

Научно-практическая конференция «Новые возможности химиотерапии в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя»

Деламанид в режимах лечения МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ ТБ

Вице-президент РОФ, главный внештатный фтизиатр СЗФО,
член европейского Комитета Зеленый Свет ВОЗ
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО СГМУ
проф., чл.-корр. РАН - Андрей Олегович Марьяндышев
Новосибирск, 24 июня 2022

Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».

АО «Р-Фарм» не рекомендует применять препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению. В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминаемые в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.

Настоящим лектор подтверждает, что он оказывает услуги в области научной и образовательной деятельности (включая, среди прочего, подготовку обзоров научной литературы, обучающих и информационных материалов, участие в клинических исследованиях и экспертных советах и пр.) АО «Р-Фарм».

Определения лекарственной устойчивости МБТ

- Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам;
- Пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону;
- Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – это устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и, по крайней мере, к линезолиду или бедаквилину;

Публикации: Деламамид в лечении туберкулеза легких в Российской Федерации

1. [Emerg Infect Dis.](#) 2017 Oct;23(10). doi: 10.3201/eid2310.170834. Epub 2017 Oct 17.
Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. [Maryandyshv A](#), [Pontali E](#), [Tiberi S](#), [Akkerman O](#), [Ganatra S](#), [Sadutshang TD](#), [Alffenaar JW](#), [Amale R](#), [Mullerpattan J](#), [Topgyal S](#), [Udwadia ZF](#), [Centis R](#), [D'Ambrosio L](#), [Sotgiu G](#), [Migliori GB](#).
2. Туберкулез и болезни легких. 2019;97 (12): 62-63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-62-63> **Опыт применения деламамид в Чеченской республике.** Лорсанов С.М., Хайдарханова З.Б., Хункарсултанов С.Б.
3. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(11):67-68. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68> **Результаты применения деламамид в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации.** Марьяндышев А. О., Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Гайда А. И., Привольнев В. В.
4. 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) in Paris, France in April 2020 https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/Abstractbook2020_05.05.2020_Part3.pdf
Delamanid in MDR/XDR pulmonary tuberculosis in Russia: first experience Maryandyshv A., Lorsanov S., Khaidarova Z., Perkhin D., Sveshnikova O., Gaida A. , Khimova E., Privolnev V.
5. 52nd WORLD CONFERENCE ON LUNG HEALTH **Safety of prolonged delamanid-bedaquiline-containing regimen or pre-XDR-TB therapy in Arkhangelsk region, Russia in 2019-2021** V. Privolnev, E. Khimova , A. Maryandyshv, D. Perkhin, O. Sveshnikova, S. Makhmaeva, V. Verkhovaia, P. Eliseev, E. Nikishova, M. Samsonov
6. 32th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) in Lisbon, Portugal 23-26 April 2022 <https://www.eccmid.org/abstracts/> **Delamanid-Bedaquiline 12-month regime of treatment for patients pre-XDR TB 2019-2021: preliminary results and shifts to 9 months of treatment** Elena S. Khimova, Dmitry V. Perchin, Oxana M. Sveshnikova, Svetlana V. Makhmaeva, Viktoria N. Verhovaya, Platon I. Eliseev, Mikhail Y. Samsonov, Vladislav V. Privolnev, Andrey O. Mariandyshv



Volume 23, Number 10—October 2017

Dispatch

Bedaquiline and Delamanid Combination Treatment of 5 Patients with Pulmonary Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

Andrey Maryandyshev¹, Emanuele Pontali¹, Simon Tiberi¹, Onno Akkerman¹, Shashank Ganatra¹, Tsetan Dorji Sadutshang¹, Jan-Willem Alffenaar¹, Rohit Amale, Jai Mullerpattan, Sonam Topgyal, Zarir Farokh Udwadia, Rosella Centis¹, Lia D'Ambrosio¹, Giovanni Sotgiu¹, and Giovanni Battista Migliori✉

On This Page

[The Study](#)

Опыт применения Деламамиды в Архангельской области

- Начало включения новых и перепрофилированных ПТП с 2015г
- Опубликован начальный опыт применения на когорте пациентов ШЛУ-ТБ (n=21), среди которых в схему лечения Деламамид включен у 5 пациентов

Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2018. - Т. 96, № 7. - С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГРАЖДАНСКОМ ОБЩЕСТВЕ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

А. И. ГАЙДА¹, О. М. СВЕШНИКОВА², В. Н. ВЕРХОВАЯ², С. В. МАХМАЕВА², Е. И. НИКИШОВА¹, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ¹

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, Россия

²ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, Россия

Цель: оценка результатов лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области.

Проанализированы все случаи ШЛУ-ТБ, зарегистрированные на территории Архангельской области в гражданском обществе с ноября 2006 г. по декабрь 2016 г., и оценены результаты лечения 21 больного, где в схему лечения включены новые противотуберкулезные препараты (бедаквилин, деламамид, линезолид, клоfazимин, имипенем в комбинации с амоксициклавом). У 16 больных схема лечения состояла из 4 новых противотуберкулезных препаратов. В схему лечения по IV категории 2 пациентам добавлены два препарата – бедаквилин, линезолид и бедаквилин, клоfazимин и 3 больным – один бедаквилин.

