность и легкость получения информации о противотуберкулезных службах для анализа.
- ❖ Оказать финансовую и политическую поддержку в создании Проекта ЗП (см. стр. 25), чтобы обеспечить здоровый процесс разработки новых препаратов и комбинаций для эффективного, безопасного, быстрого, доступного и простого лечения всех форм туберкулеза.
- ❖ Реформировать или поддерживать патентное законодательство в таком виде, чтобы пользоваться всеми преимуществами юридической гибкости, предусмотренной международными торговыми соглашениями, и чтобы запреты на использование интеллектуальной собственности не препятствовали доступности противотуберкулезных препаратов или созданию новых режимов.





ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Укрепление потенциала лабораторий

- Продолжить предоставление необходимых документов и обучающих материалов, чтобы поддерживать и направлять эндемичные по туберкулезу страны в укреплении государственных лабораторных служб и внедрении программ оценки и управления качеством.
- Укрепление сети межнациональных референс-лабораторий ВОЗ для внешней оценки качества.

Введение новых технологий диагностики

- Продолжить своевременный выпуск руководств и рекомендаций для поддержки внедрения новых технологий.

Поддержка децентрализации оказания помощи

- Поддерживать децентрализованные, ориентированные на пациента модели оказания помощи и исследовать возможность децентрализации приема на лечение, чтобы приблизить к пациенту и лечение, и диагностику.

Поддержка рационального использования лекарственных средств

- Поддерживать использование комбинированных препаратов в лечение лекарственно-чувствительного туберкулеза, оказывать экспертную поддержку в принятии государственных клинических рекомендаций по лечению МЛУ и ШЛУ ТБ.
- Поддерживать на страновом уровне использование препаратов, соответствующих стандартам качества ВОЗ.

- Предоставлять практическое руководство в использовании новых и перепрофилированных препаратов для лечения ШЛУ ТБ.

Подготовка к расширению применения новых препаратов

- Обеспечить наличие всех препаратов для лечения ЛУ ТБ, в том числе новых, в списке основных ЛС ВОЗ и их участие в программе преквалификации.
- Своевременно издавать предварительные рекомендации по использованию новых препаратов и вносить необходимые поправки в финальную версию рекомендаций.
- Предоставлять руководство странам по открытию программ сострадательного использования, ускоренной регистрации новых препаратов и внедрению новых режимов лечения.
- Поддерживать страны в процессе совместной регистрации по программе преквалификации ВОЗ, прилагать усилия к включению строгих государственных регуляторных органов в этот процесс.
- Поддерживать создание консолидированной системы данных по фармаконадзору с целью обеспечения сбора надежной информации о безопасности новых препаратов и режимов.

Долгосрочные решения

- Оказать финансовую и политическую поддержку в создании Проекта 3П (см. стр. 25), чтобы оптимизировать разработки новых препаратов и комбинаций для эффективного, безопасного, быстрого, доступного и простого лечения всех форм туберкулеза.

ПРОИЗВОДИТЕЛИ

(Рекомендации конкретным производителям см. на стр. 20–21).

Подготовка к расширению применения новых препаратов

- ❖ Разрешать сострадательное использование новых противотуберкулезных препаратов.
- ❖ По собственной инициативе регистрировать препараты в странах, где проходят клинические испытания и других странах с высоким бременем туберкулеза.
- ❖ Регистрировать препараты 5-ой группы и новые препараты, даже если в стране ограничен рынок сбыта.
- ❖ Назначать доступные, прозрачные цены на препараты для лечения ЛУ ТБ в странах с низким и средним уровнем доходов.
- ❖ Ускорить исследования комбинаций препаратов для создания новых режимов лечения.
- ❖ Гарантировать, что запреты на использование интеллектуальной собственности (патенты и данные испытаний) не будут препятствовать созданию дженериков, комбинированных препаратов или других лекарственных форм.



Новые технологии диагностики

- ❖ Разработать тесты для экспресс-диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза в условиях децентрализации, руководствуясь согласованным целевым профилем⁶⁵.
- ❖ Обеспечить достаточные сети поставок и поддержание согласованных цен на продукты.
- ❖ Предлагать контракты, которые предусматривают аренду диагностического оборудования, а также гибкие и прозрачные цены на тесты, чтобы можно было оплачивать услуги по обслуживанию отдельно или в пакете, в зависимости от потребностей стран.

ДОНОРЫ

- ❖ **Увеличение** политической и финансовой поддержки.

Подготовка к расширению применения новых препаратов

- ❖ Поддерживать использование в странах исключительно ПТП завершенного качества, установив единообразные критерии качества для закупок ПТП для всех механизмов донорских закупок.

Укрепление потенциала лабораторий

- ❖ Финансировать укрепление лабораторных служб и систем направления образцов, поддерживать внедрение одобренных ВОЗ методов диагностики, в том числе расширение масштабов использования Xpert MTB/RIF.

Поддержка НИОКР

- ❖ Финансировать независимую клиническую валидацию и демонстрационные испытания новых технологий диагностики туберкулеза.

Долгосрочные решения

- ❖ Оказать финансовую и политическую поддержку в создании Проекта 3П (см. стр. 25), чтобы обеспечить здоровый процесс разработки новых препаратов и комбинаций для эффективного, безопасного, быстрого, доступного и простого лечения всех форм туберкулеза.

