

Бедаквилин и делаганид в составе режимов лечения продемонстрировали превосходную промежуточную эффективность и отсутствие проблем безопасности

Промежуточный анализ проекта endTB

Июль 2018 г.

Данный промежуточный отчет содержит результаты исследования по состоянию на 5 июля 2018 года. Возможны небольшие изменения, которые будут отражены в следующих версиях отчета, опубликованных на вебсайте www.endtb.org

Фотография / Пациентка держит таблетки, которые она принимает в составе режима лечения пред-ШЛУ ТБ, включающего деламанид и бедаквилин. Хаелитша, Западно-Капская провинция, ЮАР (Сидел Уиллоу Смит / Sydelle Willow Smith, MSF)

Дизайн / Франческа Танада / Francesca Tañada

БЛАГОДАРНОСТЬ

Промежуточный анализ обсервационного исследования проекта endTB (Расширение доступа к новым противотуберкулезным препаратам) был подготовлен совместными усилиями команды endTB, включая Сиднея Атвуда¹, Нану Авагян², Мэтью Бастарда³, Мередит Кэйн⁴, Сандру Коллин², Силвин Кутиссон², Клэр Фланаган⁴, Молли Франке⁵, Катерин Хевисон², Хелену Гуерга³, Аамира Хана⁶, Палвашу Хан⁶, Узму Хан⁶, Наиру Хачатрян², Тинатин Котрикадзе², Натали Лашеналь², Сару Маканау⁴, Нару Меликян³, Кэрол Митник⁵, Наталию Морозову⁴, Йе Йинг², Элну Оссо⁵, Майкла Рича^{1,4,5}, Назгуль Самиеву², К.Дж. Сеунга^{1,4,5,7}, Меган Стриплин⁴, Йосефа Тассеу², Франсиса Варайне², Стефана Уанджала², и Аскара Едильбаева⁴.

- | | |
|--|---|
| 1. Бригэмский женский госпиталь (Brigham and Women's Hospital) | 5. Гарвардская медицинская школа (Harvard Medical School) |
| 2. Врачи без границ (Médecins Sans Frontières) | 6. Интерактивные исследования и разработки (Interactive Research and Development) |
| 3. Эпицентр (Epicentre) | 7. Фонд Юджина Белла (Eugene Bell Foundation) |
| 4. Партнеры во имя здоровья (Partners in Health) | |

Мы благодарны Национальным туберкулезным программам и сотрудникам местных отделов проекта endTB, работающим в следующих странах:

- | | | |
|---|--------------|----------------|
| • Армения | • Грузия | • Лесото |
| • Бангладеш | • Гаити | • Мьянма |
| • Беларусь | • Индонезия | • Пакистан |
| • Демократическая Народная Республика Кореи | • Казахстан | • Перу |
| • Эфиопия | • Кения | • Вьетнам |
| | • Кыргызстан | • Южная Африка |

Проект endTB финансируется фондом Unitaid

Электронный формат данного руководства можно найти по ссылке <https://www.endtb.org/resources>

Ссылка на источник: Бедаквилин и деламанид в составе режимов лечения продемонстрировали превосходную промежуточную эффективность и отсутствие проблем безопасности. endTB. Бостон, США. 2018.

Содержание

Краткий обзор4

Введение6

Методы9

Обсервационное исследование endTB9

Качество/очистка данных10

Определения зависимых и независимых переменных11

Включения и исключения для трех анализов12

Анализ14

Анализ безопасности14

Анализ применения деламанида14

Анализ применения инъекционных препаратов15

Результаты15

Результаты анализа безопасности15

Результаты анализа деламанида19

Результаты анализа применения инъекционных препаратов22

Обсуждение26

Анализ безопасности26

Анализ применения деламанида28

Анализ лечения инъекционными препаратами29

Заключение29

Рисунок 1. Страны, участвующие в проекте endTB и сроки их участия в проект9

Рисунок 2. Включения и исключения для трех анализов13

Таблица 1. Определение степени НЯ клинической значимости*12

Таблица 2. Характеристики 1244 пациентов с РУ-ТБ, начавших принимать бедаквилин или деламанид с 1 апреля 2015 года – 30 июня 2017 года.15

Таблица 3. Общая заболеваемость в отношении клинически значимых НЯ18

Таблица 4. Относительный уровень возникновения клинически значимых НЯ18

Таблица 5. Характеристика пациентов, начавших схему лечения с применением деламанида с положительным посевом мокроты19

Таблица 6. Конверсия культуры в рамках периода шести месяцев среди пациентов, получавших деламанид, в целом и в подгруппах21

Таблица 7. Отношение шансов конверсии в рамках периода шести месяцев при базовой схеме лечения, содержащей деламанид, по отношению к схеме лечения, содержащей бедаквилин22

Таблица 8. Характеристики пациентов, начавшим схему лечения, включающую бедаквилин или деламанид, с базовой положительной культурой и анализом на чувствительность к препаратам SLI22

Таблица 9. Процент пациентов, у которых была культура с конверсией за период шесть месяцев, стратифицированных по устойчивости к препаратам SLI на базовом уровне25

Таблица 10. Положительная связь между получением препарата SLI в момент начала лечения бедаквилином или деламанидом и конверсией культуры в течение шести месяцев у пациентов, стратифицированных по лекарственной чувствительности к препарату SLI на базовом уровне25

Таблица 11. Конверсия культуры в endTB и других когортах28

Краткий обзор

Ежегодно регистрируется около 600 000 новых случаев туберкулеза, устойчивого к рифампицину (РУ-ТБ), или туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Общемировой показатель излечения от МЛУ-ТБ составляет всего 54%. Бедаквилин и деламамид были одобрены для лечения пациентов с МЛУ-ТБ в 2012 г. и 2013 г. соответственно; это первые новые противотуберкулезные препараты за последние 50 лет. Несмотря на острую потребность в деламамиде и бедаквилине для более эффективного лечения МЛУ-ТБ, масштаб использования этих лекарственных препаратов в мире на удивление мал. Проект endTB был создан для устранения препятствий для доступа к этим двум препаратам, включая отсутствие регистрации, высокую стоимость, а также отсутствие опыта их применения врачами и национальными программами по борьбе с туберкулезом. Проект финансируется ЮНИТЭЙД и реализуется объединением неправительственных организаций «Партнеры во имя здоровья» (PIN), «Врачи без границ» (MSF) и «Интерактивные исследования и разработки» (IRD), совместно с национальными программами по борьбе с туберкулезом разных стран мира.

Одно из главных направлений деятельности endTB – проведение многоцентрового обсервационного исследования эффективности и безопасности деламамиде и бедаквилина. В ходе исследования ведется наблюдение за пациентами в 17 странах на четырех континентах, чья схема лечения включает бедаквилин или деламамид. Это самая большая в мире когорта пациентов, принимающих бедаквилин или деламамид, за которой ведется наблюдение. Исследование было начато в апреле 2015 г., и набор пациентов продолжается до сих пор.

Настоящий промежуточный анализ включает результаты трех анализов.

1. **Анализ безопасности:** какие виды нежелательных явлений (НЯ) наблюдаются у пациентов с комбинированной схемой лечения, включающей бедаквилин или деламамид?
2. **Анализ применения деламамиде:** каковы доказательства в пользу или против включения деламамиде в схему лечения пациентов с РУ-/МЛУ-ТБ?
3. **Анализ эффективности инъекционных препаратов:** каковы доказательства в пользу или против безинъекционных схем лечения пациентов с РУ-/МЛУ-ТБ при наличии доступа к бедаквилину или деламамиду?

Данные по всей когорте (состоящей из 1244 пациентов с РУ-ТБ, начавших принимать бедаквилин или деламамид) были включены в **анализ безопасности**. Хотя при применении новых препаратов существует риск удлинения интервала QT, в рамках исследования endTB существенное с медицинской точки зрения удлинение интервала QT наблюдалось намного реже, чем НЯ, связанные с традиционными противотуберкулезными препаратами второго ряда. Всего у 2,7% пациентов наблюдался QTcF > 500 мс, при этом НЯ, вызываемые инъекционными препаратами или линезолидом, наблюдались намного чаще. 35,6% пациентов, принимавших инъекционные препараты, как минимум один раз имели токсическую реакцию на инъекционные препараты (потеря слуха, острая почечная недостаточность или гипокалиемия/гипомагниемия). У 19,9% пациентов, принимающих инъекционные препараты, возникла потеря слуха или ухудшение слуха. У 11% пациентов применение линезолида вызывало как минимум одну токсическую реакцию, обычно связанную с линезолидом (периферическая невропатия, неврит зрительного нерва или миелосупрессия).

Данные о 658 пациентах были включены в **анализ применения деламанида**. Многие пациенты, принимающие деламанид, имели сопутствующие заболевания, включая ВИЧ (18%), диабет (18%) и гепатит С (21%). У большинства пациентов, по данным рентгенографии органов грудной клетки, был двусторонний или кавернозный туберкулез, а у трети пациентов – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). У 79% пациентов (95% ДИ: 0,73-0,85) конверсия культуры наступила в течение шести месяцев. Вероятность конверсии была примерно одинаковой у ВИЧ-отрицательных пациентов, пациентов с ШЛУ-ТБ, пациентов с ШЛУ-ТБ или пре-ШЛУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам, а также пациентов, принимающих пять препаратов с высокой вероятностью эффективности, но она была заметно ниже у 32 пациентов с ВИЧ (0,63, 95% ДИ: 0,31-0,82).

Анализ эффективности инъекционных препаратов охватил 633 пациента, из которых 353 проходили лечение инъекционными препаратами второй линии (SLI) на момент начала приема бедаквилина или деламанида. Уровень конверсии культуры в течение шести месяцев с начала лечения у пациентов со штаммами, чувствительными к инъекционным препаратам, был выше, чем у пациентов, не проходящих лечение инъекционными препаратами. Лечение инъекционными препаратами пациентов со штаммами, устойчивыми к инъекционным препаратам, положительных эффектов не имело.

Таким образом, серьезных оснований считать деламанид или бедаквилин небезопасными препаратами нет. Оба препарата вызывают удлинение интервала QT, но в рамках исследования endTB существенное с медицинской точки зрения удлинение интервала QT наблюдалось нечасто. Все случаи смерти и других серьезных НЯ были рассмотрены отделом по фармакологическому надзору организации «Врачи без границ», который не выявил никаких новых факторов риска. Хотя в ходе лечения МЛУ-ТБ целесообразно проводить ЭКГ, следует направлять больше ресурсов и энергии на выявление более частых и опасных НЯ, вызываемых другими препаратами.

Данные исследования endTB подтверждают результаты предыдущих исследований, доказывая, что деламанид является эффективным препаратом для лечения МЛУ-ТБ. Уровень конверсии культуры в течение шести месяцев у пациентов, чья схема лечения включает деламанид, в этой когорте пациентов с хроническим и крайне устойчивым МЛУ-ТБ, довольно высок. Деламанид также довольно безопасен и хорошо переносится. Это эффективный и безопасный препарат, который необходимо иметь в виду при составлении схемы лечения пациентов с МЛУ-ТБ.

