

Внедрение ВРаLM и ВРаLC в условиях операционного исследования SMARTT в Беларуси

**Кроткова Елена Николаевна, к.м.н., доцент
Директор РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, главный внештатный
фтизиатр Министерства здравоохранения Республики Беларусь**

Яцкевич Н.В., к.м.н, доц., Солодовникова В.В., Ветушко Д.А.

**Региональный семинар по вопросу ускоренного внедрения Руководства ВОЗ по профилактике и
диагностике туберкулеза и лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ)
28–30 апреля 2025 г, Алматы, Казахстан**

СТАРТ

НАЧАЛО ИССЛЕДОВАНИЯ

ЯНВ 2017 – ДЕК 2020

НОЯ 2020 – МАР 2021

МАР 2021

Этап 1

TB-Practecal

6-месячные
курсы лечения

Только пероральные препараты

- 1 Бедаквилин, претоманид и линезолид + моксифлоксацин (BPaLM)
- 2 Бедаквилин, претоманид и линезолид + клофазимин (BPaLC)
- 3 Бедаквилин, претоманид и линезолид (BPaL)

Рекомендуемое
ВОЗ стандартное
лечение

Курсы лечения
9-24 месяца
+/- инъекции

Этап 2



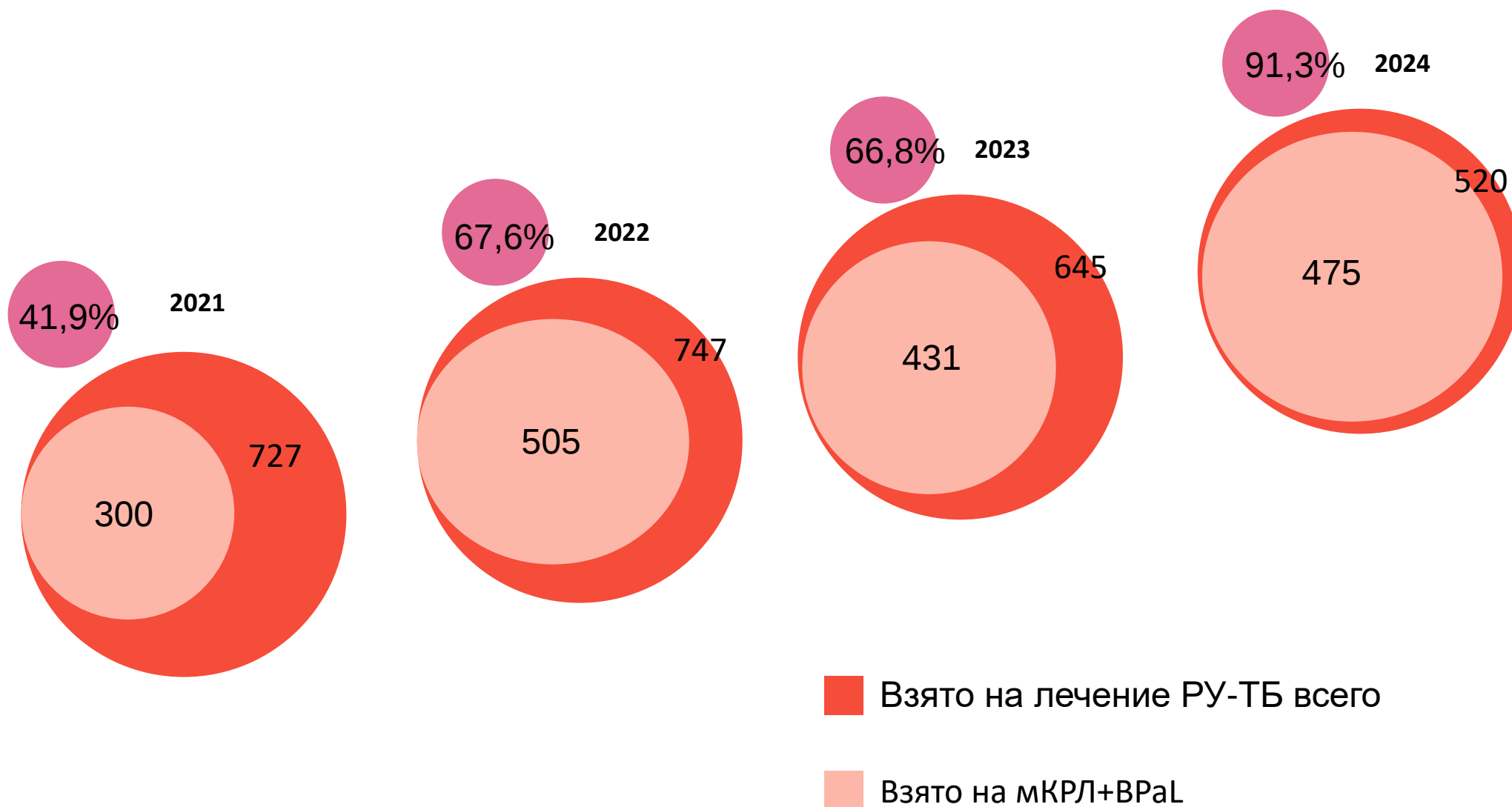
Схема лечения BPaLM показала наибольшую эффективность и безопасность, поэтому она была выбрана для второго этапа исследования.