ПРИЛОЖЕНИЕ. КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В таблице ниже кратко излагаются основные результаты исследования. Со всеми результатами и ссылками на источники можно ознакомиться в Интернете: www.msfaccess.org/outofstep/

Все цены указаны в долларах США

ДИАГНОСТИКА			
		Бразилия	Индия
Краткое описание государственной лабораторной службы	Количество лабораторий, проводящих культуральные исследования	345 в 2013	51 в 2014
	Количество лабораторий, проводящих фенотипический ТЛЧ к ПТП 1-го ряда	39 в 2013	51 в 2014
	Количество лабораторий, проводящих ТЛЧ к ПТП 2-го ряда	2 в 2014	7 в 2014
	Количество лабораторий, применяющих стриповый метод	8 в 2012	45 в 2014
	Количество машин GeneXpert MTB/RIF в стране	175 в 2013	89 лабораторий в 2014 ^c
Группы населения, подлежащие обследованию тестом Xpert MTB/RIF?	Все случаи подозрения на туберкулез	Да	Нет
	Группы высокого риска (риск туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, риск ЛУ ТБ)	Да	Да ^d
Группы пациентов, подлежащие обязательному ТЛЧ к ПТП 1-го ряда		Все новые случаи ³	Ранее лечившиеся, из контакта с ЛУ ТБ, после неудач. исхода, ВИЧ-туберкулез, ВИЧ-инфицированные с подозрением на туберкулез ^f
Оценка доступности надлежащего дигностического обследования на туберкулез	Доля случаев туберкулеза с бактериологическим подтверждением	2014: 69,6% новых и 69,2% лечившихся ранее пациентов	64% в 2012
	Доля бактериологически подтвержденных случаев с известным профилем чувствительности к ПТП 1-го ряда ^b	Неизвестно	Неизвестно ^l
	Доля подтвержденных случаев МЛУ ТБ с результатами ТЛЧ к ПТП 2-го ряда ^b	12,3% в 2013	3,6% в 2012
Оценка доступности лечения туберкулеза	Доля принятых на лечение больных туберкулезом с бактериологическим подтверждением	100% в 2013	Неизвестно
	Доля принятых на лечение больных с подтвержденным МЛУ ТБ	100% в 2013	85% в 2012
	Доля принятых на лечение больных ШЛУ ТБ	100% в 2013	См. примечание ^п
Стоимость тестов и реагентов для государства	Картридж Xpert MTB/RIF	\$9,98	Неизвестно

а. В клиническом руководстве рекомендуется применение молекулярно-генетических методов, в т. ч. на основе картриджей, во всех случаях подозрения на туберкулез

б. ТЛЧ к по крайней мере рифампицину и изониазиду

в. ТЛЧ к по крайней мере фторхинолонам и инъекционным препаратам 2-го ряда

г. 0 из 4 зарегистрированных случаев

д. Также рекомендуется для пациентов с отрицательной микроскопией

е. Также рекомендуется для пациентов с отрицательной микроскопией и изменениями на рентгенограмме

ж. По данным на март 2014

з. Новые рекомендации от 2014 года

и. В стране проводится ТЛЧ к ПТП 2-го ряда, однако точно количество лабораторий не известно

к. Только в 18 из 83 регионов; доля случаев туберкулеза с микробиологическим подтверждением менее 50%

ДИАГНОСТИКА

Кения	Мьянма	Российская Федерация	ЮАР	Узбекистан	Зимбабве
5 в 2014	2 в 2012	117 в 2012	15 в 2012	7 в 2012	2 в 2012
5 в 2014	2 в 2012	110 в 2012	15 в 2012	3 в 2012	2 в 2012
2 в 2014	1 в 2014 ^р	Неизвестно ^м	Неизвестно ^м	3 в 2014	0 в 2014
2 в 2012	2 в 2012	Неизвестно	15 в 2012	3 в 2012	2 в 2012
70 в 2014 ^ж	30 в 2014	107 в 2014	289 в 2014	19 в 2013	58 в 2014
Нет	Нет	Да ^а	Да	Да	Нет
Да	Да ^с	Да	Да	Да	Да ^д
Ранее лечившиеся, из контакта с МЛУ ТБ, неэффективный курс по Кат. I и др.	Ранее лечившиеся (рецидив и после отрыва); после неудач. исхода, из близкого контакта с МЛУ ТБ, все больные туберкулезом с ВИЧ/СПИД	Все новые случаи туберкулеза	Все пациенты с подозрением на туберкулез	Все новые случаи туберкулеза	Из контакта с ЛУ ТБ, ранее лечившиеся, после неэффективного курса
Неизвестно	34% в 2012	43,4% в среднем в 2012	Неизвестно	37,3% в 2013	44,5% в 2012 ^р
Неизвестно	Неизвестно	40,6% в среднем в 2012 ^м	Неизвестно	60% в 2013	Неизвестно
Неизвестно ^м	10,8% в 2012	Неизвестно	72% в 2012	10% в 2013	Неизвестно
100% в 2013	34% в 2012	94% в среднем в 2010	Неизвестно	90% в 2013	Почти 100% в 2012
100% в 2013	56% в 2012	См. примечание ^н	42% в 2012	85% в 2013	70% в 2012
100% в 2012	0% в 2012 ^б	Неизвестно	Неизвестно	11% в 2013	100% в 2013 ^о
Неизвестно	\$9,98 ^р	\$60,00	Неизвестно	Неизвестно	\$9,98

л. Посева и ТЛЧ к ПТП 1 для новых случаев в обязательном порядке не проводится. Примерная доля лечившихся ранее больных, обследованных на чувствительность к ПТП 1-го ряда: 59%

м. ТЛЧ к ПТП 2-го ряда систематически не проводится

н. В 2012 году было зарегистрировано 13 612 случаев МЛУ ТБ с лабораторным подтверждением, на лечение МЛУ ТБ принято 18 452 пациентов (26% назначено лечение МЛУ ТБ без лабораторного подтверждения).