С ноября 2006 г. по декабрь 2017 г. в Архангельской области зарегистрировано 175 больных ШЛУ-ТБ. Эффективный курс химиотерапии с новыми лекарственными препаратами составил 57%, а смертность – 4,7%. На прием новых лекарственных средств наблюдались в большинстве случаев побочные реакции слабой и умеренной степени тяжести.

Необходимо продолжать изучение новых противотуберкулезных препаратов для разработки наиболее эффективного режима терапии для больных с ШЛУ-ТБ.

Ключевые слова: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, лечение, новые препараты

Для цитирования: Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2018. - Т. 96, № 7. - С. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10

TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH EXTENSIVE DRUG RESISTANCE USING NEW ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN THE CIVILIAN COMMUNITY OF ARKHANGELSK REGION

A. I. GAYDA¹, O. M. SVESHNIKOVA², V. N. VERKHOVAYA², S. V. MAKHMAEVA², E. I. NIKISHOVA¹, A. O. MARYANDYSHEV¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЛАМАНИДА В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ 2015 -2017 ГОДЫ



Лорсанов С.М. Опыт применения деламанида в Чеченской Республике.
Туберкулёз и болезни лёгких. Том 97, № 12, 2019. Стр. 62-63.

Туберкулёз и болезни лёгких, Том 97, № 12, 2019

разование, отсутствие работы, прием инъекционных наркотиков статистически значимых достоверных отличий в группах не имели, что, возможно, связано с их высоким распространением в обеих группах. Среди пациентов с летальным исходом достоверно чаще встречались случаи, когда флюорографиче-

ское обследование не выполнялось более трех лет ($\chi^2 = 13,93; p = 0,0002$).

Водюшкіна Елизавета Сергеевна
(Elizaveta S. Vdouchkina)
E-mail: vdouchkina@rambler.ru



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-62-63

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛАМАНИДА В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Лорсанов С. М., Хайдарханова Э. Б., Хункарсултанов С. Б.

ГБУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» г. Грозный, Чеченская Республика

THE EXPERIENCE OF USING DELAMANID IN THE CHECHEN REPUBLIC

Lorsanov S. M., Khaydarkhanova Z. B., Khunkarsultanov S. B.

Republican TB Dispensary, Grozny, the Chechen Republic, Russia

Цель исследования: проанализировать опыт применения деламанида в Чеченской Республике.

Материалы и методы. С сентября 2015 г. по август 2017 г. в Чеченской Республике у 43 больных туберкулезом в схему противотуберкулезной терапии включался деламанид. Мужчин было 32 (74,4%), женщин – 11 (25,6%), возраст от 16 до 67 лет, средний возраст мужчин – $47,8 \pm 14,4$, женщин – $42,2 \pm 15,4$ года.

Эти пациенты оказались в программе по лечению туберкулеза в результате: неудачи предыдущего курса противотуберкулезной терапии – 37 (86%) пациентов, впервые выявленного туберкулеза легких – 4 (9,3%), рецидива заболевания – 2 (4,7%) пациента. У 38 (88,4%) пациентов были деструкции в легочной ткани. У 4 (9,3%) пациентов было сочетание с ВИЧ-инфекцией, у 5 (11,6%) – с гепатитом В, у 12 (27,9%) – с гепатитом С, у 4 (9,3%) – с гепатитами В и С, у 1 (2,3%) – с сочетанием ВИЧ-инфекции и с гепатитов В и С.

Все пациенты были бактериовыведителями, у 33 (76,7%) *M. tuberculosis* обнаруживались бактериологически. У всех определена лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ).

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ выявлена у 11 (25,6%) пациентов, преШЛУ МБТ (широкая лекарственная устойчивость) с резистентностью к инъекционным препаратам – у 11 (25,6%) пациентов, преШЛУ МБТ с резистентностью к фторхинолонам – у 2 (4,7%), ШЛУ МБТ – у 18 (41,8%) пациентов.

Результаты. Конверсия мокроты через 6 мес. от начала приема деламанида достигнута у 18 (41,8%) пациентов. В общем на конверсию мокроты ушло от 32 до 241 дня, медиана составила 68 дней. Пациенты получали при этом деламанид 171,5 дня

(медиана), компания-производитель рекомендует терапию длительностью 6 мес.

Прием деламанида пациентами завершился в 2017 г. Исходы терапии проанализированы по состоянию на июль 2019 г. От разных причин, включая туберкулез и ВИЧ-инфекцию, умерло 13 (30,2%) пациентов, продолжают лечение 10 (23,2%), полностью излечены 14 (32,6%), потеряны для наблюдения 6 (13,9%).

Лечение деламанидом оказалось безопасным, не зарегистрировано нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата или изменения режима лечения. Несмотря на то что исходно у 14 (32,5%) пациентов выявлено на ЭКГ удлинение интервала QTc, только у 1 пациента на протяжении лечения обнаружено удлинение QTc более 500 мс, это не стало причиной отмены деламанида. Отсутствие клинических данных за кардиотоксичность тем более интересно, что 19 (44,2%) пациентов получали деламанид вместе с беквакином с известной кардиотоксичностью. Среди прочих нежелательных явлений по одному случаю регистрировались: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), тромбоцитопения и анемия, периферическая невралгия, дерматит, рвота, боли в сердце, кардиомиопатия, экстрасистолия, снижение слуха, отеки нижних конечностей, которые не стали причиной исключения деламанида из схемы терапии. Нежелательные явления купировались самостоятельно или симптоматической терапией, при этом 41 из 43 пациентов длительно получали еще и линезолид и клофазимин.