При принятии решения об отказе от инъекционных препаратов в каждом конкретном случае врачи и пациенты должны учитывать все преимущества и риски. Результаты исследования endTB свидетельствуют о преимуществах лечения инъекционными препаратами (по данным о конверсии культуры в течение шести месяцев) пациентов со штаммами, не устойчивыми к инъекционным препаратам. Также результаты исследования доказывают, что токсические реакции при лечении инъекционными препаратами и линезолидом происходят чаще, чем при приеме любого из новых противотуберкулезных препаратов - бедаквилина или деламанида.

В целом данные об эффективности и безопасности, представленные в настоящем отчете, подтверждают их преимущество перед другими препаратами для лечения МЛУ-ТБ. Эффективность деламанида при лечении МЛУ-ТБ подтверждается высоким уровнем конверсии культуры в течение шести месяцев. Деламанид и бедаквилин представляются более безопасными, чем обычно используемые лекарства, например, инъекционные препараты или линезолид. Эти данные указывают на то, что бедаквилин и деламанид, скорее всего, внесут большой вклад в повышение эффективности лечения МЛУ-ТБ.

Введение

Ежегодно регистрируется около 600 000 новых случаев туберкулеза, устойчивого к рифампицину (РУ-ТБ), или туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Общемировой показатель излечения от МЛУ-ТБ составляет всего 54%. В 2016 г. МЛУ-ТБ стал причиной смерти порядка 240 000 человек.¹ Это заболевание не только смертельное, но и крайне заразное, сложно диагностируемое, требующее продолжительного лечения с помощью препаратов, которые имеют неприятные и иногда неустраняемые побочные эффекты, и не всегда поддающееся излечению. Все это способствует распространению данного заболевания. Отсутствие доступа к эффективным препаратам также является фактором, способствующим распространению МЛУ-ТБ в мире.

Надежда появилась, когда два новых препарата, бедаквилин и деламамид, были одобрены для лечения пациентов с МЛУ-ТБ в 2012 г. и 2013 г. соответственно. Но несмотря на острую потребность в эффективных препаратах для лечения МЛУ-ТБ, к использованию деламаида и бедаквилина прибегают на удивление редко. Проект endTB был создан для устранения препятствий для доступа к этим двум препаратам, включая отсутствие регистрации, высокую стоимость, а также отсутствие опыта их применения врачами и национальными программами по борьбе с туберкулезом.² Проект спонсируется ЮНИТЭЙД и реализуется объединением неправительственных организаций «Партнеры во имя здоровья» (PIN), «Врачи без границ» (MSF) и «Интерактивные исследования и разработки» (IRD), совместно с национальными программами по борьбе с туберкулезом 17 стран мира.

Одно из главных направлений деятельности endTB – проведение многоцентрового наблюдательного исследования эффективности и безопасности деламаида и бедаквилина с использованием единого протокола, сбора данных и анализа. Существует много важных вопросов, связанных с включением бедаквилина и деламаида в комбинированные схемы лечения, в которые также входят такие препараты как линезолид и клофазимин, ранее использовавшиеся для лечения других заболеваний. В настоящем отчете рассмотрены следующие три вопроса:

Анализ безопасности: какие виды нежелательных явлений (НЯ) наблюдаются у пациентов с комбинированной схемой лечения, включающей бедаквилин или деламамид?

В США все еще существуют опасения по поводу потенциальных НЯ бедаквилина и деламаида, особенно их кардиотоксичности. В ходе второй фазы клинических исследований обоих препаратов был выявлен риск удлинения интервала QT.^{3,4} В связи со случаями смерти

¹ Всемирная организация здравоохранения. Отчет о туберкулезе в глобальном масштабе, 2016 г. (Global Tuberculosis Report 2016). (Всемирная организация здравоохранения, 2017 г.).

² Кох В., Бригден Дж., Креспо РГ и соавт. (Cox V, Brigden G, Crespo RH, et al.) Глобальное планомерное применение бедаквилина и деламаида для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (Global programmatic use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis). *Int J Tuberc Lung Dis* 2018; 22(4): 407-412.

³ Пим А.С. Диакон А.Х., Танг С-Дж., Конради Ф., Даниловитс М., Чачоттаворн К. и соавт. (Pym AS, Diacon AH, Tang S-J, Conradie F, Danilovits M, Chuchottaworn C, et al.) Бедаквилин в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis). *Eur Respir J* 2016; 47(2): 564-74.

⁴ Скрипсонока В., Даниловитс М., Пенме Л., Томсон Т., Скендерс Г., соавт. (Skripsonoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al.) Деламамид улучшает результаты и уменьшает смертность при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью (Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis). *Eur Respir J* 2013; 41(6): 1393-

принимавших бедаквилин пациентов в конце второй фазы клинических исследований, в инструкции по применению препарата содержится предупреждение о высокой степени риска. Результаты третьей фазы клинических исследований еще не утверждены (клиническое исследование NCT02409290), но поскольку бедаквилин активно используется несколькими группами пациентов без каких-либо неблагоприятных последствий, опасения относительно возможного смертельного исхода, выявленные в ходе второй фазы, уменьшились.

Третья фаза клинических исследований деламанида уже завершена, но результаты еще не опубликованы. Препарат представляется довольно безопасным. Риск удлинения интервала QT меньше, чем при лечении другими противотуберкулезными препаратами, а изначальные опасения относительно уровня альбумина были развеяны. Тем не менее, вне клинических исследований токсические реакции выявить и зафиксировать сложнее, поэтому в отношении обоих препаратов сохраняется неопределенность.

Группа пациентов, участвующих в исследовании endTB, - это самая большая в мире когорта пациентов, принимающих бедаквилин или деламанид, за которой ведется наблюдение. Полученные данные о НЯ единообразны, что позволяет установить частоту возникновения НЯ у пациентов, проходящих лечение вне рамок клинических исследований.

Анализ применения деламанида: каковы доказательства в пользу или против включения деламанида в схему лечения пациентов с РУ-/МЛУ-ТБ?

В ходе второй фазы клинических исследований было установлено, что деламанид сохраняет активность спустя два месяца и позже, а затем он получил одобрение органа по надзору в сфере здравоохранения.⁵ В ходе третьей фазы клинических исследований была установлена успешность лечения 80% пациентов, принимавших деламанид в течение шести месяцев. Хотя в ходе вторичного анализа мокроты на конверсию культуры наблюдались статистически значимые различия, преимущество деламанида не было формально установлено на момент первичной конверсии по истечении шести месяцев. В ходе второй и третьей фазы клинических исследований лечение бедаквилином или деламанидом прекращалось до окончания курса лечения, что вероятно снижало эффективность их применения. Неопределенность результатов третьей фазы клинических исследований эффективности деламанида, а также убедительные доказательства его безопасности, не дают возможности с уверенностью рекомендовать включение деламанида в схему лечения МЛУ-ТБ.

Во всем мире деламанид пока используется чрезвычайно редко, даже по сравнению с бедаквилином. Проект endTB - это самое масштабное исследование пациентов, принимающих деламанид, а значит, только оно может дать ответ на вопрос, является ли деламанид эффективным препаратом для лечения МЛУ-ТБ. Хотя итоговые результаты в отношении большинства пациентов пока не известны, в настоящем отчете представлены результаты промежуточного анализа в отношении пациентов, чья схема лечения включает деламанид.

Анализ эффективности инъекционных препаратов: каковы доказательства в пользу или против использования безинъекционных схем лечения пациентов с РУ-/МЛУ-ТБ при наличии доступа к бедаквилину или деламаниду?

Токсические реакции на инъекции происходят чрезвычайно часто и могут привести к

1400.

⁵ Глер М., Скрпконока В., Санчез-Гаравито Е., соавт. (Gler M, Skrpconoka V, Sanchez-Garavito E, et al). Деламанид для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis). *N Engl J Med* 2012; 366(23): 2151–6.

инвалидности (например, потере слуха) или смерти. По этой причине инъекционные препараты все чаще заменяют бедаквилином или деламамидом, иногда в комбинации с другими препаратами. В настоящий момент ВОЗ рекомендует использовать инъекционные препараты во всех схемах лечения МЛУ-ТБ, поэтому решение о замене инъекционных препаратов при лечении МЛУ-ТБ затронет всех пациентов с МЛУ-ТБ. Хотя эта практика становится все более распространенной во всем мире, имеется очень мало данных о том, как осуществить замену при стандартной (20 месяцев) или сокращенной (9 месяцев) схеме лечения МЛУ-ТБ. Можно ли заменить инъекционный препарат одним лекарством или ему на замену требуется несколько лекарств? Если замена возможна, то какой препарат или комбинацию препаратов стоит выбрать?

По данным исследования endTB, существует много причин для отказа от лечения некоторых пациентов инъекционными препаратами. Переход на бедаквилин или деламамид способствует повышению эффективности лечения пациентов, зараженных штаммами ТБ, устойчивыми к какому-либо инъекционному препарату. Для некоторых пациентов причиной перехода на бедаквилин или деламамид являются токсические реакции на инъекционные препараты. Такие решения о замене принимаются не по каким-либо стандартам, а индивидуально в отношении каждого пациента. В настоящем анализе производится сравнение конверсий культуры в течение шести месяцев у пациентов, для лечения которых не использовались инъекционные препараты, и у пациентов, для лечения которых они использовались.

Методы

Обсервационное исследование endTB

Настоящее обсервационное исследование охватывает пациентов, чья схема лечения включает бедаквилин или деламаид, в рамках финансируемого ЮНИТЭЙД проекта endTB. Лечение пациентов осуществлялось в соответствии с национальными стандартами и стандартами ВОЗ при обычных программных условиях в 17 странах на четырех континентах (Гаити и Вьетнам присоединились позже, чем остальные страны, поэтому их данные не включены в настоящий промежуточный анализ). Стандартный протокол проведения исследования, определяющий порядок сбора данных, но не лечения, был одобрен комиссиями по этике/наблюдательными советами (КЭ/НС), которые контролируют проведение исследований тремя партнерами, входящими в объединение, а также КЭ/НС каждой страны, участвующей в проекте endTB.

Пациенты подлежат включению в обсервационную когорту endTB, если они получают бедаквилин или деламаид на одном из участков endTB во время проведения работ по проекту endTB на данном участке (Рисунок 1). Пациенты дали согласие на включение их клинических данных в анализ обсервационного исследования. Для небольшой подгруппы пациентов, которые начали и закончили лечение до того, как локально был утвержден исследовательский компонент проекта, получение согласия не требовалось комитетом по этике/научным советом, а данные были собраны для исследования ретроспективно. Обсервационное исследование endTB зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (клиническое исследование NCT02754765).

Рисунок 1. Страны, участвующие в проекте endTB и сроки их участия в проект

Страна	2015				2016				2017				2018			
	1-й ква ртал	2-й ква ртал	3-й ква ртал	4-й ква ртал	1-й ква ртал	2-й ква ртал	3-й ква ртал	4-й ква ртал	1-й ква ртал	2-й ква ртал	3-й ква ртал	4-й ква ртал	1-й ква ртал	2-й ква ртал	3-й ква ртал	4-й ква ртал
Армения																
Грузия																
Беларусь																
Лесото																
Кения																
Казахстан																
Перу																
Мьянма																
Бангладеш																
Пакистан																
Эфиопия																
КНДР																

Индонезия																	
Кыргызстан																	
ЮАР																	

Все данные были собраны в режиме реального времени с помощью стандартных форм для сбора данных согласно руководящим принципам для их заполнения, и затем были внесены в программное обеспечение EMR endTB (Bahmni v.2.2.0, построенное на платформе OpenMRS v.2.0.4). EMR обеспечивает инструменты для последующего отслеживания по каждому пациенту, программного мониторинга, а также экспорта анонимизируемых данных. Экспортированные данные отправляются от каждой страны на центральный уровень для очистки/проверки качества данных и слияния их для анализа.