о. Выявлено два случая ШЛУ ТБ

п. В 2013 году зарегистрировано 236 случаев ШЛУ ТБ с лабораторным подтверждением; 364 человека принято на лечение ШЛУ ТБ. Таким образом, 35% больных лечение назначено без лабораторного подтверждения.

р. По наблюдениям MSF

с. Именно в этом случае речь идет о лабораториях, а не устройствах.

т. Согласно Стандартам оказания медицинской помощи в Индии, которые носят рекомендательный, но не обязательный характер.

В таблице ниже кратко излагаются основные результаты исследования. Со всеми результатами и ссылками на источники можно ознакомиться в Интернете: www.msfacecess.org/outofstep/

ЛЕЧЕНИЕ			
		Бразилия	Индия
Содержит ли государственное клиническое руководство 2-ю категорию?		Нет	Да
Используется ли лечение с перерывами?		По-разному ^а	Да
Рекомендуется ли госпитализация больных МЛУ ТБ?		Нет	Да ^в
Механизмы закупок для государственной противотуберкулезной службы	Лекарственно-чувствительный туберкулез	Поставки из-за рубежа по договору с Панамериканской организацией здравоохранения	Неизвестно
	Лекарственно-устойчивый туберкулез	Прямая закупка, тендеры и GDF	Неизвестно
Самый низкий уровень, на котором возможен прием на лечение	Лекарственно-чувствительный туберкулез	Учреждения первичного и специализированного вторичного уровня	Сельская больница ^б
	Лекарственно-устойчивый туберкулез	Специализированные учреждения третичного уровня	Больница при государственном медицинском вузе или эквивалент
Получение новых препаратов	Сострадательное использование	Да	Официально нет, но возможно ^ж
	Процедура ускоренной регистрации	Нет	Неизвестно ^б

а. В одном штате

б. По наблюдениям MSF

в. Одна неделя

г. В республике Каракалпакстан госпитализируются только больные в тяжелом состоянии, остальные проходят лечение амбулаторно с 1-го дня. В других регионах госпитализация обязательна, пациенты выписываются после шести отрицательных результатов микроскопии / посева

д. Все больные туберкулезом, в т. ч. лекарственно-чувствительным, госпитализируются до конверсии по мазку или на 8 недель.

МОБИЛИЗАЦИЯ РЕСУРСОВ

МОБИЛИЗАЦИЯ РЕСУРСОВ		
	Бразилия	Индия
Государственное финансирование ^а	а) 100% (\$79,66 млн) государственного финансирования тратится на туберкулез б) 84% бюджета противотуберкулезной службы (87 млн) финансируется государством, 14% не финансируется	57% бюджета противотуберкулезной службы (\$67,34 млн)
Международное финансирование ^а	2% в 2013	37% бюджета службы (\$103,74 млн)
Планы по расширению сети микробиологических лабораторий?	Да	Неизвестно
Планируемое количество микробиологических лабораторий?	Неизвестно ^в	Неизвестно
Платы по расширению охвата Xpert MTB/RIF?	Да	Да
Сколько планируется новых устройств Xpert MTB/RIF?	50 ^д	1029 к 2016

а. В 2013

б. По наблюдениям MSF

в. Минздрав Бразилии оценивает возможность расширения охвата культуральными исследованиями в зависимости от охвата Xpert MTB/RIF

г. На 27 сентября 2013

д. Четырехмодульные приборы

е. Всего 440 приборов

ж. Расширение применения Xpert MTB/RIF в исправительных учреждениях и горнодобывающей промышленности

з. К 2016 будет пять лабораторий, проводящих посев и ТЛЧ

ЛЕЧЕНИЕ

ЛЕЧЕНИЕ					
Кения	Мьянма	Российская Федерация	ЮАР	Узбекистан	Зимбабве
Да	Да	Нет	Нет	Да	Да
Нет	Нет	Нет	Нет	Да ^б	Нет
Нет	Нет	Да ^д	Да ^е	По-разному ^г	Нет
Открытый международный тендер, GDF, Общество профилактики туберкулеза и болезней легких	Прямые закупки, GDF и Macleod Co ^б	Государственный тендер	Тендер	GDF ^г	ПРООН закупает препараты через ЮНИСЕФ
100% из GDF, Глобального фонда и MSF	GDF ^б	Государственный тендер ^б	Тендер	GDF ^б	Международный тендер, 90% через GDF
Одобрены медицинские учреждения (уровень 3) ^б	Медицинский центр, городская или частная клиника	Сельская клиника или медицинский пункт	Городская / сельская клиника ^б	Районная больница	Сельская клиника ^б
Одобрены медицинские учреждения (уровень 3) ^б	Региональные и государственные центры лечения туберкулеза	Сельская клиника или медпункт	Медицинский центр	Региональная больница	Районная больница
Не официально, но возможно ^б	Нет ^б	Не официально, но возможно ^{б,и}	Не официально, но возможно ^б	Нет ^б	Да ^б
Нет ^б	Нет ^з	Нет ^б	Да	Нет ^б	Да

е. Больные МЛУ ТБ с бактериовыделением госпитализируются в отделения для лечения ЛУ ТБ на период до 8 недель или до получения двух подряд отрицательных результатов микроскопии.