Набор
пациентов
завершен
552 пациента



Короткие режимы РУ-ТБ 2021-2024



Критерии включения:

- МЛУ/РУ-ТБ или пре-ШЛУ-ТБ;
- Возраст 15 лет и старше;
- Подписание информированного согласия

Критерии исключения:

- Участие в другом исследовании
- Применение препаратов, входящих в короткие режимы > 1 месяца
- ТБ ЦНС, ТБ костей и суставов
- Аллергия на препараты, входящие в режимы
- QT с коррективкой по формуле Fridericia ≥ 500 мс
- Лечение МЛУ/РУ-ТБ более 4-х недель лечения с отсутствием признаков неэффективности лечения

Операционное исследование SMARTT

ИЗУЧЕНИЕ
БЕЗОПАСНОСТИ И
ЭФФЕКТИВНОСТИ



6

-ТИ МЕСЯЧНОГО
КУРСА ЛЕЧЕНИЯ
МЛУ/ШЛУ ТБ

ИССЛЕДУЕМЫЕ
РЕЖИМЫ



бедаквилин, претоманид,
линезолид
+ клофазимин
+ моксифлоксацин



Оценка результатов

ГИБКИЙ ДИЗАЙН
ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ УСКОРЕНИЯ ПРОГРЕССА



ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВОДИТСЯ
В НЕСКОЛЬКИХ СТРАНАХ

Мониторинг лечения

	Исследование/Обследование	Исходная оценка и скрининг	Фаза лечения (Н=Неделя)						Последующее наблюдение (М=Месяц)	
			Н л 4	Н л 8	Н л 12	Н л 16	Н л 20	Н л 24	М п 6	М п 12
Клиническая оценка	Письменное информированное согласие	X								
	Анкетные данные, анамнез	X								
	Клинический осмотр ¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Соблюдение лечения		X	X	X	X	X	X		
	Сопутствующая терапия		X	X	X	X	X	X	X	
	Нежелательные явления		X	X	X	X	X	X	X	
Бактериологические исследования	Мазок мокроты	X (2)	X	X	X	X (2)	X	X (2)	X	X
	Посев мокроты	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	mWRDT (GeneXpert) ²	X								
	Экспресс-тест на устойчивость к FQ ³	X								
	ТЛЧ (R/FQ +/- Bdq +/- Lzd) ⁴	X					(X)	(X)	(X)	(X)
	Количество гемоглобина/тромбоцитов/лейкоцитов	X	X	X	X	X	X	X		