Заключение. Опыт применения деламанида для лечения туберкулеза легких с МЛУ МБТ у взрослых показал хорошую его переносимость и безопасность. Отсутствовали нежелательные явления, приведшие к клинически значимому ухудшению со-

Результаты лечения 11 МЛУ/32ШЛУ ТБ

- 14 излечены (32,6%)
- 10 продолжали лечение (23,2%)
- 13 умерли (30,2%) от разных причин
- 6 потеряны для наблюдения (13,9%)

Протокол операционного исследования 03.2018г.

- **Оценка эффективности и безопасности лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ ТБ) и пре-широкой лекарственной устойчивостью (преШЛУ ТБ) с использованием в режиме лечения комбинации новых лекарственных препаратов - бедаквилина, деламаманида, линезолида и клоfazимина**

Цель исследования

Изучить **эффективность и безопасность** применения **деламаида** в **укороченном** режиме лечения с **новыми** противотуберкулезными препаратами у пациентов с **множественным и прешироким** лекарственно-устойчивым туберкулезом легких в Архангельской области

Регистрация пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ и включение пациентов

Год	МЛУ-ТБ (всего)	Пре-ШЛУ (уст inj)	Пре-ШЛУ (уст Fq)	ШЛУ-ТБ
2018	53	11	2	9
2019	52	21	1	8
2020	26	11	1	7
Всего включено на лечение деламанидом (N=32)	2	2	4	24

Начало лечения деламанидом с 01 января 2019г

В исследуемую когорту лечения деламанидом включены **все** пациенты с ШЛУ-ТБ,
все пациенты Пре-ШЛУ-устойчивостью к Fq

4 пациента с сохраненной чувствительностью к Fq

Включение пациентов на лечение новыми ПТП

Деламанид использовался в комбинированном лечении туберкулеза легких **по разрешению Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Препарат назначался **по жизненным показаниям** пациентам на основании решения Центральной врачебной комиссии противотуберкулезного диспансера до регистрации препарата в Российской Федерации

Гуманитарную поставку препарата осуществляет некоммерческая организация «Врачи без границ»

На данный научный проект получено **одобрение этического комитета** ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет" протокол № 02/03-18 от 28.03.2018

Все пациенты до начала лечения подписали **информированное добровольное согласие** на включение в схему новых противотуберкулезных препаратов