ж. Не входит в правила оборота лекарственных и косметических средств, сейчас используется положение о ввозе для персонального применения
 з. Последний раз исключение для ПТП делалось в 2011 году.

и. Законом предусмотрен ввоз незарегистрированных препаратов для применения "по жизненным показаниям" (не называется сострадательным использованием)

МОБИЛИЗАЦИЯ РЕСУРСОВ

МОБИЛИЗАЦИЯ РЕСУРСОВ					
Кения	Мьянма	Российская Федерация	ЮАР	Узбекистан	Зимбабве
24% бюджета службы (\$13,2 млн)	2% бюджета службы (\$0,72 млн)	100% бюджета службы (\$1592 млн)	97% бюджета службы (\$460,75 млн)	75% бюджета службы (\$76 млн)	4% бюджета службы (\$1,52 млн)
15% бюджета службы (\$8,25 млн)	39% бюджета службы (\$14,04 млн)	Неизвестно	3% бюджета службы (\$14,25 млн)	25% бюджета службы (\$76 млн)	39% бюджета службы (\$14,82 млн)
Да	Да	Да ^б	Неизвестно	Нет	Да
Неизвестно	3 ^з	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	4
Да	Да	Да	Да	Да	Неизвестно
Дополнительно 370 к 2016 ^е	14 в 2014	Неизвестно	Неизвестно ^ж	6 ^г	Не применимо ^ж



ГЛОССАРИЙ

EXW (англ. ex works) — торговый термин (Инко-термс 2010), означающий, что товар забирается покупателем с указанного в договоре места (завода, фабрики, склада), оплата экспортных пошлин вменяется в обязанность покупателю.

M. tuberculosis — вид патогенных микобактерий, основной возбудитель туберкулеза. Открыты Робертом Кохом в 1882 году.

Активное выявление новых случаев — активный скрининг и диагностика среди групп риска по туберкулезу (ВИЧ-инфицированные, шахтеры, и т. п.). Группы риска зависят от эпидемиологической ситуации в стране.

Внелегочный туберкулез — форма туберкулеза, при которой инфекция *M. tuberculosis* локализована не в легких. Наиболее часто среди внелегочных форм встречается туберкулез лимфоузлов, костей и суставов, ЦНС, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем.

Внешняя оценка качества — система объективной оценки качества лабораторных исследований с участием внешнего учреждения или лаборатории. Внешняя оценка качества позволяет сравнить работу лаборатории с источниками вне данной лаборатории. Такое сравнение может быть проведено с работой группы таких же лабораторий или с работой референс-лаборатории. См. http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/10_b_eqa_contents.pdf

Глобальный фонд. Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией — международное финансовое учреждение, которое вкладывает деньги, собранные по всему миру, в спасение жизней. Фонд предоставляет финансирование 150-ти странам для поддержки широкомасштабных программ профилактики и лечения трех болезней. 82% международных средств направляется на борьбу с туберкулезом.

Исследование по месту лечения — проведение диагностики как можно ближе к месту, где проходит лечение пациент. Предназначение такого исследования — максимальное удобство для пациента и немедленное получение результатов, позволяющее быстро начать лечение.

Клинические испытания — любое исследование, для которого набирается одна или несколько групп пациентов для определения на них действия лекарственного препарата, диагностического метода, устройства или протокола лечения.

Конверсия по посеву — получение двух отрицательных результатов посева на *M. tuberculosis* подряд, что означает отсутствие микобактерий в организме.

Консилиум — совещание специалистов (консилиум врачей-фтизиатров в Российской Федерации).

Легочный туберкулез — форма туберкулеза, при которой инфекция локализована в легких.

Лекарственная устойчивость. Штамм *M. tuberculosis*, способный сохранять жизнедеятельность в присутствии противотуберкулезного препарата, называется лекарственно-устойчивым (в отличие от лекарственно-чувствительного).

Лекарственно-чувствительный туберкулез.

Микобактерии называются чувствительными, если в присутствии противотуберкулезных препаратов они эффективно уничтожаются или прекращается их рост в организме, то есть инфекция устраняется. Штаммы туберкулеза, чувствительные ко всем ПТП 1-го ряда, называются лекарственно-чувствительными.

Международный альянс по борьбе с туберкулезом (TB Alliance) — некоммерческое партнерство,

нацеленное на развитие новых продуктов, способствующее созданию и разработке новых противотуберкулезных препаратов, которые сократили бы длительность лечения, были бы эффективны против чувствительных и устойчивых штаммов, были бы совместимы с АРВ при лечении пациентов с сочетанной инфекцией, а также более эффективны в лечении латентной инфекции. Альянс призван обеспечить широкое применение новых лекарственных режимов и их доступность для тех, кто в них нуждается.

Микобактерии — микроорганизмы рода *Mycobacterium*, вызывающие у млекопитающих такие заболевания, как туберкулез и лепра.

Микроскопия — в настоящее время самый распространенный метод диагностики туберкулеза. Пациент сдает 2–3 образца, которые окрашиваются и исследуются под микроскопом. В случае наличия микобактерий туберкулеза они выглядят как красные штрихи на синем фоне.