Лабораторные исследования	Креатинин сыворотки крови (на момент включения в исследование и при наличии клинических показаний или отклонений на ЭКГ)	X								
	Сывороточный калий (на момент включения в исследование и при наличии клинических показаний или отклонений на ЭКГ)	X								
	Липаза сыворотки крови (по клиническим показаниям)	X								
	Ферменты печени в сыворотке крови	X	X	X	X	X	X	X	X	
	Тест на беременность (для женщин) ⁵	X								
	Анализ на ВИЧ и анализ на гепатит ⁶	X								
	Глюкоза в крови /HbA1c ⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Другие исследования	Рентгенография грудной клетки ⁸	X						X		
	ЭКГ ⁹	X	X	X	X	X	X	X		
	Скрининг на остроту зрения и обследование с использованием краткого скрининга периферической нейропатии (КСПН) ¹	X	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)		

[illegible]

Severity grading scale						
In addition to the criteria in the table, the general definition of severity as displayed under the 'Introduction' tab applies.						
For parameters not included in the table, the general definition of severity as displayed under the 'Introduction' tab applies.						
Source	Body system	Condition term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
CTCAE	Hematatology	Fibrin Split Product	20-40 mg/dL	41-50 mg/dL	51-60 mg/dL	> 60 mg/dL
CTCAE	Hematatology	Hypofibrinogen	<1.0 N	<1.0 mg/dL	N/A	N/A
CTCAE	Hematatology	Hemoglobin Increased	Increase in > 2 g/dL [40-20 g/L above UIN or above baseline if baseline is above UIN]	Increase in > 2 g/dL [40-20 g/L above UIN or above baseline if baseline is above UIN]	Increase in > 4 g/dL [40-20 g/L above UIN or above baseline if baseline is above UIN]	A finding based on laboratory test results that indicate an increase in levels of hemoglobin in a blood specimen.
CTCAE	Hematatology	Hemolysis	Laboratory evidence of hemolysis only (e.g. direct antiglobulin test, DAT, Coombs', schistocytes, decreased hemoglobin)	Evidence of hemolysis and/or hemoglobinuria in the hematology	Transfusion or medical intervention indicated (e.g. steroids)	Life threatening consequences, urgent erythrocyte cell membered destruction.
DMID	Hematology	High Fibrinogen	High: 600-500 mg/dL	> 500 mg/dL	N/A	Fibrinogen associated with disseminated coagulation
CTCAE	Hematology	International Normalized Ratio Increased	> 1.5 x ULN; > 1.5 times above baseline if on anticoagulation	> 1.5 x ULN; > 1.5 x 2.5 times above baseline if on anticoagulation	> 2.5 ULN; > 2.5 times above baseline if on anticoagulation	N/A
CTCAE	Hematology	Leukocytosis	N/A	N/A	>100,000/mm ³ [$>100 \times 10^9/L$]	Clinical manifestations of leukostasis; urgent intervention indicated
					>100,000/mm ³ [$>100 \times 10^9/L$]	A disorder characterized by laboratory test results that indicate an increased number of white blood cells in the blood.



[HOME](#)
[ABOUT](#)
[CONTACT](#)

[OUR WORK](#)
[OUR TEAM](#)
[COUNTRIES](#)
[TOOLKIT](#)
[NEWS & STORES](#)
[RESOURCE](#)

June 27, 2016

Pharmacoepidemiology forms and other resources for staff on endTB sites.