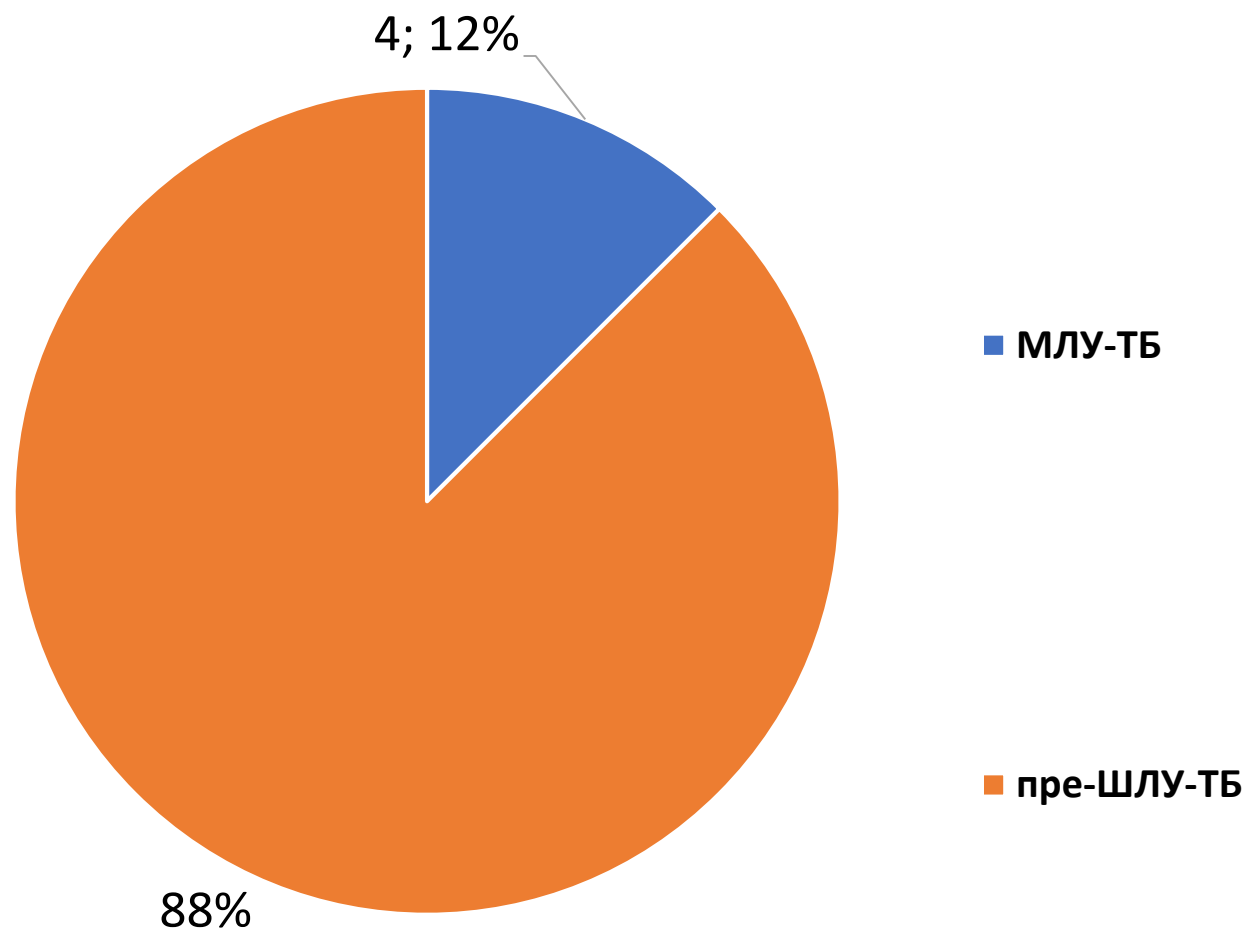
Режим лечения

- Укороченный **12-месячный** режим лечения сформирован из 4-5 пероральных препаратов в зависимости от ТЛЧ – **Бедаквлин, Линезолид (группа А), Клофазимин (группа В), Деламамид (группа С) – пре-ШЛУ 28 больных**
- **Левифлоксацин, Бедаквлин, Линезолид, Клофазимин, Деламамид - МЛУ-ТБ 4 больных**
- Дополнительно включен Imp/Amx-Clv у 10 пациентов (28%) по тяжести состояния
- Прием противотуберкулезных препаратов, как на стационарном, так и на амбулаторном этапах проводился строго под контролем медицинского персонала с регистрацией в "Медицинской карте лечения больного туберкулезом" № 01-ТБ/у

Демографическая и клиническая характеристика пациентов

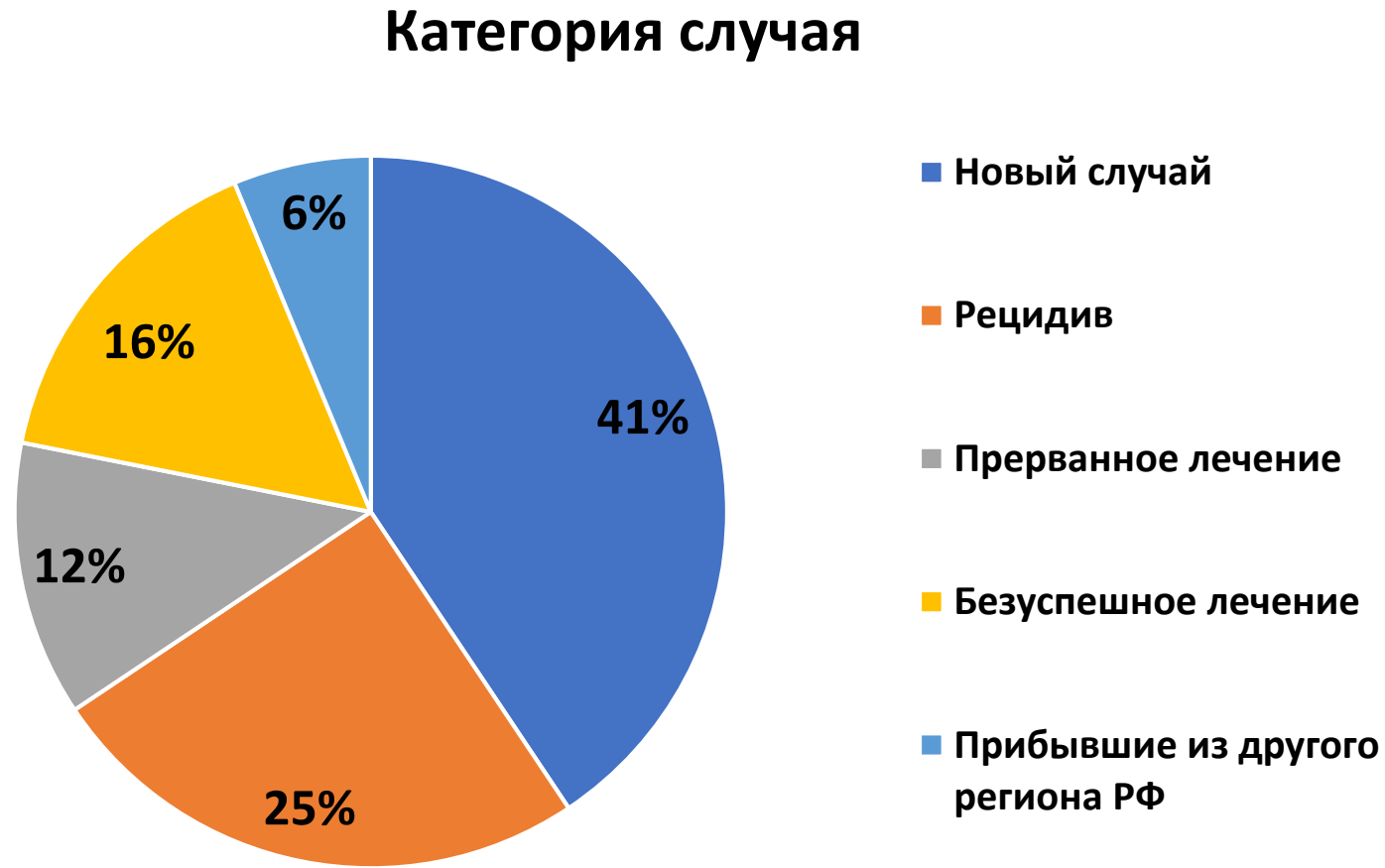
Параметр	Значение
Возраст, медиана (Q1; Q3)	39 (24; 72)
Пол:	Мужской 25 (78%) Женский 7 (22%)
Коинфекция: ВИЧ-статус:	Положительный 6 (19%) Отрицательный 26 (81%)
Вирусный гепатит С	Положительный 5 (16%) Отрицательный 27 (84%)
Бактериовыделение методом прямой микроскопии мазка мокроты	21 (68%)