Сбор всеобъемлющих данных включает в себя базовые характеристики пациента (возраст, пол, семейное положение), сопутствующие заболевания (ВИЧ, гепатит В и С, неинфекционные заболевания, такие как болезни почек, печени и сердца), история лечения туберкулеза и указания для лечения бедаквилином или деламамидом. Данные длительного наблюдения, собранные на протяжении всего участия в исследовании, включают: соблюдение схемы лечения и результаты биохимии, микробиологии, клинического обследования, ЭКГ и аудиометрического скрининга.

Данные по НЯ собираются для анализа на постоянной основе. Набор из девяти НЯ регистрируется независимо от их серьезности (Таблица 1). Другие клинически важные НЯ определяются как те, которые приводят к окончательному прекращению приема противотуберкулезного препарата или любые другие, представляющие клинический интерес, как определено лечащими врачами. Все записанные НЯ оцениваются лечащим врачом по шкале тяжести «Врачей без границ» (<http://endtb.org/resources/pharmacovigilance>), которая была специально разработана для оценки НЯ, зарегистрированных в рамках проектов по МЛУ-ТБ. Она в основном основана на стандартизированной и широко используемой таблице токсичности для инфекционных заболеваний, системе классификации отдела микробиологии и инфекционных заболеваний (DMID), дополненной выбором терминов из шкалы общих терминологических критериев для нежелательных событий Национального института исследования раковых заболеваний (CTCAE). О серьезных НЯ также сообщается в течение 24 часов в отдел фармаконадзора (ФН) «Врачей без границ» в Женеве, и такие записи хранятся в отдельной базе данных. Данные из базы данных ФН регулярно сверяются с EMR каждой страны. Для целей настоящего доклада в анализ безопасности было включено любое НЯ, зарегистрированное в endTB EMR или в базе данных ФН, которое удовлетворяет определению «клинически значимое».

Качество/очистка данных

Контроль качества и очистка данных осуществляются как на страновом, так и на центральном уровнях. Участки и партнеры консорциума ежемесячно отправляют экспорт наборов данных центральному менеджеру данных в Бостоне, где выполняются проверки качества данных. Отчет о качестве данных с перечнем конкретных запросов отправляется на каждый участок проекта для уточнения. При необходимости исправления документируются и вносятся в EMR.

Определения зависимых и независимых переменных

Базовый уровень относится к первой дате введения бедаквилина или деламаида в ходе проекта endTB.

Результат посева и мазка на базовом уровне определяется как результат посева (мазка) образца мокроты, взятого в течение 90 дней, предшествующих (и ближайших) к началу приема бедаквилина или деламаида. Если культуры (мазка) за 90 дней до начала приема нет, то учитываются результаты вплоть до 15 дней после начала приема бедаквилина и деламаида.

Конверсия культуры в течение шести месяцев определялась у пациентов с положительной базовой культурой мокроты как две последовательно отрицательные культуры, собранные с интервалом не менее 15 дней. Поскольку базовое состояние культуры определялось вплоть до 15 дней после даты начала приема деламаида или бедаквилина, конверсия могла произойти уже начиная с 16 дня после начала лечения. Пациенты наблюдались в течение 210 дней после начала приема бедаквилина или деламаида для регистрации второго последовательного отрицательного результата посева. Пациенты, у которых не забирали последующие культуры, а также те, которые умерли или стали недоступны для последующих анализов до наступления конверсии в течение первых 180 дней лечения, были учтены как не имеющие конверсии.

Дата конверсии культуры была определена в течение 180 дней после начала приема бедаквилина или деламаида в качестве даты первого из двух полученных отрицательных результатов культуры.

Профиль устойчивости на базовом уровне был выполнен в соответствии с местными стандартами и обычно включал анализы на устойчивость по крайней мере к изониазиду, рифампицину, инъекционным препаратам и фторхинолонам. Устойчивость при начале приема бедаквилина или деламаида определяется как любая документально подтвержденная устойчивость в образцах мокроты, собранных в любое время до начала введения бедаквилина или деламаида и вплоть до 15 дней после начала лечения. Анализы на устойчивость включали: фенотипический анализ на чувствительность к препаратам, анализ олигонуклеотидными зондами Hain (MTBDRplus и MTBDRsl) и Xpert. Устойчивость, выявленная в любом из этих анализов, достаточна для классификации штамма как устойчивого к испытываемому препарату; чувствительность может быть определена только в том случае, если результаты всех испытаний свидетельствовали о чувствительности. Картины устойчивости пациентов были классифицированы в следующие взаимоисключающие, исчерпывающие группы: РУ-/МЛУ-ТБ без устойчивости к инъекционным препаратам или фторхинолону, РУ-/МЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным препаратам, РУ-/МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолону и РУ-/МЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным препаратам и фторхинолону (ШЛУ-ТБ), или с отсутствующим результатом.

Вероятно эффективный препарат: препарат считался вероятно эффективным, если (1) все испытания на этот препарат, о которых было сообщено, подтвердили чувствительность, или (2) не сообщалось об устойчивости к препарату, и пациент ранее не получал этот препарат в течение одного месяца или более. В противном случае препарат не оценивался как вероятно эффективный.

НЯ клинической значимости: для всех НЯ, включенных в этот анализ, была определена степень тяжести для определения клинической значимости. Для большинства НЯ клинически значимой является степень, в которой шкала тяжести «Врачей без границ» рекомендует

замену препарата для лечения туберкулеза; если сообщенная степень соответствует или превышает порог для изменения лечения, событие считается клинически значимым. Для гипотиреоза и гипокалиемии/гипомагниемии клинически значимой была степень, требующая введения добавок.

Таблица 1. Определение степени НЯ клинической значимости*

Терминология НЯ	Пороговая оценка для клинически значимых НЯ и [†] комментарии	
	Оценка(-и)	Комментарий
Удлинение интервала QT	3 или 4	QTcF \geq 501 мсек, нет симптомов.
Периферическая невропатия	2, 3 или 4	Умеренный дискомфорт; балл чувствительности согласно шкале Британского общества изучения периферических нервов (BPNS) 4-6 или хуже.
Неврит зрительного нерва	1, 2, 3 или 4	Любой клинический диагноз, независимо от остроты зрения.
Миелосупрессия*	Анемия: 3, 4	Гемоглобин \leq 7.9 г/дл.
	Снижение числа тромбоцитов: 3, 4	Число тромбоцитов $<$ 50,000/мм ³ .
	Снижение числа лейкоцитов: 3, 4	Число лейкоцитов $<$ 2000/мм ³ .
	Снижение числа лимфоцитов: 3, 4	Число тромбоцитов $<$ 500/мм ³ .
	Низкое абсолютное число нейтрофилов: 2, 3, 4	Абсолютное число нейтрофилов $<$ 750/мм ³ .
Нарушение слуха	1, 2, 3 или 4	Смещение порога \geq 15-25 дБ на 2 или более проверяемых смежных частот.
Острая почечная недостаточность	2, 3 или 4	Креатинин сыворотки \geq 2-3 раза выше исходного уровня
Гипокалиемия/гипомагниемия	1, 2, 3 или 4	Калий сыворотки $<$ 3,4 ммоль/л или магний сыворотки: $<$ 1,4 ммоль/л.
Гепатотоксичность	3 или 4	АЛТ или АСТ $>$ 5 раз выше лимита нормы.
Гипотиреоз	2, 3 или 4	Есть симптомы; показано замещение гормона щитовидной железы.

[†] Шкала тяжести MSF и документы PV доступны на: <http://www.endtb.org/resources/pharmacovigilance>

*Также включает панцитопению, определяемую как любая комбинация специфических признаков миелосупрессии.

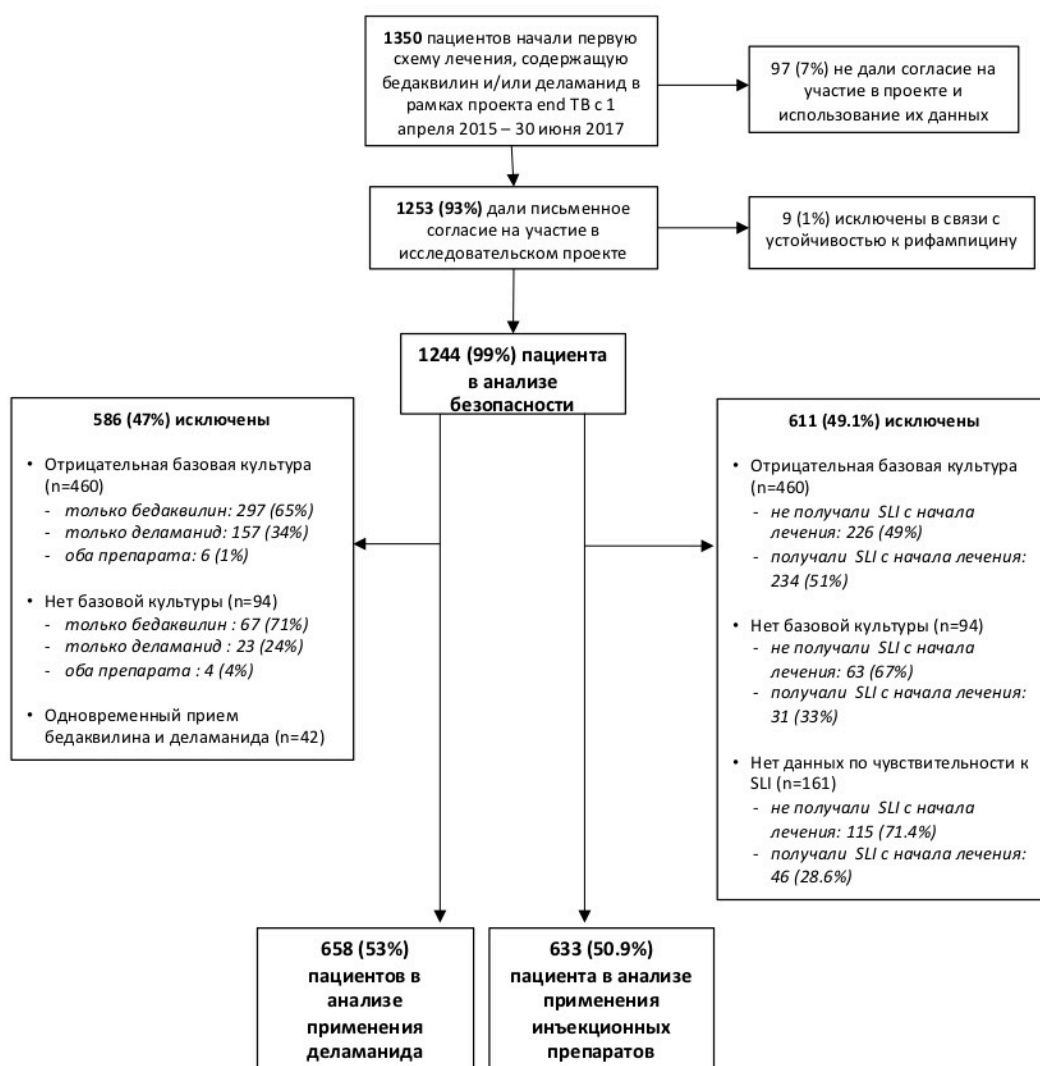
Включения и исключения для трех анализов

В первичную когорту исследования вошли 1244 пациента с туберкулезом, которые согласились

принять участие в обсервационном исследовании endTB и начали принимать бедаквилин или деламаанид или оба препарата в рамках схемы комбинированного лекарственного лечения между 1 апреля 2015 года и 30 июня 2017 года. Больные с рифампицин-чувствительными штаммами (n = 9) были исключены. Только первая регистрация лечения была рассмотрена для пациентов, у которых было более одной регистрации лечения в проекте endTB в течение периода исследования. В течение периода исследования восемь пациентов перешли на вторую схему лечения с endTB, включающую прием бедаквилина или деламаанида; эти вторые схемы были исключены из анализа.