- PTB-D003 - Causality assessment A&E Memoire (p) 309,27 kb
- PTB-D001 - SAE report form completion guidelines (p) 763,39 kb
- PTB-D001 - SAE report form (p) 763,39 kb
- PTB-D002 - Frequency report form (p) 149,95 kb
- PTB-D002 - Frequency report form completion guidelines (p) 775,54 kb
- PTB-D012 - TB Severity Grading Scale, print out, version 1.0, 14Nov2016 (p) 283,5 kb
- PTB-D012 - TB Severity Grading Scale, version 1.0, 14Nov2016 (p) 132,3 kb
- RUGSSAN - PTB-D003 - Causality assessment A&E Memoire (p) 425,47 kb
- RUGSSAN - PTB-D001 - SAE report form completion guidelines (p) 762,89 kb
- RUGSSAN - PTB-D002 - Frequency report form completion guidelines (p) 769,89 kb
- RUGSSAN - PTB-D001 - SAE report form (p) 763,39 kb
- RUGSSAN - PTB-D002 - Frequency report form (p) 111,14 kb
- RUGSSAN - PTB-D012 - Frequency report form (p) 373,4 kb
- RUGSSAN - PTB-D012 - TB Severity Grading Scale, print out, version 1.0Nov2016 (p) 282,5 kb
- RUGSSAN - PTB-D012 - TB Severity Grading Scale, v1.0 Updated, 10/10/2018 (p) 362,5 kb
- SPANDAT - Causality assessment A&E Memoire (p) 339,54 kb
- SPANDAT - Frequency report form completion guidelines (p) 754,4 kb
- SPANDAT - Frequency report form (p) 607,22 kb
- SPANDAT - SAE report form completion guidelines (p) 854,28 kb
- SPANDAT - SAE report form (p) 627,39 kb
- SPANDAT - TB Severity Grading Scale, print out, version 1.0Nov2016 (p) 280,5 kb
- SPANDAT - TB Severity Grading Scale, version 1.0, 14Nov2016 (p) 188 kb

Операционное исследование SMARRTT

Проспективное исследование:

- ВРaLM: 24_{недели} Bdq-Pa-Lzd_{600->300}-Mfx
- ВРaLC: 24_{недели} Bdq -Pa-Lzd_{600->300}-Cfz*

* - резистентность к Mfx, непереносимость Mfx

Этика

Данное исследование было одобрено

- Комитетом по этике (ЭК) MSF
- Независимым ЭК Беларуси

16.02.2022 - включен первый пациент

Включено в исследование (n=720)
РУ/МЛУ-ТБ (n=381)
пре-ШЛУ-ТБ (n=339)

Исключены (n=8)

- Устойчивость к Pa (n=3)
- Устойчивость к Lzd (n=2)
- Отказ от участия (n=3)

712 пациентов

завершили лечение

(дата начала лечения
16 Фев 2022 – 31 Июля 2024)

Характеристика пациентов

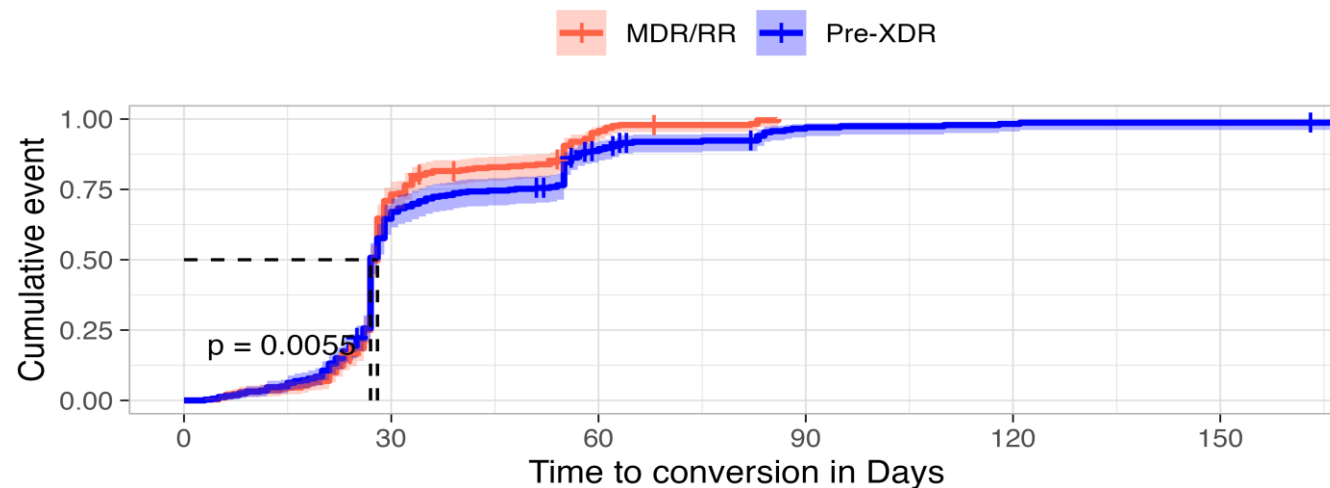
Показатели	РУ/МЛУ-ТБ, n=378	пре-ШЛУ-ТБ, n=334	Всего, n=712
Возраст, Медиана (25; 75 перцентиль)	48 (38, 57)	46 (38, 57)	46 (38, 57)
Женщин	82 (21.7%)	84 (25.1%)	166 (23.3%)
ИМТ, Медиана (25; 75 перцентиль), кг/м ²	21.4 (19.6, 23.2)	21.1 (19.3, 23.1)	21.3 (19.4, 23.1)
ТБ в анамнезе	72 (19.0%)	106 (31.7%)	178 (25.0%)
Характеристика ТБ процесса			
Наличие полости распада в легких	128 (34.3%)	136 (41.3%)	264 (37.6%)
Положительный мазок мокроты	83 (22.0%)	93 (27.8%)	176 (24.7%)