Распределение пациентов по ТЛЧ (с учетом новых определений)



- С 1 января 2019 г - 32 **пациента** начали получать лечение Деламаанидом
- Культуральное (Bactec MGIT) и молекулярно-генетическое (GeneXpert, Hain) **подтверждение диагноза имели (31 пациент) 96%**

Распределение пациентов по категории случая (N=32)



Результаты лечения когорты пациентов МЛУ/ШЛУ-ТБ с включением Деламаманида

	Количество пациентов
Начали лечение с деламаманидом в составе комбинированного режима химиотерапии (2019-2022)	32
Из них:	
Прерванное лечение	4 (12%)
Неэффективное лечение	2 (6%)
Смерть от других причин (на фоне химиотерапии)	5 (15%)
Смерть от туберкулеза	0
Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологически/клинико-рентгенологически	20 (62,5%)
Продолжают лечение	1

Причины смерти на фоне химиотерапии

- 5 смертей
 - желудочно-кишечное кровотечение на фоне цирроза печени
 - Новая коронавирусная инфекция
 - ВИЧ
 - Рак пищевода
 - Алкогольная кардиомиопатия

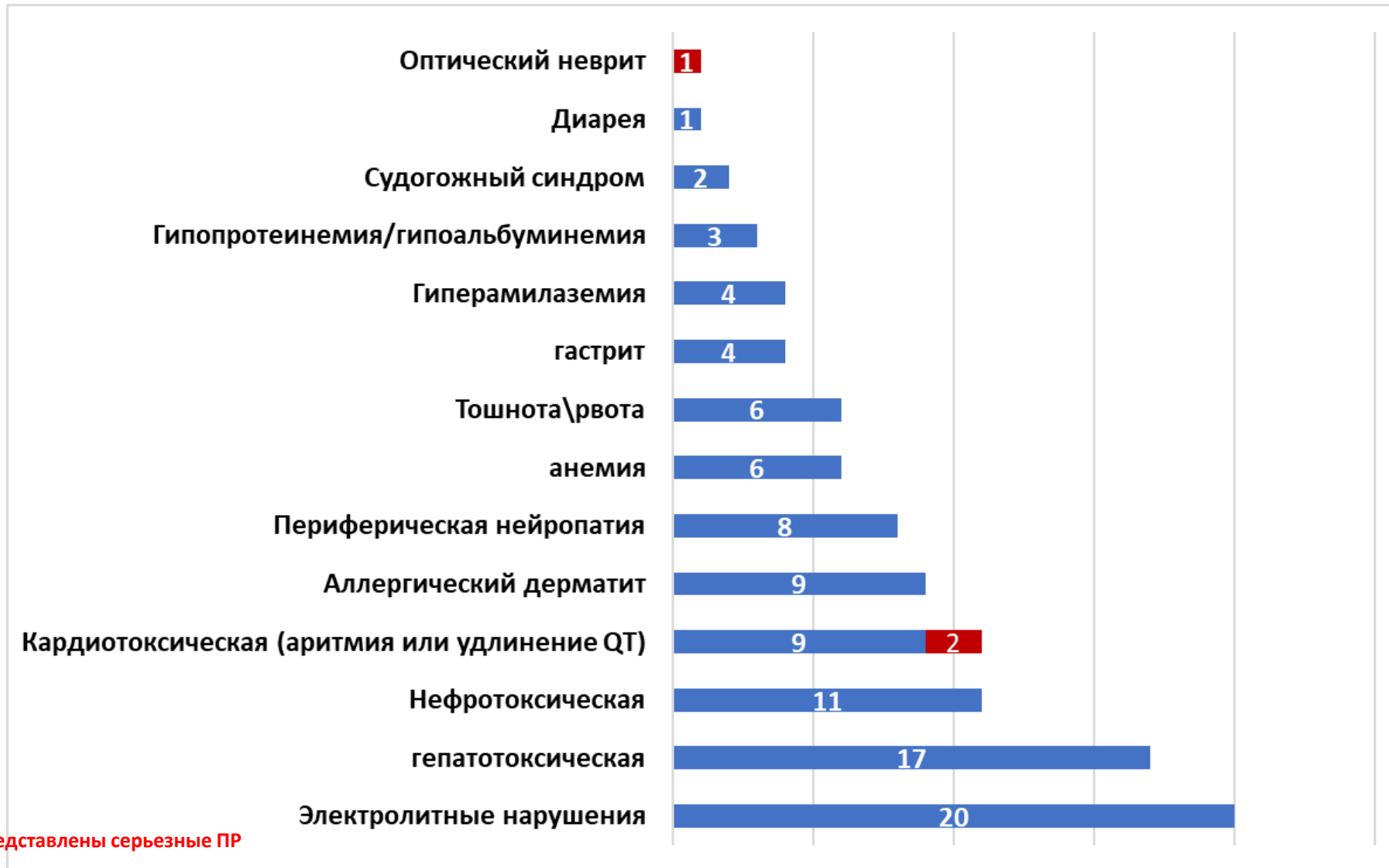
Мониторинг клинических проявлений побочных реакций