В анализ безопасности была включена вся когорта первоначального исследования. Для анализа применения деламаанида мы исключили из первичной исследовательской когорты 586 (47%) пациентов, у которых не было положительной базовой культуры, и тех, кто перешел на базовую схему, включающую как прием бедаквилина, так и деламаанида. Для анализа применения инъекционных препаратов мы исключили из первичной исследовательской когорты 611 (49,1 %) пациентов, у которых не было положительной базовой культуры или отсутствовали данные о базовой лекарственной чувствительности к инъекционным препаратам. Подробная информация об исключениях приведена в Рисунок 2.

Рисунок 2. Включения и исключения для трех анализов



Анализ

Анализ проводился с помощью программного обеспечения Stata 15.1 (Stata Corporation, Колледж-Стейшн, штат Техас, США) и программного обеспечения SAS v. 9.4 (Кэри, штат Северная Каролина, США).

Анализ безопасности

Для каждого из выявленных НЯ с указанной степенью тяжести рассчитывалась частота возникновения у пациентов хотя бы с одним возникновением явления, медиану [межквартильный интервал, МКИ] времени до первого появления НЯ в месяцах и частоту возникновения НЯ/100 человеко-месяцев лечения и ее 95 % доверительный интервал. В случае, если один тип НЯ возникал более, чем один раз у одного пациента, было учтено только первое клинически значимое событие. Однако один пациент мог испытывать несколько различных НЯ, в этом случае был учтен первый случай каждого клинически значимого явления, независимо от того, когда оно произошло. Однако один пациент мог испытывать несколько различных НЯ, в этом случае был учтен первый случай каждого клинически значимого явления, независимо от того, когда оно произошло.

Чтобы рассчитать общую частоту возникновения НЯ, в период воздействия были включены дни с любым воздействием на туберкулез, начиная с первого дня приема нового лекарственного средства (деламанида, бедаквилина или обоих) до события или до тех пор, пока не были получены результаты лечения или дата исключения для тех, у кого явление не наблюдалось. Чтобы вычислить относительную частоту возникновения НЯ, был рассчитан период воздействия от даты начала приема исследуемых препаратов по базовой схеме до наступления первого события или до первого изменения лечения исследуемым препаратом, в зависимости от того, что наступало раньше. Для расчета конкретных случаев возникновения рассматривались только события, происходящие в этот период (+2 дня).

Анализ применения деламанида

Основная цель состояла в том, чтобы провести оценку конверсии мокроты в течение шести месяцев и в пределах 95% доверительных интервалов среди пациентов, которые начали прием деламанида на базовом уровне. Для учета кластеризации на уровне страны мы провели анализ логистической регрессии со смешанными эффектами с моделью без предикторов и случайной точкой пересечения для каждой страны и вычислили предсказанные вероятности и соответствующие 95% доверительные интервалы. В дополнение к общей доле пациентов, которые показали конверсию культуры, мы предоставляем оценки конверсии для следующих подгрупп: пациентов с ВИЧ и без него; пациентов с ШЛУ-ТБ или РУ-/МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолону на базовом уровне; и пациентов, получающих по меньшей мере пять вероятно эффективных лекарств в рамках своей базовой схемы лечения.

В качестве вторичной цели мы сравнили отношение шансов конверсии среди пациентов, которые начали лечение по схеме, содержащей деламанид, и тех, кто начал лечение по схеме, содержащей бедаквилин. Мы использовали модель логистической регрессии со смешанными эффектами со случайной точкой пересечения для каждой страны для учета кластеризации на уровне страны. Мы скорректировали биологически правдоподобные вмешивающиеся факторы (Таблица 5), которые были связаны как с приемом деламанида (по сравнению с бедаквилином), так и с шестимесячной конверсией культуры мокроты при значении $p < 0,20$. Только по двум ковариатам, которые были включены в окончательную многовариантную

модель, были недостающие данные: ВИЧ-статус и история лишения свободы. Мы решили использовать метод отсутствующего индикатора для учета отсутствующих данных по ковариатам по двум причинам. Во-первых, у <3 % пациентов не было данных о ВИЧ-статусе и поэтому остаточное вмешательство этой переменной, вероятно, должно быть минимальным. Во-вторых, данные по истории лишения свободы были собраны не на всех участках, и поэтому не могут считаться надежными для этих стран.

Схема, включающая прием противотуберкулезных препаратов, может измениться на протяжении всего курса лечения, и эти изменения могут произойти в результате конверсии культуры мокроты (или отсутствия таковой). Таким образом, для первичных и вторичных целей, мы провели анализы на чувствительность для учета пациентов, которые в течение первых 180 дней лечения либо перешли от деламанида к бедаквилину (или наоборот), либо другой препарат был добавлен к их схеме. Для пациентов, у которых произошли эти изменения, мы оценивали состояние конверсии на момент изменения.

Анализ применения инъекционных препаратов

Связь базовых характеристик с использованием инъекционных препаратов рассматривалась с помощью теста хи-квадрат. Связь возможных вмешивающихся факторов с конверсией культуры в течение шести месяцев была рассмотрена методом одномерной логистической регрессии со случайными эффектами для корректировки с учетом кластеризации на уровне стран. Любая переменная с доказательством связи ($p < 0,2$) с результатом была дополнительно изучена в многовариантной модели.

Мы сравнили отношение шансов конверсии культуры в течение шести месяцев среди пациентов, которые получали схему лечения, содержащую инъекционные препараты, с теми, которые получали безинъекционную схему лечения, стратифицированные по базовому уровню устойчивости к инъекционному препарату второго ряда (SLI). Мы использовали модель логистической регрессии со смешанными эффектами со случайной точкой пересечения для каждой страны для учета кластеризации на уровне страны. Мы скорректировали *априори* ковариаты, возраст и пол, а затем итерационно вводили биологически правдоподобные вмешивающиеся факторы (как показано в Таблица 8) для оценки связи как с получением инъекционных препаратов, так и с конверсией культуры в течение шести месяцев, что отражается в изменении отношения шансов на $\geq 10\%$. Каждый вмешивающийся фактор был аппроксимирован как непрерывная, а затем как категориальная переменная, по мере необходимости, чтобы установить, какой подход изменил отношение шансов от нескорректированных в большей степени, и тем самым позволил более эффективно учитывать его вмешивающиеся эффекты.

Результаты

Результаты анализа безопасности

В анализ безопасности была включена вся когорта первоначального исследования. Характеристики пациентов, разделенных на использующих бедаквилин или деламанид, указаны в Таблица 2.

Таблица 2. Характеристики 1244 пациентов с РУ-ТБ, начавших принимать бедаквилин или

деламанид с 1 апреля 2015 года – 30 июня 2017 года.

ХАРАКТЕРИСТИКА	Всего n (%) ^a	Принимающие только бедаквилин n (%) ^a	Принимающие только деламанид n (%) ^a	Бедаквилин и деламанид n (%) ^a
Демографические показатели	N=1244	N=848	N=354	N=42
Средний возраст в начале лечения (МКИ; диапазон)	35 (27- 46; 14- 82)	35 (27-45; 15 (71)	37 (29-48; 14- 82)	37 (29-45; 17-67)
Женский пол	415 (33,4)	298 (35,1)	107 (30,2)	10 (23,8)
Страна				
Армения	106 (8,5)	47 (5,5)	50 (14,1)	9 (21,4)
Бангладеш	113 (9,1)	77 (9,1)	33 (9,3)	3 (7,1)
Беларусь	51 (4,1)	30 (3,5)	19 (5,4)	2 (4,8)
Эфиопия	31 (2,5)	18 (2,1)	11 (3,1)	2 (4,8)
Грузия	290 (23,3)	213 (25,1)	77 (21,8)	0 (0)
Индонезия	7 (0,6)	7 (0,8)	0 (0)	0 (0)
Казахстан	275 (22,1)	177 (20,9)	75 (21,2)	23 (54,8)
Кения	5 (0,4)	2 (0,2)	3 (0,8)	0 (0)
Кыргызстан	6 (0,5)	6 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Лесото	96 (7,7)	46 (5,4)	49 (13,8)	1 (2,4)
Мьянма	20 (1,6)	13 (1,5)	7 (2,0)	0 (0)
Северная Корея	17 (1,4)	17 (2,0)	0 (0)	0 (0)
Пакистан	141 (11,3)	109 (12,8)	30 (8,5)	2 (4,8)
Перу	82 (6,6)	82 (9,7)	0 (0)	0 (0)
ЮАР	4 (0,3)	4 (0,5)	0 (0)	0 (0)
В браке или живет с партнером (N=1232)	690 (56,0)	473 (56,4)	193 (55,0)	24 (57,1)
История лишения свободы (в прошлом или в настоящее время) (N=1034) ^б	170 (16,4)	101 (15,0)	63 (19,7)	6 (15,0)
Сопутствующие заболевания				
Сахарный диабет (N=1187)	135 (11,4)	85 (10,5)	43 (12,8)	7 (17,7)
ВИЧ-инфекция (N=1223)	143 (11,7)	69 (8,3)	72 (20,4)	2 (4,8)
Гепатит В с положительной серологией (N=1227)	49 (4,0)	31 (3,7)	16 (4,6)	2 (4,8)
Гепатит С с положительной серологией (N=1231)	167 (13,6)	95 (11,3)	61 (17,4)	11 (26,2)
Минимум одно не указанное выше сопутствующее заболевание ^в	136 (10,9)	83 (9,8)	48 (13,6)	5 (11,9)
Связанное с туберкулезом				
Показание для назначения бедаквилина или деламанида (N=1241)				
Не могла быть разработана схема, состоящая из четырех препаратов второй линии, имеющих вероятную эффективность	1194 (96,2)	829 (98,0)	323 (91,5)	42 (100)
<i>Если да, то данная схема лечения не могла быть подобрана исключительно по причине токсичности</i>	210 (17,6)	94 (11,3)	115 (35,6)	1 (2,4)
Другой высокий риск неблагоприятного исхода	47 (3,8)	17 (2,0)	30 (8,5)	0 (0)
Предыдущее лечение ТБ (N=1063)				
Не было предыдущего лечения	148 (11,9)	90 (10,6)	57 (16,1)	1 (2,4)