Характеристика пациентов

Сопутствующие заболевания	РУ/МЛУ-ТБ, n=378	пре-ШЛУ-ТБ, n=334	Всего, n=712
Гепатит В	9 (2.38%)	9 (2.69%)	18 (2.53%)
Гепатит С	36 (9.52%)	61 (18.3%)	97 (13.6%)
ВИЧ инфекция	25 (6.61%)	37 (11.1%)	62 (8.71%)
Сахарный диабет	24 (6.35%)	19 (5.69%)	43 (6.04%)
Алкоголь	110 (29.1%)	125 (37.4%)	235 (33.0%)
ИМТ < 18.5 кг/м2	62 (16.4%)	55 (16.5%)	117 (16.4%)

Результаты

Время до конверсии культуры –
27 (26, 34) дней



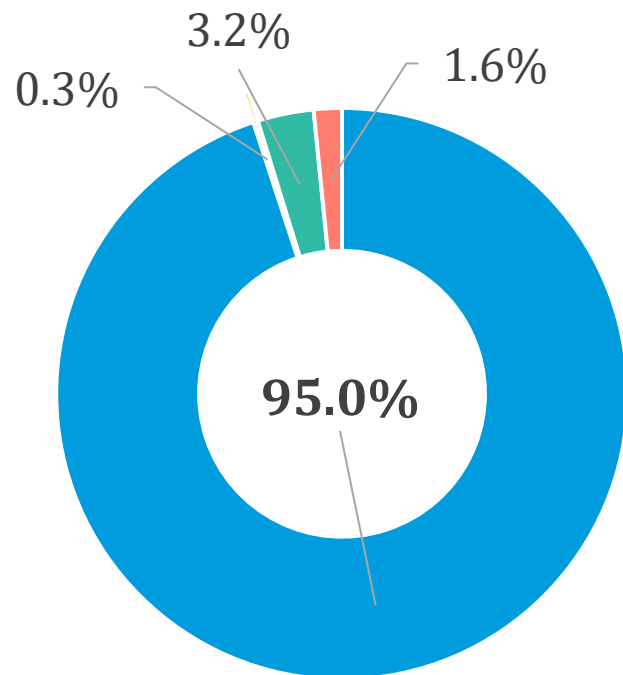
Срок конверсии культуры	РУ/МЛУ-ТБ	пре-ШЛУ-ТБ	Всего
1	249 (83.3%)	235 (76.8%)	484 (80.0%)
2	44 (14.7%)	55 (18.0%)	99 (16.4%)
3	6 (2.0%)	13 (4.3%)	19 (3.1%)
4	0 (0%)	3 (1,0%)	3 (0.5%)