- осуществляется ежедневно, а лабораторный и инструментальный контроль проводится ежемесячно в течение всего периода лечения согласно разработанным протоколам
- При оценке безопасности на фоне комбинированной терапии у 25 пациентов (81%) возникло хотя бы одно нежелательное явление
- Всего зарегистрировано 106 нежелательных явлений

Профиль безопасности деламанид-содержащего режима лечения

- Большая доля нежелательных явлений в данной когорте проявлялась в виде
- электролитного дисбаланса калия, магния, кальция сыворотки крови (18,9%)
- токсического гепатита (16%)
- удлинения скорректированного интервала QTcF и нарушения ритма сердца у (10,4%)

Зарегистрированные побочные реакции на фоне терапии, включающей деламаанид



Красным цветом представлены серьезные ПР

Регистрация серьезных нежелательных явлений

- Два серьезных кардиотоксических нежелательных явления зарегистрированы на фоне терапии, которые были купированы у одной пациентки путем отмены клофаземина, у другого пациента на фоне консервативной терапии
- Один случай комбинированного офтальмотоксического эффекта у пациента с ВИЧ-ТБ (невропатия зрительного нерва не связана с приемом деламанида)

Лечение ШЛУ-ТБ

- Данных по лечению ШЛУ ТБ не опубликовано в стране
- **Деламанид** - главный препарат для выбора режима терапии данной категории больных!



Лечение МЛУ-ТБ

**международный
опыт**

Исследование второй фазы

Изучение эффективности Деламаида было проведено в крупном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 2 у пациентов с легочным МЛУ ТБ. В исследовании участвовали 481 пациент с МЛУ-ТБ из 17 центров в 9 странах (исследование 204)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ОСНОВАН В 1812

7 ИЮНЯ 2012 Г.

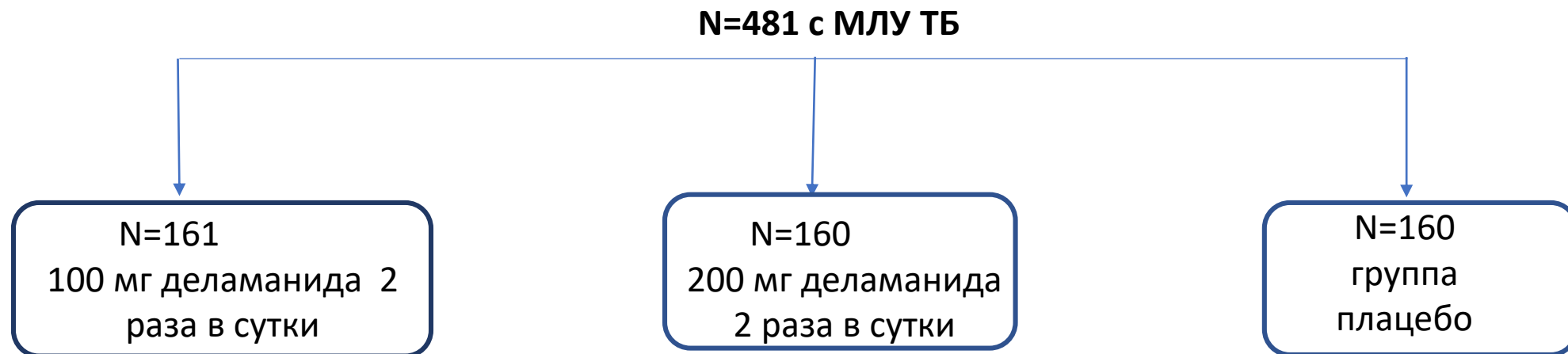
VOL. 366 NO. 23

Деламаид при легочном туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью

Maria Tarcela Gler, M.D., Vija Skripconoka, M.D., Epifanio Sanchez-Garavito, M.D., Heping Xiao, M.D., Jose L. Cabrera-Rivero, M.D., Dante E. Vargas-Vasquez, M.D., Mengqiu Gao, M.D., Rh.D., Mohamed Awad, M.B., B.Ch., M.D., Seung-Kyu Park, M.D., Ph.D., Tae Sun Shim, M.D., Ph.D., Gee Young Suh, M.D., Manfred Danilovits, M.D., Hideo Ogata, M.D., Anu Kurve, M.D., Joon Chang, M.D., Ph.D., Katsuhiko Suzuki, M.D., Thelma Tupasi, M.D., Won-Jung Koh, M.D., Barbara Seaworth, M.D., Lawrence J. Geiter, Ph.D. и Charles D. Wells, M.D.