Предыдущее лечение только препаратами первой линии	132 (10,6)	64 (7,5)	68 (19,2)	0 (0)
Предыдущее лечение препаратами второй линии	964 (77,5)	694 (81,8)	229 (64,7)	41 (97,6)
Внелегочный туберкулез	13 (1,0)	12 (1,4)	1 (0,3)	0 (0)
Рентгенологические данные				
Двустороннее заболевание (N=1111)	733 (66,0)	489 (64,9)	210 (66,5)	34 (82,9)
Кавернозный туберкулез (N=1061)	622 (58,6)	410 (57,1)	177 (58,6)	35 (85,4)
Бактериологически подтвержденный туберкулез	1237 (99,5)	843 (99,5)	352 (99,4)	42 (100)
Положительная базовая культура (N=1150) ^г	690 (60,0)	484 (62,0)	174 (52,6)	32 (84,2)
Положительный базовый мазок (N=1195) ^г	557 (46,6)	394 (48,6)	135 (39,4)	28 (68,3)
Профиль устойчивости				
РУ-/МЛУ-ТБ без устойчивости к любым инъекционным препаратам или фторхинолону	313 (25,2)	163 (19,2)	147 (41,5)	3 (7,1)
РУ-/МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому инъекционному препарату	161 (12,9)	100 (11,8)	60 (16,9)	1 (2,4)
РУ-/ МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому фторхинолону	316 (25,4)	255 (30,1)	58 (16,4)	3 (7,1)
ШЛУ-ТБ ^а	419 (33,7)	310 (36,6)	79 (22,3)	30 (71,4)
Нет результата для РУ-/МЛУ-ТБ	35 (2,8)	20 (2,4)	10 (2,8)	5 (11,9)
Индекс массы тела <18,5 (N=968)	283 (29,2)	188 (29,5)	80 (27,6)	15 (37,5)
Характеристика исходной схемы лечения				
Препараты, включенные в базовую схему лечения				
Моксифлоксацин или левофлоксацин	778 (62,5)	491 (57,9)	278 (78,5)	9 (21,4)
Амикацин	156 (12,5)	130 (15,3)	25 (7,1)	1 (2,4)
Канамицин	90 (7,2)	66 (7,8)	24 (6,8)	0 (0)
Капреомицин	397 (31,9)	295 (34,8)	96 (27,1)	6 (14,3)
Линезолид	1020 (82,0)	728 (85,8)	251 (70,9)	41 (97,6)
Клофазимин	839 (67,4)	601 (70,9)	200 (56,5)	38 (90,5)
Имипенем/циластатин или меропенем/циластатин	232 (18,6)	154 (18,2)	58 (16,4)	20 (47,6)
Протионамид/этионамид	446 (35,8)	292 (34,4)	153 (43,2)	1 (2,4)
Циклосерин	851 (68,4)	569 (67,1)	270 (76,3)	12 (28,6)
Парааминосалициловая кислота	462 (37,1)	340 (40,1)	116 (32,8)	6 (14,3)
Пиразинамид	690 (55,5)	486 (57,3)	191 (53,9)	13 (30,9)
Среднее число препаратов, включенных в базовую схему лечения (МКИ)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-6)	5 (5-6)
Среднее число препаратов с высокой вероятностью эффективности, включенных в базовую схему лечения (МКИ) ^е	4 (4-5)	4 (4-5)	5 (3-5)	4 (3-5)
<p>а. Если не указано иное.</p> <p>б. Данные этой переменной не собирались регулярно во всех странах.</p> <p>в. Иные сопутствующие заболевания, включая цирроз, хроническую почечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, рак, сердечно-сосудистые заболевания, судороги, депрессию или эпилептические припадки.</p> <p>г. На основе самых последних результатов в течение 90 дней, предшествующих началу применения бедаквила или деламанида. Если не было получено результата в течение 90 дней до начала</p>				

применения, принимаются во внимание результаты вплоть до 15 дней после начала применения бедаквилина или деламанида.

д. Устойчивость к любому фторхинолону или инъекционному препарату.

е. Может включать бедаквилин или деламанид.

Соотношение пациентов с как минимум одним случаем клинически значимого НЯ, время до события НЯ и заболеваемость указаны в Таблица 3. Наиболее часто встречались клинически значимая гипокалиемия/гипомагниемия, за ней следуют потеря слуха, периферическая невропатия, гепатотоксичность и миелосупрессия. Удлинение интервала QTcF не связано с серологическим статусом ВИЧ (ВИЧ-отрицательный: 30/1080 [2,8%]; ВИЧ-положительный: 4/143 [2,8%]; $p = 0,67$), а также не связано с использованием бедаквилина или деламанида (бедаквилин: 21/848 [2,5%]; деламанид: 12/354 [3,4%]; бедаквилин и деламанид: 1/42 [2,4%]; $p = 0,67$).

Таблица 3. Общая заболеваемость в отношении клинически значимых НЯ

Продолжительность НЯ	Пациенты с как минимум одним случаем НЯ определенной степени N (%)	Количество месяцев до первого случая НЯ определенной степени Среднее [МКИ]	Число первичных случаев НЯ определенной степени/100 человеко-месяцев (95% ДИ)
Удлинение интервала QTcF	34 (2,7)	2,0 [0,7-6,4]	0,18 (0,13-0,26)
Периферическая невропатия	107 (8,6)	4,1 [2,0-7,5]	0,60 (0,50-0,73)
Неврит зрительного нерва	30 (2,4)	7,2 [3,6-13-1]	0,16 (0,11-0,23)
Миелосупрессия	49 (3,9)	1,9 [0,6-4,9]	0,27 (0,20-0,35)
Потеря слуха	211 (17,0)	3,7 [2,0-6,9]	1,29 (1,13-1,47)
Острая почечная недостаточность	52 (4,2)	1,9 [0,9-5,2]	0,28 (0,22-0,37)
Гипокалиемия/гипомагниемия	327 (26,3)	3,0 [1,0-8,0]	2,15 (1,93-2,40)
Гепатотоксичность	71 (5,7)	2,1 [1,0-7,0]	0,38 (0,30-0,49)
Гипотериоз	59 (4,7)	4,0 [2,9-7,3]	0,32 (0,25-0,42)

Таблица 4 показывает относительный уровень возникновения НЯ или групп НЯ среди пациентов, принимающих определенные препараты, обычно вызывающие такие НЯ. Среди пациентов, получающих инъекционные препараты, число первичных случаев потери слуха составило 3,36 (95% ДИ: 2,83-4,00) случаев на 100 человеко-месяцев лечения с применением инъекционных препаратов. Кроме того, число первичных случаев потери слуха, острой почечной недостаточности и гипокалиемии/гипомагниемии составило 6,16/100 человеко-месяцев (95% ДИ 5,46-6,93). Среди тех, кто принимал линезолид на базовом уровне, уровень заболеваемости периферической невропатией, невритом зрительного нерва и миелосупрессией составил 0,94/100 человеко-месяцев (95% ДИ 0,78-1,13).

Таблица 4. Относительный уровень возникновения клинически значимых НЯ

Продолжительность НЯ	Пациенты с как минимум одним случаем НЯ определенной степени N (%)	Число первичных случаев НЯ определенной степени/100 человеко-месяцев (95% ДИ)
Все степени потери слуха <i>Среди принимающих инъекционные препараты</i>	128/643 (19,9)	3,36 (2,83-4,00)
Потеря слуха или острая почечная недостаточность или	229/643 (35,6)	6,16 (5,46-6,93) ^a

гипокалиемия/гипомагниемия <i>Среди принимающих инъекционные препараты</i>		
Периферическая невропатия или неврит зрительного нерва миелосупрессия <i>Среди принимающих линезолид</i>	112/1020 (11,0)	1.94 (0,78-1,13) ^б

а. Общее число случаев n=261; человеко-месяцев лечения инъекционными препаратами ЧМ=4235,93

б. Общее число случаев n=120; человеко-месяцев лечения линезолидом ЧМ=12715,5

Результаты анализа деламаида

Из 658 пациентов с положительной исходной культурой 174 (26%) начали схему лечения с применением деламаида и были включены в основной объективный анализ конверсии посева мокроты. Таблица 5 содержит характеристику таких пациентов. Семьдесят пять процентов пациентов, принимающих деламаид, проживают в четырех странах : Грузия (27%), Казахстан (20%), Армения (17%) и Лесото (11%). В целом у пациентов, принимающих деламаид, был высокий показатель сопутствующих заболеваний, включая ВИЧ (18%), диабет (18%) и гепатит С (21%). У большинства был двусторонний туберкулез и кавернозный туберкулез, выявленные при исходной рентгенограмме органов грудной клетки, и у одной трети пациентов был ШЛУ-ТБ.

Таблица 5. Характеристика пациентов, начавших схему лечения с применением деламаида с положительным посевом мокроты

ХАРАКТЕРИСТИКА	n (%) ^а
Демографические показатели	N=174
Средний возраст в начале лечения (МКИ; диапазон)	40 (30 - 52; 16 - 84)
Женский пол	42 (24,1)
Страна	
Армения	29 (16,7)
Бангладеш	11 (6,3)
Беларусь	13 (7,5)
Эфиопия	4 (2,3)
Грузия	47 (27,0)
Казахстан	34 (19,5)
Кения	1 (0,6)
Лесото	20 (11,5)
Мьянма	1 (0,6)
Пакистан	14 (8,0)
В браке или живет с партнером (N=173)	97 (56,1)
История лишения свободы (в прошлом или в настоящее время) (N=159) ^б	39 (24,5)
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет (N=164)	30 (18,3)
ВИЧ-инфекция (N=173)	32 (18,5)
Гепатит В с положительной серологией (N=173)	6 (3,5)
Гепатит С с положительной серологией (N=173)	37 (21,4)
Как минимум одно из иных сопутствующих заболеваний ^в	26 (14,9)
Связанное с туберкулезом	
Показания для бедаквилина или деламаида	
Не могла быть разработана схема, состоящая из четырех препаратов второй линии, имеющих вероятную эффективность	155 (89,6)
Если да, то данная схема не могла быть подобрана исключительно по причине	23 (14,8)

<i>токсичности (N=155)</i>	
Другой высокий риск неблагоприятного исхода	19 (10,9)
Предыдущее лечение ТБ	
Не было предыдущего лечения	25 (14,4)
Предыдущее лечение только препаратами первой линии	24 (13,8)
Предыдущее лечение препаратами второй линии	125 (71,8)
Внелегочный туберкулез	6 (3,4)
Рентгенологические данные	
Двусторонний туберкулез (N=158)	110 (69,6)
Кавернозный туберкулез (N=152)	101 (66,4)
Бактериологически подтвержденный туберкулез	174 (100)
Положительный базовый мазок ^Г	105 (60,3)
Профиль устойчивости	
РУ-/МЛУ-ТБ без устойчивости к любым инъекционным препаратам или фторхинолону	53 (30,5)
РУ-/МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому инъекционному препарату	24 (13,8)
РУ-/ МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому фторхинолону	38 (21,8)
ШЛУ-ТБ ^А	57 (32,8)
Нет результата для РУ-/МЛУ-ТБ	2 (1,1)
Индекс массы тела <18,5 (N=172)	67 (39,0)
Характеристика исходной схемы лечения	
Препараты, включенные в базовую схему лечения	
Моксифлоксацин или левофлоксацин	118 (67,8)
Амикацин	14 (8,0)
Канамицин	11 (6,3)
Капреомицин	49 (28,2)
Линезолид	132 (75,9)
Клофазимин	117 (67,2)
Имипенем/циластатин или меропенем/циластатин	48 (27,6)
Протионамид/этионамид	68 (39,1)
Циклосерин	125 (71,8)
Парааминосалициловая кислота	52 (29,9)
Среднее число препаратов, включенных в базовую схему лечения (МКИ; диапазон)	6 (5 – 6; 2 – 9)
Среднее число препаратов с высокой вероятностью эффективности, включенных в базовую схему лечения (МКИ; диапазон) ^Е	5 (4 – 5; 2 – 7)

а. Если не указано иное.