Оценка результатов лечения

Неэффективность лечения	Лечение прекращено или требуется изменение режима приема для, как минимум, двух противотуберкулезных препаратов по следующим причинам: • положительный результат посева каждого из двух отдельных образцов, взятых с интервалом не менее четырех недель, начиная с 16 недели (+/- 2 недели) или позднее, либо • наличие признаков дополнительно-приобретенной устойчивости к препаратам, используемых в исследовании, либо • серьезные нежелательные явления (СНЯ) (требующие замены как минимум двух противотуберкулезных препаратов в схеме лечения)
------------------------------------	---

Результаты

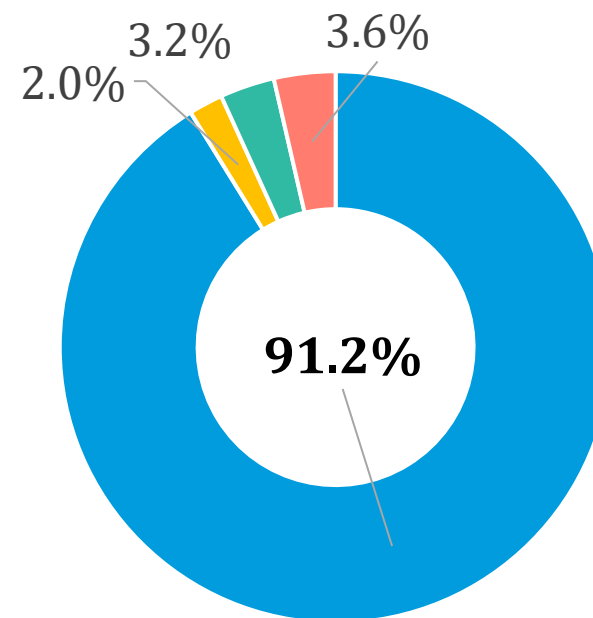
Успех лечения – 93.1%



- Излечен + Лечение завершено *
- Неудача *
- Потеря для наблюдения*
- Смерть *

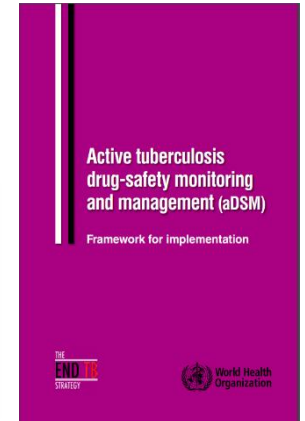
* $p > 0.05$

**РУ/МЛУ-ТБ,
n=378**



**пре-ШЛУ-ТБ,
n=334**

Активный мониторинг и управление безопасностью лекарств (аМБЛ), n=720



«Промежуточный пакет»:

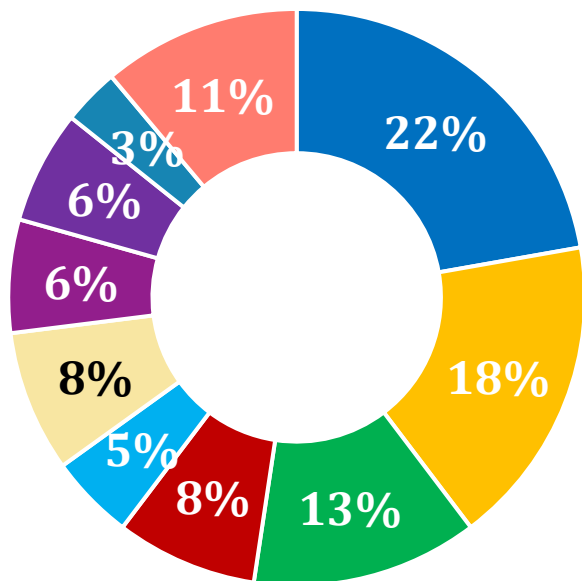
Серьезные нежелательные явления - 119 у 82 пациентов