Отслеживание контактов — поиск и обследование людей, пребывавших в контакте с больным открытой формой туберкулеза, у которых, следовательно, был риск заражения. См. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf

Посев (бактерий) — лабораторный метод исследования, заключающийся в культивировании бактерий для определения их наличия в образце, взятом у пациента. Бактерии выращиваются в среде определенного состава в контролируемых лабораторных условиях вне обычной среды обитания (в случае бактерий туберкулеза — человеческого тела).

Препараты 1-го ряда — препараты, используемые в лечении болезни в первую очередь. В лечении туберкулеза в первую очередь используются изониазид (H), рифампицин (R), этамбутол (E), пиперазид (Z). Эти препараты обладают высокой эффективностью в отношении лекарственно-чувстви-

тельного туберкулеза, и обычно хорошо переносятся. В лечении туберкулезного менингита в качестве препарата 1-го ряда используется инъекционный препарат стрептомицин (S).

Препараты 5-й группы — противотуберкулезные препараты неясной эффективности или роли в лечении МЛУ ТБ. Эти препараты крайне важны в качестве препаратов третьего ряда или терапии спасения при ШЛУ ТБ, но не рекомендуются ВОЗ для постоянного использования в лечении МЛУ ТБ. Ключевые препараты пятой группы — клофазимин, линезолид и имипенем+циластатин.

Препараты второго ряда — лабораторный метод исследования, заключающийся в культивировании бактерий для определения их наличия в образце, взятом у пациента. Бактерии выращиваются в среде определенного состава в контролируемых лабораторных условиях вне обычной среды обитания (в случае бактерий туберкулеза — человеческого тела).

Программа предварительной квалификации ВОЗ — это услуга, оказываемая ВОЗ для оценки качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов для лечения ВИЧ/СПИДа, малярии и туберкулеза. См. <http://apps.who.int/prequal/>

Реестр основных лекарственных средств — список основных ЛС, необходимых для оказания медицинской помощи населению, которые в контексте функционирующей системы здравоохранения все время должны быть в наличии в достаточных количествах, в формах с необходимыми дозировками, должны быть заверенного качества и отпускаться по доступной для населения цене.

Режим лечения 2-й категории — к стандартному режиму для 1-й категории добавляется один препарат (стрептомицин), и курс лечения продлевается до восьми месяцев. Этот режим рекомендуется ВОЗ для ситуаций, когда исследование лекарственной чувствительности недоступно, а также в регионах с низким риском МЛУ ТБ.

Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (ТРИПС) — устанавливает минимальные стандарты для признания и защиты фармацевтических продуктов и других объектов интеллектуальной собственности. Соглашением предусмотрено послабление некоторых норм, если они препятствуют доступу к лекарственным препаратам или представляют угрозу общественному здравоохранению.

Сострадательное использование. — Понятия программ «сострадательного использования», «расширенного доступа», «особого доступа» означают, по сути, одно и то же — программы, в рамках которых пациентам, страдающим от болезни, против которой нет удовлетворительного разрешенного лечения и (или) которые не подходят для клинического испытания, предоставляются экспериментальные лекарственные средства, которые могут спасти их жизнь. В рамках таких программ лекарственные средства предоставляются либо в индивидуальном порядке, либо для когорты пациентов. Сострадательное использование должно быть предусмотрено законодательством, в котором также должны быть расписаны условия, при которых оно разрешается.

Стандартные клинические рекомендации, также известны как стандартные протоколы лечения или терапевтические руководства, содержат описание медикаментозного лечения различных патологий,

где указывается название препарата, лекарственная форма, содержание активного вещества, средняя доза (детская и для взрослых), продолжительность курса в днях. Подробно см. http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/10-PG_Standard-Treatment-Guidelines_final-08.pdf

Страны с низким уровнем дохода — по классификации Всемирного банка это страны, в которых валовой национальный доход на душу населения составляет не более 1045 долл. США на 2015 финансовый год. См. <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups>

Страны с уровнем дохода выше среднего — по классификации Всемирного банка это страны, в которых валовой национальный доход на душу населения составляет от 4125 до 12748 долл. США на 2015 финансовый год. См. <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups>

Страны с уровнем дохода ниже среднего — по классификации Всемирного банка это страны, в которых валовой национальный доход на душу населения составляет более 1045, но менее 4125 долл. США на 2015 финансовый год. См. <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups>

Страны с низким уровнем дохода — по классификации Всемирного банка это страны, в которых валовой национальный доход на душу населения составляет не более 1045 долл. США на 2015 финансовый год. См. <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups>

Строгий регуляторный орган — регулирующая организация, которая является: а) членом Международной конференции по гармонизации (ICH) или б) наблюдателем при ICH в составе Европейской ассоциации свободной торговли (EFTA), представленной швейцарской Swiss Medic, канадской Health Canada и Всемирной организацией здравоохранения, или в) регуляторный орган, связанный с членом ICH юридически обязательным договором о взаимном признании, включающим Австралию, Норвегию, Исландию и Лихтенштейн. См. <http://www.ich.org>

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) — устанавливает минимальные стандарты для признания и защиты фармацевтических продуктов и других объектов интеллектуальной собственности. Соглашением предусмотрено послабление некоторых норм, если они препятствуют доступу к лекарственным препаратам или представляют угрозу общественному здравоохранению.

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью: см. ШЛУ ТБ.