б. Данные этой переменной не собирались регулярно во всех странах.

в. Иные сопутствующие заболевания, включая цирроз, хроническую почечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, рак, сердечно-сосудистые заболевания, судороги, депрессию или эпилептические припадки.

г. На основе самых последних результатов в течение 90 дней, предшествующих началу применения бедаквилина или деламанида. Если не было получено результата в течение 90 дней до начала применения, принимаются во внимание результаты вплоть до 15 дней после начала применения бедаквилина или деламанида.

д. Устойчивость к любому фторхинолону или инъекционному препарату.

е. Может включать бедаквиллин или деламанид.

Основной объективный анализ. Конверсия посева мокроты в течение шести месяцев в целом и в подгруппах, как показано в Таблица 6. У десяти из 176 пациентов (6%) отсутствовало последующее наблюдение культуры, и, следовательно, предполагалось, что конверсии не было. С поправкой на кластеризацию на уровне страны вероятность конверсии для конкретного участка составила 0,82 [95% ДИ: 0,68 - 0,91]. Показатели конверсии были примерно одинаковыми у ВИЧ-отрицательных пациентов, пациентов с ШЛУ-ТБ, пациентов с ШЛУ-ТБ или РУ-/МЛУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам, а также пациентов, принимающих

пять препаратов с высокой вероятностью эффективности, но они были заметно ниже, чем у 32 пациентов с ВИЧ (0,63, 95% ДИ: 0,31-0,82). Из пациентов с ВИЧ, у которых не отмечалась конверсия мокроты в течение шести месяцев, 7 умерли в этот период. Смерть, как правило, наступала в течение первых нескольких месяцев лечения (медиана 61 день; диапазон от 8 до 101 дней). Одиннадцать из 174 (6%) пациентов, получавших деламаид, либо переключились на бедаквилин, либо бедаквилин был добавлен в их схему лечения в течение первых шести месяцев лечения. Из этих одиннадцати пациентов у семи уже отмечена конверсия культуры мокроты ко времени смены препарата, а из оставшихся четырех пациентов только у двух впоследствии была выявлена конверсия после указанных выше изменений в лечении. Поэтому результаты анализов на чувствительность, в которых мы учитывали статус конверсии ко времени изменения лечения, были похожи на первичные данные (прогнозируемая вероятность с поправкой на кластеризацию по участку: 0,80; 95% ДИ: 0,65-0,90).

Таблица 6. Конверсия культуры в рамках периода шести месяцев среди пациентов, получавших деламаид, в целом и в подгруппах

Популяция	Количество пациентов с конверсией	Необработанные соотношения, без поправки на кластеризацию по участку [ДИ 95%]	Прогнозируемые вероятности с поправкой на кластеризацию по участку [ДИ 95%]
Общее количество (N = 174)	138	0,79 [0,73 - 0,85]	0,82 [0,68 - 0,91]
ВИЧ-положительных пациентов (N = 32)	20	0,63 [0,46 - 0,79]	0,63 [0,31 - 0,82]
ВИЧ-отрицательных пациентов (N = 141)	117	0,83 [0,77 - 0,89]	0,83 [0,70 - 0,91]
ШЛУ-ТБ или РУ-/МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому фторхинолону (N = 95)	76	0,80 [0,72 - 0,88]	0,80 [0,67 - 0,88]
ШЛУ-ТБ (N = 57)	45	0,79 [0,68 - 0,90]	0,77 [0,50 - 0,92]
По меньшей мере пять препаратов с вероятной эффективностью (N = 89)	68	0,76 [0,68 - 0,85]	0,77 [0,64 - 0,86]

Вторичные объективные анализы. 658 пациентов, из них 174, получающих деламаид-содержащую базовую схему лечения, и 484, получающих бедаквилин-содержащую базовую схему лечения, были проанализированы для сравнения конверсии культуры мокроты за период шесть месяцев в этих двух группах (Таблица 7). В однофакторных анализах базовая схема лечения, содержащая деламаид, относительно базовой схемы лечения, содержащей бедаквилин, не была существенно связана с конверсией культуры мокроты за период шесть месяцев (ОШ: 0,72; 95% ДИ: 0,44 - 1.16). Результаты были схожими в конечной многовариантной модели, которая корректировалась с учетом ШЛУ-ТБ, данных по истории лишения свободы, ВИЧ-инфекции, включенного в базовую схему лечения линезолида, включенного в базовую схему лечения амикацина или канамицина, а также базовой схемы лечения, содержащей клофазимин (ОШ: 0,76 , 95% ДИ: 0,44-1,31). Двадцать семь из 658 больных (4%) были переведены на другой препарат, или к их схеме лечения добавили другой препарат. Из этих двадцати семи пациентов у 14 уже отмечена конверсия культуры мокроты ко времени смены препарата, а из оставшихся 13 пациентов у восьми впоследствии была выявлена конверсия после указанных выше изменений в лечении. Скорректированные результаты анализа на чувствительность, в которых мы рассмотрели состояние конверсии на момент изменения лечения, были похожи на первичные данные (0,77; 95% ДИ: 0.46 - 1.30).

Таблица 7. Отношение шансов конверсии в рамках периода шести месяцев при базовой схеме лечения, содержащей деламанид, по отношению к схеме лечения, содержащей бедаквилин

Анализ	Деламанид (N = 174) n пациентов с конверсией (%)	Бедаквилин (N = 484) n пациентов с конверсией (%)	Скорректировано с учетом кластеризации по участку (нет ковариат)	Скорректировано с учетом кластеризации по участку и ковариатам ^а
Основной анализ	138 (79)	418 (86)	0,72 [0,44, 1,16]	0,76 [0,44, 1,31]
Анализ на чувствительность ^б	136 (78)	412 (85)	0,74 [0,46, 1,18]	0,77 [0,46, 1,30]

а. Были включены следующие ковариаты на базовом уровне: ШЛУ-ТБ, история лишения свободы, ВИЧ-инфекция, включение в схему лечения линезолида, включение в схему лечения амикацина или канамицина, включение в схему лечения клофазимина.

б. В анализах на чувствительность учитывался статус культуры на тот момент, когда пациента переводили на другой «новый» противотуберкулезный препарат или добавляли другой «новый» препарат в схему лечения, если применимо.

Результаты анализа применения инъекционных препаратов

Из 633 пациентов, включенных в анализ применения инъекционных препаратов, 280 пациентов не получали инъекционные препараты второй линии (SLI) во время инициации лечения бедаквилином или деламанидом; из них 23 пациента (8,2%) впоследствии начали получать SLI во время проведения лечения. Среднее время для начала SLI в этой группе было 58 дней (МКИ 8-204).

Из 353 пациентов, которые получали SLI на момент начала лечения бедаквилином или деламанидом: 92 (26,1%) прервали SLI после двух месяцев лечения; 132 (37,4%) прервали SLI после трех месяцев лечения; 171 (48,4%) прервали SLI после четырех месяцев лечения; и 221 (62,6 %) прервали SLI после шести месяцев лечения. Среднее время для прерывания лечения SLI в этой группе составляло 124 дня (МКИ 59 - 237).

Характеристики пациентов, включенных в этот анализ, стратифицированные по использованию инъекционных препаратов и устойчивости к препаратам SLI на базовом уровне, показаны в Таблица 8. Следует учесть, что 81,9% (227/277) пациентов, у которых не была обнаружена устойчивость к препаратам SLI во время проведения анализа на чувствительность к препаратам на базовом уровне, ранее получали лечение препаратами второй линии. Из тех, у кого была обнаружена устойчивость к препаратам SLI на базовом уровне, 88,2% (314/356) получали ранее лечение препаратами второй линии.

Таблица 8. Характеристики пациентов, начавшим схему лечения, включающую бедаквилин или деламанид, с базовой положительной культурой и анализом на чувствительность к препаратам SLI

ХАРАКТЕРИСТИКА	Нет устойчивости как минимум к одному препарату SLI (N = 277)		Устойчивость как минимум к одному препарату SLI (N = 356)	
	Не получали препарат SLI	Получали препарат SLI	Не получали препарат SLI	Получали препарат

	в начале лечения (N = 66)	в начале лечения (N = 211)	в начале лечения (N = 214)	SLI в начале лечения (N = 142)
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a
Демографические показатели				
Средний возраст в начале лечения (МКИ; диапазон)	36 (28-51; 15 – 82)	35 (26-47, 15 - 71)	38 (29 - 47, 17 - 70)	34 (28 – 45; 16-68)
Женский пол	19 (28,8)	66 (31,3)	99 (31,7)	67 (30,7)
Страна				
Армения	4 (6,1)	25 (11,9)	31 (14,5)	8 (5,6)
Бангладеш	22 (33,3)	12 (5,7)	4 (1,9)	5 (3,5)
Беларусь	0 (0)	2 (1,0)	28 (13,1)	7 (4,9)
Эфиопия	2 (3,0)	6 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Грузия	9 (13,6)	55 (26,1)	51 (23,8)	45 (31,7)
Индонезия	1 (1,5)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)
Казахстан	5 (7,6)	25 (11,9)	69 (32,2)	32 (22,5)
Кения	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1,4)
Кыргызстан	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1,4)
Лесото	12 (18,2)	9 (4,3)	5 (2,3)	2 (1,4)
Мьянма	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,7)
Северная Корея	0 (0)	4 (1,9)	1 (0,5)	7 (4,9)
Пакистан	10 (15,2)	64 (30,3)	10 (4,7)	9 (6,3)
Перу	0 (0)	7 (3,3)	13 (6,1)	22 (15,5)
ЮАР	1 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
В браке или живет с партнером (нет устойчивости к препарату SLI: N = 273; устойчивость к препарату SLI: N = 356)	39 (60,0)	114 (54,8)	110 (51,4)	58,5
История лишения свободы (в прошлом или в настоящее время) (нет устойчивости к препарату SLI: N = 191; устойчивость к препарату SLI: N = 319) ⁶	5 (10,0)	30 (21,3)	48 (24,5)	25 (20,3)
Сопутствующие заболевания				
Сахарный диабет (нет устойчивости к препарату SLI: N = 264, устойчивость к препарату SLI: N = 342)	12 (20,0)	25 (12,3)	26 (12,5)	8 (6,0)
ВИЧ-инфекция (нет устойчивости к препарату SLI: N = 273; устойчивость к препарату SLI: N = 346)	10 (15,2)	14 (6,8)	15 (7,0)	9 (6,8)
Гепатит В с положительной серологией (нет устойчивости к препарату SLI : N = 273; устойчивость к препарату SLI: N = 353)	2 (3,1)	4 (1,9)	9 (4,2)	2 (1,4)
Гепатит С с положительной серологией (нет устойчивости к препарату SLI: N = 274; устойчивость к препарату SLI: N = 355)	4 (6,3)	28 (13,3)	46 (21,5)	25 (17,7)
Как минимум одно из иных сопутствующих заболеваний ⁸	5 (7,6)	22 (10,4)	33 (15,4)	13 (9,2)
Связанное с туберкулезом				
Основное показание для назначения бедаквилина или деламаида				
Не могла быть разработана схема, состоящая из четырех препаратов второй линии, имеющих вероятную эффективность	62 (93,9)	203 (96,2)	214 (100)	141 (99,3)
<i>Если да, то эта схема не могла быть разработана исключительно в связи с токсичностью (нет устойчивости к</i>	23 (62,2)	14 (37,8)	4 (66,7)	2 (33,3)