Нежелательные явления, представляющие особый интерес – 8 у 8 пациентов

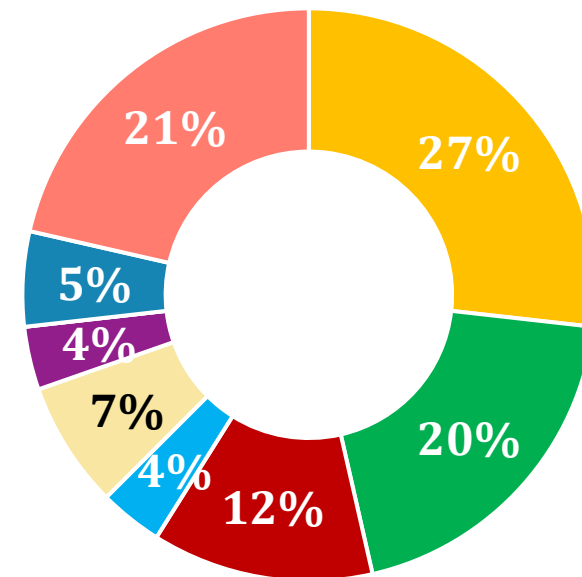
Профиль безопасности ВРаLM/C, n=720

Серьезные нежелательные явления

- Cl. difficile инфекция
- Нарушение функции печени
- Миелосупрессия
- Острое поражение почек
- Повышение амилазы
- Удлинение интервала QTcF или желудочковые экстрасистолы
- Острая сердечная недостаточность
- Токсико-аллергическая реакция
- Прогрессирование онкологического заболевания
- Другие