Фаза продолжения — фаза химиотерапии, следующая за интенсивной, на которой, как правило, сокращается количество препаратов в режиме. Продолжительность может быть разной и зависит от формы туберкулеза. При лекарственно-чувствительном туберкулезе фаза продолжения состоит из четырех препаратов, которые назначаются на четыре месяца. Подробно: <http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/tbdisease.htm>

ШЛУ ТБ (туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью) — форма туберкулеза, при которой возбудитель помимо МЛУ обладает устойчивостью к одному или более препаратам класса фторхинолонов и одному из инъекционных препаратов.



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

FDA – (Food and Drug Administration) — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств

GDF – (Global Drug Facility) — Глобальный фонд по лекарственным средствам

АРВ – антиретровирусный

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЛУ ТБ – лекарственно-устойчивый туберкулез

МЛУ ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

НИОКР – научные исследования и опытно-конструкторские разработки

ПТП – противотуберкулезный препарат

ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность

ЦНС – центральная нервная система

ЦРУ – Центральное разведывательное управление США

ШЛУ ТБ – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью

- 1.** Imasova DJ, Uzakova G, Tillyashayhov MN, Turaev L, van Gemert W, Hoffmann H, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011. [Online]. *Euro Surveill* 2013 18(42) [cited 2014 Oct 3]; Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20609>
- 2.** World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. [Online] 2013. [cited 2014 June 10]; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1
- 3.** MSF TB SPOT database, 2012, unpublished
- 4.** Theron G, Zijenah L, Chanda D, et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial [Online]. *Lancet* 2014 [cited 2014 August 1]; 383(9915):424. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62073-5/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62073-5/abstract)
- 5.** Churchyard G. Presentation at 6th Global Laboratory Initiative (GLI) Partners Meeting, Geneva [Online] 2014 April 30 -- May 2 [Cited 2014 August 1]. Available from: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/M6/Churchyard%20-%20XTEND%20study.pdf>
- 6.** World Health Organization. Global plan to stop TB 2011–2015. [Online] 2010. [cited 2014 July 10]; Available from: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011-2015.pdf
- 7.** World Health Organization. WHA approves Post-2015 Global TB Strategy and Targets [Online]. [cited 2014 July 4]. Available from: http://www.who.int/tb/features_archive/globaltb_strategy/en/.qq
- 8.** World Health Organization. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Fact Sheet [Online]. 2014 May [cited 2014 Sept 28]; Available from: http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf
- 9.** Myanmar Ministry of Health and World Health Organization. MDR-TB challenges in Myanmar, what are the hopes? 2014 March 17 Meeting Report.
- 10.** Creswell J, Codlin A, Andre E, et al. Results from early programmatic implementation of Xpert MTB/RIF testing in nine countries. [Online]. *BMC Infectious Disease* 2014 [cited 2014 August 1]; 14(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24383553>
- 11.** Durovni B, Saraceni V, Cordeiro-Santos M, et al. Operational lessons drawn from pilot implementation of Xpert MTB/Rif in Brazil. *Bull World Health Organ.* 2014 Aug 1;92(8):613-7.
- 12.** Pantoja A, Fitzpatrick C, Vassall A, et al. Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis: a cost and affordability analysis [Online]. *Eur Resp J* 2013 [cited 2014 Oct 3]; 42(3):708-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23258774>
- 13.** Van Gemert W. Global Forum objectives and status of the global roll-out of Xpert MTB/RIF [Online]. Presentation to Global Forum of Xpert MTB/RIF Implementers, Geneva 2014 May 1-2 [cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/M6/van%20Gemert%20-%20Forum%20objectives%20and%20global%20roll%20out.pdf>
- 14.** Xpert MTB/RIF implementers Global Forum, Geneva 1-2 May 2014. Meeting report. Available at <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/Xpert%20Implementers%20Global%20Forum%20meeting%20report.pdf>
- 15.** D. Barreira presentation at the 5th Annual GLI Partners meeting. Annecy, 15-18 April 2013. Available at <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/html/GLI5/Draurio%C2%B4s%20presentation%20Annecy.pdf>
- 16.** Casenghi M. MSF projects: Xpert MTB/RIF roll-out. [Online] Presentation to the 5th Global laboratory Initiative Partners Meeting. Veyrier du Lac, France: 2013 April 15-18 [Cited 2014 August 1]. Available from: http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/html/GLI5/MSF_Xpert_GLI%20Apr2013_Final.pdf
- 17.** Ardizzoni E. Results from Xpert MTB/RIF implementation in MSF field projects. Oral presentation at the 43 IUATLD, Kuala Lumpur 2012. Available at: http://uwclh.conference2web.com/content/1678/details?from_view=all&view_address=events%3D3%26groups%3D1%26sessions%3D300
- 18.** World Health Organization. Tuberculosis: diagnostics Xpert MTB/RIF test. [Online]. February 2013 [cited 2014 August 1]; Available from: http://www.who.int/tb/publications/Xpert_factsheet_Feb_2013.pdf
- 19.** Page, A. Experience with the Xpert MTB/RIF assay in routine programme conditions with different HIV prevalence and risk of MDR-TB. [Online] Oral presentation at the 6th GLI Partners Meeting, Geneva April 30-May 2, 2014 [Cited 2014 August 1]. Available from: <http://www.stoptb.org/wg/gli/assets/documents/M6/Page%20-%20Epicentre%20feasibility%20study%20in%20MSF%20projects.pdf>
- 20.** Cox H, Hughes J, Moyo S, Daniels J, Cox V, Azevedo V, et al. Reduced time to treatment initiation for MDR-TB with decentralised care and the rapid Xpert MTB/RIF test in Khayelitsha. Médecins Sans Frontières (MSF) Scientific Day; 2014 May 23; London UK: 2014. volume 5.
- 21.** Karakozian, H. Role of new rapid TB diagnostic tools in strengthening TB/HIV interventions. [Online] Médecins Sans Frontières. Oral presentation at the 43rd IUATLD Conference, Kuala Lumpur, November 2012 [Cited 2014 August 1]. Available from: <http://uwclh.conference2web.com/content/all#/?events=3&groups=1&sessions=356>
- 22.** FIND. Price for Xpert MTB/RIF and FIND country list. [Online] 2013 October [Cited 2014 July 7]. Available from: http://www.finddiagnostics.org/about/what_we_do/successes/find-negotiated-prices/xpert_mtb_rif.html
- 23.** Brigden G, Nyang'wa B, du Cros P, et al. Principles for designing future regimens for multidrug-resistant tuberculosis. [Online] *Bulletin of the World Health Organization* 2014; 92:68. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/1/13-122028/en/>