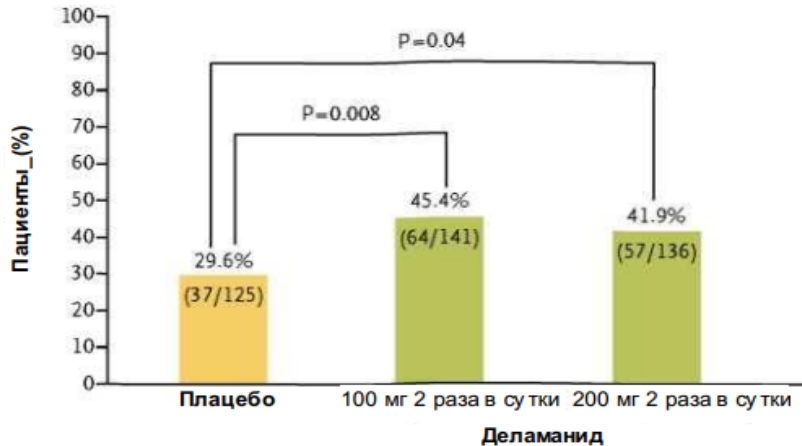
Дизайн исследования - международное, двойное слепое, стратифицированное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 17 центрах девяти стран: Филиппин, Перу, Латвии, Эстонии, Китая, Японии, Южной Кореи, Египта и США.

Цель исследования - оценить безопасность, эффективность и фармакокинетику двух доз деламаида (100 мг два раза в сутки или 200 мг два раза в сутки) в комбинации с основной схемой терапии на протяжении 2 месяцев, в сравнении с плацебо в комбинации с основной схемой терапии на протяжении 2 месяцев.



Конверсия посева мокроты

А Система для выращивания микобактерий в индикаторных пробирках



В Плотные среды

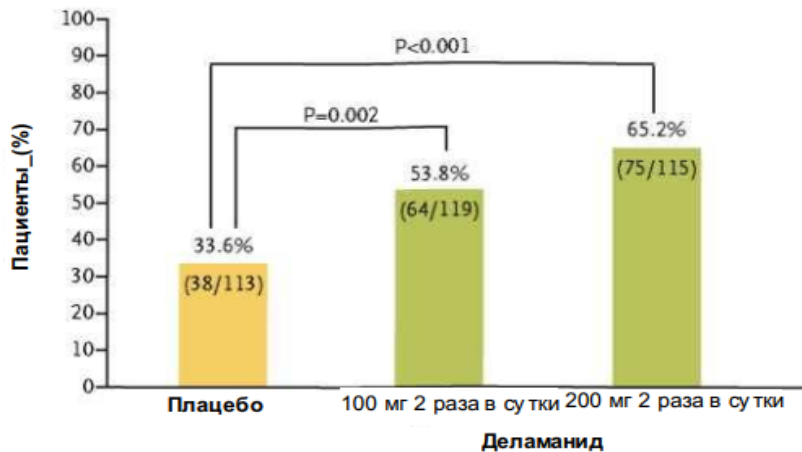


Рисунок 2. Доля пациентов с конверсией посева мокроты к дню 57.

- Из 402 пациентов доля тех, у кого произошла конверсия посева мокроты при использовании MGIT через 2 месяца, в группе деламаида в дозе 100 мг два раза в сутки составляла **45,4%**, по сравнению с **29,6%** в группе плацебо (рис. 2А)
- Доля пациентов с конверсией посева мокроты в группе 200 мг была сходной (**41,9%**) и статистически значимо превышала таковую в группе плацебо ($P = 0,04$)
- Результаты вторичного анализа конверсии посева мокроты, которые оценивались с использованием плотных сред (рис. 2В) соответствовали результатам первичного анализа

Выводы

- у **45,4%** пациентов, получавших деламаманид в дозе 100 мг два раза в сутки в комбинации с основной схемой терапии, отмечалась конверсия посева мокроты через 2 месяца, по сравнению с **29,6%** получавших плацебо в комбинации с основной схемой терапии, это являлось статистически значимым увеличением (53%; 95% ДИ, 11–112)
- Деламаманид в любой из доз не обладал дозолимитирующей токсичностью, однако у пациентов, получавших деламаманид в комбинации с основной схемой терапии, отмечалось больше эпизодов удлинения интервала QT при плановых ЭКГ по сравнению с теми, кто получал плацебо в комбинации с основной схемой терапии. **Ни один из этих эпизодов не сопровождался клиническими проявлениями, такими как обмороки или аритмии**

ARTICLES | VOLUME 7, ISSUE 3, P249-259, MARCH 01, 2019

Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial

Florian von Groote-Bidlingmaier, MD [†] • Ramonde Patientia, MBChB [†] • Epifanio Sanchez, MD • Vincent Balanag Jr, MD • Eduardo Ticona, MD • Patricia Segura, MD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: January 07, 2019 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30426-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30426-0) • 

Международное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 в параллельных группах для оценки превосходства проводилось в 17 центрах семи стран (Эстония, Латвия, Литва, Молдова, Перу, Филиппины и Южная Африка). В центрах Южной Африки проводилось субисследование пациентов с ВИЧ-инфекцией и МЛУ ТБ.