препарату SLI: N = 37; устойчивость к препарату SLI: N = 6)				
Другой высокий риск неблагоприятного исхода	4 (6,1)	8 (3,8)	0 (0)	1 (0,7)
Предыдущее лечение ТБ				
Не было предыдущего лечения	9 (13,6)	19 (9,0)	11 (5,1)	19 (13,4)
Предыдущее лечение только препаратами первой линии	9 (13,6)	13 (6,2)	6 (2,8)	6 (4,2)
Предыдущее лечение препаратами второй линии	48 (72,7)	179 (84,8)	197 (92,1)	117 (82,4)
Внелегочный туберкулез	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,7)
Рентгенологические данные				
Двусторонний туберкулез (нет устойчивости к препарату SLI : N = 253; устойчивость к препарату SLI: N = 328)	37 (61,7)	133 (68,9)	157 (78,1)	77 (60,6)
Кавернозный туберкулез (нет устойчивости к препарату SLI : N = 421; устойчивость к препарату SLI : N = 315)	32 (57,1)	113 (61,1)	147 (76,2)	(63,1)
Бактериологически подтвержденный туберкулез	66 (100)	211 (100)	214 (100)	142 (100)
Положительный результат мазка на базовом уровне (нет устойчивости к препарату SLI : N = 273; устойчивость к препарату SLI : N = 352) ^г	32 (48,5)	146 (69,2)	145 (69,1)	102 (71,8)
Профиль устойчивости				
РУ-/МЛУ-ТБ без устойчивости к любым инъекционным препаратам или фторхинолонам	31 (47,0)	40 (19,0)	0 (0)	0 (0)
РУ-/МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому инъекционному препарату	0 (0)	0 (0)	42 (19,6)	27 (19,0)
РУ-/ МЛУ-ТБ с устойчивостью к любому фторхинолону	33 (50,0)	164 (77,7)	0 (0)	0 (0)
ШЛУ-ТБ ^а	0 (0)	0 (0)	170 (79,4)	115 (81,0)
Нет результата для РУ-/МЛУ-ТБ	2 (3,0)	7 (3,3)	2 (0,9)	0 (0)
Индекс массы тела < 18,5 (нет устойчивости к препарату SLI: N = 276; устойчивость к препарату SLI: N = 353)	28 (42,4)	97 (46,2)	77 (36,2)	49 (35,0)
Характеристики базовых схем лечения				
Препараты, включенные в базовую схему лечения				
Только бедаквилин	65 (48,5)	262 (74,4)	(63,1)	122 (85,9)
Только деламаид	67 (50,0)	85 (24,2)	54 (25,2)	18 (12,7)
Бедаквилин и деламаид	2 (1,5)	5 (1,4)	25 (11,7)	2 (1,4)
Моксифлоксацин или левофлоксацин	110 (82,1)	221 (62,8)	108 (50,5)	61 (43,0)
Линезолид	46 (69,7)	181 (85,8)	202 (94,4)	134 (94,4)
Клофазимин	36 (54,6)	128 (60,7)	193 (90,2)	121 (85,2)
Имипенем/циластатин или меропенем/циластатин	8 (12,1)	18 (8,5)	121 (56,5)	30 (21,1)
Протионамид/этионамид	91 (67,9)	134 (38,1)	25 (11,7)	28 (19,7)
Циклосерин	53 (80,3)	158 (74,4)	105 (49,1)	58,5
Пара-аминосалициловая кислота (ПАСК)	39 (29,1)	132 (37,5)	80 (37,4)	53 (37,3)
Медиана числа препаратов, включенных в базовую схему лечения (МКИ; диапазон)	6 (5 - 6; 2 - 8)	6 (6 - 7; 4 - 9)	5 (5 - 6; 2 - 9)	6 (6 - 7; 3-10)
Медиана числа препаратов, включенных в базовую схему лечения, имеющих вероятную эффективность (МКИ; диапазон) ^е	4 (3 - 5; 2 - 7)	5 (4 - 6; 2 - 8)	4 (3 - 5; 1 - 7)	4 (4 - 5; 1 - 8)

- а. Если не указано иное
- б. Данные этой переменной не собирались регулярно во всех странах.
- в. Другие сопутствующие заболевания включают цирроз, хроническую почечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, рак, сердечные заболевания, эпилепсию, депрессию или эпилептические судороги.
- г. На основе самых последних результатов в течение 90 дней, предшествующих началу применения бедаквилина или деламанида. Если не было получено результата в течение 90 дней до начала применения, принимаются во внимание результаты вплоть до 15 дней после начала применения бедаквилина или деламанида.
- д. Устойчивость к любому фторхинолону и любому инъекционному препарату.
- е. Может включать бедаквилин или деламанид.

В целом у 83,9% (531/633) всех культур, полученных у пациентов, отмечена конверсия за период шесть месяцев. У 88% (244/277) пациентов, не имеющих устойчивости к препаратам SLI, была культура с отмеченной конверсией за период шесть месяцев, и у 80,6% (287/356) пациентов, имеющих устойчивость по меньшей мере к одному препарату SLI, была культура с отмеченной конверсией за период шесть месяцев. Таблица 9 показывает процент пациентов, имеющих культуру с конверсией за период шесть месяцев, стратифицированных по устойчивости к препарату SLI на базовом уровне, с 95% доверительными интервалами, скорректированными с учетом кластеризации на уровне страны.

Таблица 9. Процент пациентов, у которых была культура с конверсией за период шесть месяцев, стратифицированных по устойчивости к препаратам SLI на базовом уровне

	Нет устойчивости как минимум к одному препарату SLI (N = 277)		Устойчивость как минимум к одному препарату SLI (N = 356)	
	n/N	Процент (95% ДИ) *	n/N	Процент (95% ДИ) *
Не применяли препараты SLI	54/66	81,8% (48,3 - 95,6)	170/214	79,4% (65,4 - 88,8)
Применяли препараты SLI	190/211	90,1% (82,8 - 94,5)	117/142	82,4% (70,7 - 90,1)

Среди пациентов, не имеющих устойчивость по меньшей мере к одному препарату SLI, пациенты, получающие вначале SLI с бедаквилином или деламанидом, имели 2,8-кратное увеличение шансов конверсии культуры по сравнению с теми пациентами, которые получали схему лечения без инъекций (95 % ДИ: 1,13 - 7,01), согласно нескорректированному анализу. После корректировки с учетом возраста, пола, профиля устойчивости на базовом уровне, использования бедаквилина, деламанида и комбинированного применения бедаквилина или деламанида в исходной схеме лечения, степень положительной связи уменьшилась до отношения шансов 2,31 (95% ДИ: 0,85 - 6,27) с 95% доверительным интервалом, включающим отношение шансов 1,0. У пациентов, имеющих устойчивость по меньшей мере к одному препарату SLI, не было обнаружено никакой связи между получением инъекционной формы препарата и вероятностью конверсии культуры за период шесть месяцев как в нескорректированном, так и скорректированном анализе.

Таблица 10. Положительная связь между получением препарата SLI в момент начала лечения бедаквилином или деламанидом и конверсией культуры в течение шести месяцев у пациентов, стратифицированных по лекарственной чувствительности к препарату SLI на базовом уровне

Нет устойчивости как минимум к одному препарату SLI (N = 277)		Устойчивость как минимум к одному препарату SLI (N = 356)	
Нескорректированное отношение шансов ^а	Скорректированное отношение шансов ^б	Нескорректированное отношение шансов ^а	Скорректированное отношение шансов ^б

ОШ	95% ДИ	р-значение	ОШ	95% ДИ	р-значение	ОШ	95% ДИ	р-значение	ОШ	95% ДИ	р-значение
2,82	1,13-7,01	0,026	2,31	0,85-6,27	0,11	1,10	0,61-1,98	0,75	0,98	0,53 - 1,8	0,94

- а. скорректировано с поправкой на кластеризацию по участку
- б. скорректировано с поправкой на возраст, пол, профиль устойчивости на базовом уровне, использование бедаквилина, деламанида, комбинированное использование бедаквилина и деламанида и кластеризацию по участку
- с. скорректировано с поправкой на возраст, пол, по крайней мере пять эффективных лекарств в схеме лечения, предыдущее лечение туберкулеза и кластеризацию по участку

Обсуждение

Анализ безопасности

В этом анализе пациентов в обсервационном исследовании endTB клинически значимое удлинение интервала QTcF не было широко распространенным. Известно, что удлинение интервала QT связано с новыми противотуберкулезными препаратами бедаквилином и деламанидом и является важной причиной беспокойства во всем мире; ВОЗ рекомендует регулярный мониторинг ЭКГ для большинства пациентов в когорте исследования endTB. Однако клинически значимое удлинение интервала QTcF отмечалось гораздо реже, чем другие нежелательные явления (НЯ), связанные с обычными противотуберкулезными препаратами второй линии, например, инъекционными. Всего у 2,7% пациентов отмечено QTcF > 500 мс (класс 3 или 4). Удлинение интервала QTcF не было связано ни с ВИЧ-серостатусом, ни с использованием деламанида или бедаквилина.

Эти результаты согласуются с неопубликованными данными, полученными в Фазе III исследования деламанида, которые также выявили низкую распространенность удлинения интервала QT. Можно было ожидать, что распространенность удлинения интервала QT будет выше в обсервационной когорте исследования endTB, потому что в целом клиническое состояние пациентов было неудовлетворительным, и почти все принимали несколько препаратов с известной способностью удлинять интервал QT, например клофазимин и фторхинолоны. Интервал QT не так интенсивно отслеживали, как в клинических исследованиях, причем контроль осуществляли не кардиологи, однако ЭКГ обследование проводили как минимум ежемесячно в большинстве стран в течение всей продолжительности лечения бедаквилином или деламанидом. Врачи и медсестры, ответственные за измерение интервалов QT, прошли специальную практическую подготовку в своих странах.

Продолжительность QTcF > 500 мс признана клинически значимым симптомом, но лишь очень небольшая часть этих пациентов будет испытывать серьезные нарушения сердечного ритма, например, полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». У большинства из этих пациентов можно безопасно контролировать интервал QT, если приостановить прием одного или нескольких продлевающих интервал препаратов. В последующих анализах важно определить, у скольких из этих пациентов отмечена непереносимость бедаквилина или деламанида.

НЯ, возможно вызванные инъекционными препаратами, были чрезвычайно распространены в когорте endTB. По оценкам, 35,6% пациентов, получавших инъекционную терапию, испытывали по крайней мере одно проявление токсичности в связи с инъекциями (нарушение слуха, острая почечная недостаточность или гипокалиемия/гипомагниемия), с предполагаемой частотой 6,16 на 100 человеко-месяцев получения инъекционных препаратов. Это гораздо больше, чем частота удлинения интервала QTcF, составляющая 0,18 на 100

человеко-месяцев лечения. Нарушение слуха довольно часто встречалось в когорте endTB, что является особенно тревожным в связи с необратимым характером этого явления.