- 24.** Information received under Indian RTI Act 2005 on 2014 June 11 from Directorate General of Health Services, Central TB Division, Reference: RTI Z 28015/81/2013-TB.
- 25.** Treatment of Tuberculosis guidelines, 4th Edition, WHO 2009 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf?ua=1&ua=1
- 26.** Chang K, Leung C, Grosset J, Yew W. Treatment of tuberculosis and optimal dosing schedules. [Online] *Thorax* 2011; 66:997. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21169286>
- 27.** Mandal P, Mandal A, Battacharyya S. Comparing the daily versus the intermittent regimens of the anti-tubercular chemotherapy in the initial intensive phase in non-HIV, sputum positive, pulmonary tuberculosis patients. [Online] *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2013; 7(2):292. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592295/>
- 28.** Ulmasova D, Uzakove G, Tillyashayhov M, et al. Multi-drug resistant TB in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 – 2011. [Online] *Eurosurveillance* 2013; 18:pii=20609. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20609>
- 29.** Ranganath R, Kumar V, Ranganath R, Goud G, Javali V. Drug resistance pattern of MTB isolates from PTB patients [Online] *Tuberculosis Research and Treatment*; 2013:862530. [Cited 2014 July 7] Available from: <http://www.hindawi.com/journals/trt/2013/862530/>
- 30.** Maurya A, Singh A, Kumar M, et al. Changing patterns and trends of multidrug-resistant tuberculosis at referral centre in Northern India: A 4-year experience. [Online] *Indian Journal of Medical Microbiology* 2013; 31:40. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23508428>
- 31.** Lwibn T, Mar T, Maung W, et al. National anti-tuberculosis drug resistance survey 2002, in Myanmar. [Online] *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2006; 10:1111. [Cited 2014 July 7] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17044203>
- 32.** Bassili A, Fitzpatrick C, Qadeer E, et al. Outdated models of care: A systematic review of the effectiveness of hospital- and ambulatory-based management of multidrug-resistant tuberculosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* ,2013; 89(2):271-80. doi: 10.4269/ajtmh.13-0004. Review. Erratum in: *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Apr;90(4):782.
- 33.** Floyd K, Hutubessy R, Kliiman K et al. Cost and cost-effectiveness of MDR-TB treatment in Estonia and Russia. [Online]. *European Respiratory Journal*, 2012; 40:133. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22362862>
- 34.** Stop TB Partnership. GDF Impact on SID dynamics: 2011 vs. 2013 treatment cost comparison/High end regimen. PowerPoint presentation available from: <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/whatis/SecondLineDrugs.pdf>
- 35.** Médecins Sans Frontières and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB Drugs Under the Microscope, 3rd edition [Online]. October 2013 [Cited 2014 July 4]. Available from: http://www.msfaaccess.org/sites/default/files/MSF_TB_Report_UTM3rdEdition-2013.pdf
- 36.** Ketshavee S, Gelmanova I, Pasechnikov A, et al. Treating MDR-TB in Tomsk, Russia: developing programs that address the linkage between poverty and disease. [Online] *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008; 1136: 1. [Cited 2014 July 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954675>
- 37.** Schnippel K, Rosen S, Shearer K, et al. Costs of inpatients treatment for multi-drug resistant tuberculosis in South Africa. [Online] *Tropical Medicine and International Health* 2013; 18:109. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23170876>
- 38.** Gler M, Podewils L, Munez N, et al. Impact of patient and program factors during default during treatment of MDR-TB. [Online] *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2013; 16:955. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22584124>
- 39.** Morigihlane M, Mufamadi R, Nokwe M, Nqini N, Shale T, Zakhura N, et al. Multi-drug resistant tuberculosis: A policy framework on decentralised management for South Africa [Internet]. South Africa: Health Department Republic of South Africa; 2011 August [cited 2014 Oct 15]. Available from: http://www.inpracticeafrica.com/~media/Guidelines/SA_NDOH_MDR_TB.pdf
- 40.** World Health Organization. Best practices in prevention, control and care for drug-resistant tuberculosis. [Online] 2013 [Cited 2014 September 1]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/216650/Best-practices-in-prevention,control-and-care-for-drugresistant-tuberculosis-Eng.pdf?ua=1
- 41.** Sinanovic E, Ramma L, Vassall A, et al. Impact of reduced hospitalisation on the cost of treatment for drug-resistant tuberculosis in South Africa. Submitted for publication, 2014.
- 42.** Marais B, Schaaf H. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. [Online] *Infectious Disease Clinics of North America* 2010; 24:727. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674801>
- 43.** Guidance for national TB programmes on the management of TB in Children, 2nd Edition. WHO Geneva, 2014
- 44.** World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd edition [Online]. 2014 [Cited 2014 July 7]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1.
- 45.** Monedero I, Caminero J. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. [Online] *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2011; 15(4):433. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396199>