Критерии включения: Из 714 МЛУ ТБ больных 511 были включены в исследование)

- пациенты в возрасте 18–69 лет с диагнозом легочный МЛУ ТБ
- по крайней мере один образец мокроты, давший при посеве положительный результат на *M. tuberculosis* с установленной устойчивостью к изониазиду и рифампицину
- Для пациентов, включенных в субисследование ВИЧ-инфекции (только Южная Африка) пациенты с количеством CD4+ лимфоцитов, составляющим как минимум 50 клеток/мм³ и 200 или менее клеток/мм³ должны были получать приемлемую схему антиретровирусной терапии в течение по крайней мере 3 месяцев перед рандомизацией и иметь неопределяемую вирусную нагрузку

Результаты

Нет статистических различий
медианы времени до конверсии
мокроты в группах сравнения:
51 день в группе деламаида и
57 дней в группе плацебо

- По крайней мере, одна побочная реакция была зарегистрирована у 98% (n=501) из 511 пациентов
- Общая частота побочных реакций в группах деламаида и плацебо не различалась;
- одновременный прием с моксифлоксацином, низкий уровень альбумина не приводили к клинически значимой пролонгации интервала QTcF по сравнению с группой плацебо

Долгосрочные результаты также не выявили статистических различий между группами в частоте конверсии культуры через 18 мес. (79,6% и 82,2% соответственно) и в частоте регистрации успешного лечения через 30 мес. (77,1% и 77,6% соответственно)

Устойчивость деламанида

У 4 (0,8%) из 511 пациентов развилась устойчивость к деламаниду

На основании результатов исследования чувствительности возбудителя, был сделан вывод, что их оптимизированные основные схемы лечения недостаточно эффективны.

Репринт
15 июля 2020 г.
Том 71
Номер 2
с. 415–418



Clinical Infectious Diseases

**Конверсия посева мокроты у больных
туберкулезом с множественной лекарственной
устойчивостью через 6 месяцев терапии,
содержащей деламаид**

Culture Conversion at 6 Months in Patients Receiving
Delamanid-containing Regimens for the Treatment
of Multidrug-resistant Tuberculosis

Kwonjune J. Seung, Palwasha Khan, Molly F. Franke, Saman Ahmed,
Stalbek Aiylichiev, Manzur Alam, Fauziah Asnely Putri, Mathieu Bastard,
Wisny Docteur, Gary Gottlieb, Catherine Hewison, Shirajul Islam,
Naira Khachatryan, Tinatin Kotrikadze, Uzma Khan, Andargachew Kumsa,
Leonid Lecca, Yoseph Melaku Tassew, Nara Melikyan, Ye Yint Naing,
Lawrence Oyewusi, Michael Rich, Stephen Wanjala, Askar Yedilbayev,
Helena Huerga и Carole D. Mitnick для исследовательской группы endTB

Наблюдательное исследование
endTB (expand new drug markets for
TB – расширение
доступности новых лекарственных
средств для лечения туберкулеза) с
участием крупной неоднородной
популяции пациентов, получающих
деламаид в составе
многокомпонентной терапии, 80 %
участников достигли конверсии
посева мокроты за 6 месяцев
лечения.

В исследовании участвовали 1751 пациент с РУ/МЛУ-ТБ из 17 стран, получающие бедаквилин- или деламанид содержащую терапию. 631 участнику была начата деламанид содержащая терапия.

В целом конверсия посева мокроты была зарегистрирована у 261 (80%) пациента (95 %-ный ДИ 66–88 %).

Полученные результаты свидетельствуют, что деламанид занимает важное место в терапии МЛУ-ТБ.

Они показывают, что в исследовании с выборкой, репрезентативной для общей популяции пациентов с МЛУ-ТБ (пациенты из 12 стран на четырех континентах, со значимыми сопутствующими заболеваниями, существенной распространенностью злоупотребления психоактивными веществами и с широким спектром предшествующей терапии и наличием резистентности), применение деламанид содержащей терапии сопровождается достижением хороших результатов через 6 месяцев лечения.

Новые режимы лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ в клинических исследованиях 2015г.

Клиническое испытание	Режим	Продолжается / завершено	Все препараты имеются в продаже
STREAM 1 режим В	Cfz, E, Z, Mfx, H, Km (16 нед.); далее - Cfz, E, Z, Mfx (24 нед)	Включение завершено	Да
NiX-TB	Bdq, Pa, Lzd (24-36 нед)	Включение завершено	Нет
MDR END	Dlm, Lzd, Lfx, Z (36-52 нед)	Включение	Да
STREAM 2 режим С	Bdq, Cfz, E, Z, Lfx, H, Pto (16 нед); далее - Bdq, Cfz, E, Z, Lfx (24 нед)	Включение	Да
STREAM 2 режим D	Bdq, Cfz, Z, Lfx, H, Km (8 нед); followed by Bdq, Cfz, Z, Lfx (20 нед)	Включение	Да
PRACTECAL режим 1	Bdq, Pa, Lzd (24-36 нед)	Включение	Нет
PRACTECAL режим 2	Bdq, Pa, Lzd, Cfz (24-36 нед)	Включение	Нет
PRACTECAL режим 3	Bdq, Pa, Lzd, Mfx (24-36 нед)	Включение	Нет
endTB режим 1	Bdq, Lzd, Mfx, Z (39 нед)	Включение	Да
endTB режим 2	Bdq, Cfz, Lzd, Lfx, Z (39 нед)	Включение	Да
endTB режим 3	Bdq, Dlm, Lzd, Lfx, Z (39 нед)	Включение	Да
endTB режим 4	Dlm, Cfz, Lzd, Lfx, Z (39 нед)	Включение	Да
endTB режим 5	Dlm, Cfz, Mfx, Z (39 нед)	Включение	Да



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!**