Инъекционные препараты являются единственными противотуберкулезными препаратами, которые, как известно, вызывают нарушение слуха, и несут ответственность за новое или ухудшающееся нарушение слуха у 19,9% пациентов, получавших инъекционную терапию. В большинстве центров исследования endTB с помощью определенной формы аудиометрии проводят ежемесячный скрининг пациентов для выявления потери или ухудшения слуха. Аудиометрию при помощи портативного оборудования врачи и медсестры могут выполнять в учреждениях с ограниченными ресурсами; результаты не настолько точны, как при выполнении оценки отоларингологом, но позволяют с большей вероятностью выявить нарушения слуха на высоких частотах, чем жалобы пациентов или впечатления клинического специалиста. Если инъекционная терапия не приостанавливается, то за нарушением слуха на высоких частотах почти всегда следует нарушение слуха на низких частотах и клинически очевидная потеря слуха. Результаты проспективных исследований из южного региона Африки демонстрируют еще более высокие показатели нарушений слуха, чем у пациентов в исследовании endTB; этот регион, возможно, недостаточно представлен в когорте endTB.⁶

Другими важными проявлениями токсичности, часто связанными с инъекционной терапией и часто отмечаемыми в этой когорте, являются гипокалиемия/гипомагниемия и острая почечная недостаточность. В отличие от нарушения слуха, для развития гипокалиемии/гипомагниемии и острой почечной недостаточности существуют и другие причины, а это означает, что приведенные здесь показатели частоты распространения этих НЯ следует рассматривать с позиций преувеличения токсичности, вызванной инъекционными препаратами. Тем не менее, это важные проявления токсичности, которые очень усложняют лечение МЛУ-ТБ и являются более распространенными, чем удлинение интервала QT.

НЯ, связанные с применением линезолида, а именно: периферическая нейропатия, миелосупрессия и неврит зрительного нерва, также отмечались в когорте endTB.

Периферическая нейропатия и миелосупрессия могут быть вызваны другими препаратами или факторами, но неврит зрительного нерва почти наверняка является результатом применения линезолида в когорте пациентов endTB. Показатели периферической нейропатии вследствие применения линезолида на самом деле были ниже в когорте endTB по сравнению с теми данными, которые указаны в предыдущих клинических исследованиях.⁷ Миелосупрессия, вызванная применением линезолида, обычно обратима, но ее трудно обнаружить в лечебных учреждениях с ограниченными ресурсами. Неврит зрительного нерва вследствие применения линезолида не был распространенным НЯ в когорте endTB, но его клинические последствия нельзя недооценивать, поскольку он может привести к постоянной потере зрения, если вовремя не прекратить лечение линезолидом. В целом высокий уровень распространения ассоциированных с линезолидом НЯ подчеркивает важность тщательного мониторинга при использовании этого важного препарата.

Распространенность клинически значимой гепатотоксичности была также высока, но это может быть связано с неожиданно высоким уровнем сопутствующих инфекций гепатита В и

⁶ Модонго К., Собота Р.С., Кесеногиле Б., Нкуб Р., Сируго Г. и соавт. (Modongo C, Sobota RS, Kesenoigile B, Ncube R, Sirugo G, et al.) Успешные схемы лечения МЛУ-ТБ, включающие амикацин, связаны с высокой частотой случаев нарушения слуха (Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss). *BMC Infect Dis* 2014; 14: 542.

⁷ Ли М., Ли Дж., Керролл М. Уи., Чой Х., Мин С. и соавт. (Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S et al.) Линезолид для лечения хронического туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant). *N Engl J Med* 2012; 367(16): 1508-18.

С. Почти любой препарат может вызвать гепатотоксичность, вызванную лекарственными средствами; например, пиразинамид, использовали 55,5% пациентов в этой когорте. Однако еще одним возможным фактором для гепатотоксичности был высокий уровень заболеваемости гепатитами В и С. Положительный результат на антитела к вирусу гепатита С обнаружен у 13,6% пациентов; в целом, у 17,0% были антитела к гепатиту В, С или к обоим вирусам. Активный хронический гепатит В или С может приводить к повышению уровня ферментов печени, но также может быть фактором риска развития гепатотоксичности, вызванной лекарственными средствами. Последующий анализ результатов этой когорты должен включать количественную оценку этих факторов риска, связанных с пациентами.

Анализ применения деламаида

В когорте endTB у 79% пациентов, получавших деламаид в виде составной части многокомпонентной лекарственной схемы, была отмечена конверсия культуры мокроты в рамках периода продолжительностью шесть месяцев. Этот показатель конверсии культуры не только согласуется с результатами третьей фазы исследования, но и с результатами других наблюдательных когорт (Таблица 11). Следует отметить, что популяция была неоднородной, пациенты получали лечение в 10 странах. Значительный процент когорты endTB имел сопутствующие заболевания или социальные факторы риска для наличия ухудшений ответов на лечение.

Таблица 11. Конверсия культуры в endTB и других когортах

Когорта	Количество пациентов	Конверсия культуры
Третья фаза исследования деламаида (неопубликовано)	226	88%
Промежуточный анализ endTB	174	79%
Применение из соображений гуманности ⁸	78	80%
MSF («Врачи без границ») ⁹	53	68%
Южная Корея ¹⁰	32	94%

Конверсия культуры за период шесть месяцев со схемой лечения, содержащей деламаид, отмечалась также на хорошем уровне в подгруппах с высокой устойчивостью к препаратам. Например, конверсия культуры за период шесть месяцев отмечена у 80% (95% ДИ: 72 - 88%) пациентов с фторхинолон-устойчивыми штаммами; показатели почти точно такие, как и для всей когорты. Деламаид применяли как составную часть схемы комбинированного лекарственного лечения, что создавало трудности для определения относительной роли других препаратов, например, линезолида, клофазимина и имипенема/циластатина. Однако в

⁸ Хафкин Дж., Хиттел Н., Мартин А, Гупта Р. (Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R.) Предварительные результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ деламаидом при его использовании из соображений гуманности (Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use). *Eur Respir J* 2017; 50(1).

⁹ Хевисон К., Ферлаццо Г., Авалиани З., Хайрапетян А., Джонхир С., соавт. (Hewison C, Ferlazzo G, Avaliani Z, Hayrapetyan A, Jonckheere S, et al.) Результаты ответа на терапию деламаидом у пациентов с ШЛУ-ТБ за 6-месячный период (Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients). *Emerg Infect Dis* 2017; 23(10).

¹⁰ Мок Дж., Канг Х., Хванг С.Х., Канг Б., соавт. (Mok J, Kang H, Hwang SH, Park JS, Kang B, et al.) Промежуточные результаты лечения деламаидом пациентов с ШЛУ-ТБ в Южной Корее (Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea). *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(2): 503-508.

целом результаты позволяют предполагать, что деламамид может играть роль в достижении лучшего ответа на лечение у пациентов с МЛУ-ТБ.

Данные второстепенного анализа не выявили статистически значимую разницу в конверсии культуры между теми, кто получал схемы лечения, содержащие деламамид и бедаквилин, за период шесть месяцев. Однако приблизительный эффект постоянно был меньше одного. С учетом вмешивающихся факторов приблизительный эффект всегда был равен нулю, тем самым повышая вероятность наличия остаточных, неизмеренных вмешивающихся факторов. У пациентов, получавших деламамид, часто были сопутствующие заболевания или медицинские противопоказания к бедаквилину. Определение относительной эффективности деламаида и бедаквилина, по-видимому, выходит за рамки обсервационного исследования endTB ; результаты текущих клинических исследований (включая клинические испытания endTB) имеют больше возможностей предоставить полезные данные такого рода.

Анализ лечения инъекционными препаратами

В когорте endTB пациенты с чувствительными к инъекционным препаратам штаммами имели более высокие показатели конверсии культуры за шесть месяцев, если они получали инъекционные препараты по сравнению с теми, кто не получал инъекционные препараты. Напротив, у пациентов с устойчивыми к инъекционным препаратам штаммами не было никакого дополнительного положительного эффекта применения инъекционных препаратов. В настоящее время существует большой интерес к относительной эффективности лечения в рамках класса инъекционных препаратов (канамицин, амикацин и капреомицин). Планируется проведение анализа результатов endTB при помощи стратификации данных по конкретному аминокликозиду/ полипептиду. Однако существует ряд ограничений, которые должны быть рассмотрены перед тем, как прийти к окончательным выводам. Это весьма избирательная когорта пациентов — более 80% из них получали предварительного лечение для МЛУ-ТБ. Кроме того, при учете вмешивающихся факторов приблизительный эффект был равен нулю, повышая вероятность остаточного вмешательства неизмеренных или комплексных вмешивающихся факторов.

Заключение

В целом у нас нет доказательств наличия какой-либо серьезной проблемы, связанной с безопасностью применения деламаида либо бедаквилина. Оба препарата вызывают удлинение интервала QT, но в рамках когорты endTB существенное с медицинской точки зрения удлинение интервала QT наблюдалось нечасто. Все случаи смерти и других серьезных НЯ были рассмотрены отделом по фармакологическому надзору организации «Врачи без границ», который до настоящего времени не выявил никаких неожиданных факторов риска. Хотя в ходе лечения МЛУ-ТБ целесообразно проводить ЭКГ, следует направлять больше ресурсов и энергии на выявление более частых и опасных НЯ, связанных с применением других препаратов.

Данные исследования endTB подтверждают результаты предыдущих исследований, которые демонстрируют эффективность применения деламаида для лечения МЛУ-ТБ. Уровень конверсии культуры в рамках периода шести месяцев у пациентов, чья схема лечения включает деламамид, довольно высокий в данной когорте пациентов с выраженным хроническим и крайне устойчивым МЛУ-ТБ. У деламаида также очень мало побочных эффектов, и он хорошо переносится; это эффективный и безопасный препарат, который необходимо учитывать при составлении схемы лечения пациентов с МЛУ-ТБ.

При принятии решения о замене инъекционных препаратов у отдельных пациентов, в каждом конкретном случае врачи и пациенты должны учитывать все преимущества и риски. Результаты исследования согласуются с данными о преимуществах лечения инъекционными препаратами (по данным о конверсии культуры в течение шести месяцев) пациентов со штаммами, которые не являются устойчивыми к инъекционным препаратам. Также результаты исследования четко демонстрируют, что токсические реакции при лечении инъекционными препаратами и линезолидом возникают чаще, чем при приеме любого из новых противотуберкулезных препаратов - бедаквилина или деламанида.

В целом данные об эффективности и безопасности, представленные в настоящем отчете, подтверждают преимущество бедаквилина и деламанида перед другими препаратами для лечения МЛУ-ТБ. Эффективность деламанида при лечении МЛУ-ТБ подтверждается высоким уровнем конверсии культуры в рамках периода шести месяцев. Деламанид и бедаквилин представляются более безопасными, чем обычно используемые лекарства, например, инъекционные препараты или линезолид. Эти данные указывают на то, что бедаквилин и деламанид, скорее всего, будут играть значительную роль в повышении эффективности лечения МЛУ-ТБ.