- 46.** Zignol M, Sismanidis C, Falzon D, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance. [Online]. *European Respiratory Journal*, 2013; 42:701 [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222872>
- 47.** Furin J, Brigden G, Lessem E, Becerra M. Novel pediatric delivery systems for second-line anti-tuberculosis medications: a case study. [Online] *International Journal of Tuberculosis Lung Disease*. 2013; 17:1239. [Cited 2014 July 7]. Available from: http://www.thoracic.org/advocacy/stop-tb/FURIN_Case_Study.pdf
- 48.** Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, et al. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. [Online] *Lancet Infectious Diseases*, 2012; 12:449. [Cited 2014 July 7]. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(12\)70033-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(12)70033-6/abstract)
- 49.** Frost L, Reich M. Access: how do good health technologies get to poor people in poor countries? *Harvard Center for Population and Development Studies* 2008.
- 50.** Drugs Technical Advisory Board. Minutes of the Special Meeting (62nd Meeting) of Drugs Technical Advisory Board. New Delhi. 2013 January 30.
- 51.** World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines [Online]. [Cited 2014 July 27]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
- 52.** Standards of Care in India, 2014. [Online] [Cited 2014 August 1]. Available from: <http://tbcindia.nic.in/pdfs/guidelines%20for%20pmdt%20in%20india%20-%20may%202012.pdf>
- 53.** World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Online]. Emergency update 2008 [Cited 2014 July 2]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf
- 54.** Horsburgh C, Haxaire-Theeuwes M, Lienhardt C, et al. Compassionate use of and expanded access to new drugs for drug-resistant tuberculosis. [Online] *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2013; 17:146. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211610>
- 55.** South African Department of Health. General Regulations of the Medicines and Related Substances Act, 1965. [Online]. Government Gazette No. 37579: 2014 [Cited 2014 August 1]. Available from: <http://www.gpwonline.co.za/Pages/default.aspx>
- 56.** Compassionate use of bedaquiline: Interim outcomes from the Armenian National Tuberculosis Program Internal MSF data.
- 57.** van Deun A, Maug A, Salim M, et al. Short, highly effective, and inexpensive standardised treatment of multidrug-resistant tuberculosis. [Online] *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010; 182(5):684-92. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442432>.
- 59.** The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria Fourth Replenishment (2014-2016): Needs Assessment [Online]. 2013 April [Cited 2014 July 7]. Available from: http://www.theglobalfund.org/documents/replenishment/2013/Replenishment_2013NeedsAssessment_Report_en/
- 60.** Raviglione, M. Tuberculosis Demand Forecast 2014-2016 [Online]. Presentation, Brussels; 2013 April 10 [Cited 2014 July 7]. Available from: http://www.theglobalfund.org/documents/replenishment/2013/Pre-Meeting/Replenishment_2013Session5MARIORAVIGLIONE_Presentation_en/
- 61.** The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. 2013 Annual Financial Report. [Online]. 2013 [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.theglobalfund.org/en/publications/annualreports/>
- 62.** The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Allocations Process [Online]. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.theglobalfund.org/en/fundingmodel/allocationprocess/>
- 63.** Stop TB Partnership. Working group on new TB drugs: drug pipeline [Online]. [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>
- 64.** Médecins Sans Frontières. Push, Pull, Pool: Accelerating innovation and access to medicines for tuberculosis [Online]. 2013 November 7 [Cited 2014 July 7]. Available from: <http://www.msfaaccess.org/push-pull-pool>.
- 65.** Casenghi M, Dekinger C, Kik S. High-priority target product profiles for new tuberculosis diagnostics: report of a consensus meeting [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2014 Oct 15]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135617/1/WHO_HTM_TB_2014.18_eng.pdf?ua=1

БЛАГОДАРНОСТИ

MSF благодарит тех, кто предоставил нам информацию, и сотрудников MSF, которые участвовали в сборе данных, предоставляя сведения напрямую или оказывая помощь в получении необходимых документов. Спасибо Дженнифер Релд за обширное исследование и помощь в написании отчета, а также Мэлси Гривсток за проверку фактов.

Фотография на обложке спереди

© Wendy Marijnissen

Фотография на обложке спереди

© Vincent Tremeau

Дизайн

ACW Ltd

+44 (0)20 8392 4330

www.acw.uk.com

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

На основании настоящего документа не следует принимать клинические решения. Цены, указанные здесь, не являются прейскурантом компаний-производителей. Перед покупкой о цене, доступности и качестве следует узнавать непосредственно у поставщика. MSF приложены все усилия, чтобы предоставить точные данные, однако мы не даем и не подразумеваем заверений и гарантий в отношении их точности, полноты или пригодности для использования в определенных целях.



MSF Access Campaign

Médecins Sans Frontières
Rue de Lausanne 78, CP 116
CH-1211 Geneva 21, Switzerland

Tel: + 41 (0) 22 849 84 05

Fax: + 41 (0) 22 849 84 04

Email: access@msf.org

www.msfacecess.org

 www.facebook.com/MSFacecess

 twitter.com/MSF_access