**РУ/МЛУ-ТБ,
63 СНЯ у 46 пациентов**



**пре-ШЛУ-ТБ,
56 СНЯ у 36 пациентов**

У 82 (11,4%) пациентов выявлены серьезные нежелательные явления

Профиль безопасности ВРaLM/С, n=720

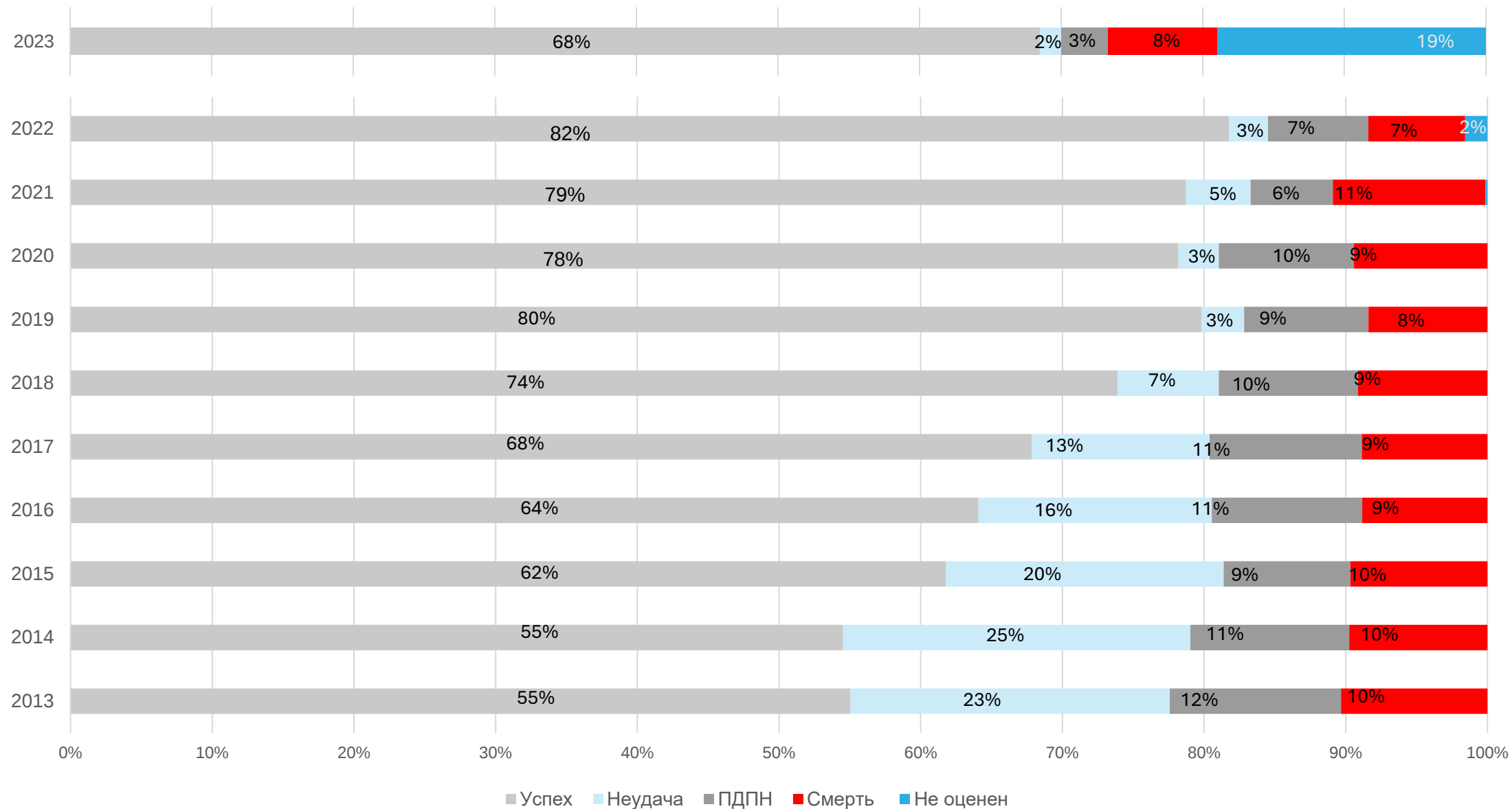
Исходы серьезных нежелательных явлений

Разрешено	81 (68%)
Разрешено с последствиями	6 (5%)
Разрешается	5 (4%)
Не разрешено	1 (1%)
Умерли	15 (13%)
Неизвестно	11 (9%)

Действия при ведении серьезных нежелательных явлений

Прерывание лечения - 59 (49,6%)
Снижение дозы Lzd - 8 (6,7%)
Отмена 1 препарата - 15 (12,6%)
Отмена лечения - 3 (2,5%)

Результаты лечения РУ-ТБ



Последующее наблюдение, n=449

Период последующего наблюдения

РУ/МЛУ-ТБ - 9 пациентов умерло,
1 повторное заболевание с неизвестным статусом

пре-ШЛУ-ТБ – 10 пациентов умерло,
3 повторных заболевания с неизвестным статусом

Успех последующего наблюдения

РУ/МЛУ-ТБ – 90,0%

пре-ШЛУ-ТБ – 84,0%

Период последующего наблюдения

Причина смерти:

ИБС / острая сердечная недостаточность	6 (32%)
Онкологическое заболевание	3 (16%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	3 (16%)
Фибрилляция предсердий	1 (5%)
Алкоголь	1 (5%)
Covid-19	1 (5%)
ВИЧ инфекция	1 (5%)
Не установлена	3 (16%)

Выводы

- Успех лечения и последующего наблюдения РУ/МЛУ-ТБ – 95,0% и 90,0%
пре-ШЛУ-ТБ – 91,2% и 84,0%, соответственно
- Хороший профиль безопасности
 - Низкая частота серьезных нежелательных явлений во время лечения – 11,4%
- Мониторинг и ведение нежелательных явлений является важным компонентом Надлежащей клинической практики