



# Эффективность режимов ВРаL: анализ первой страновой когорты операционных исследований

НТП, Республика Узбекистан



# Операционное исследование SMARRTT

- ❖ Цели
  - ❖ Определить **эффективность и безопасность** режима (ВРаLM/C) в программных условиях
- ❖ Место проведения исследования
  - ❖ г. Ташкент
  - ❖ Республика Каракалпакстан
- ❖ Протокол исследования одобрен комитетом по этическому надзору ВБГ и Этическим комитетом Республики Узбекистан
- ❖ Письменная **Форма информированного согласия** подписывается всеми пациентами, включенными в исследование



# Операционное исследование SMARTT

## Режимы лечения:

- ❖ Bdq-Pa-Lzd-Mfx в течение 24 недель
- ❖ Bdq-Pa-Lzd-Cfz в течение 24 недель

## Продолжительность наблюдения:

- ❖ 24 недели лечения
- ❖ 12 месяцев последующего наблюдения

Investigation/Observation	Baseline assessment & Screening	Treatment Phase (W=Week)						Follo (M=M
		W <sub>T</sub> 4	W <sub>T</sub> 8	W <sub>T</sub> 12	W <sub>T</sub> 16	W <sub>T</sub> 20	W <sub>T</sub> 24	M <sub>F</sub> 6
Written informed consent	X							
Demographics, Medical History	X							
Clinical Examination <sup>1</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
Treatment adherence		X	X	X	X	X	X	
Concomitant treatment		X	X	X	X	X	X	X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X

# Операционное исследование SMARTT

## Критерии включения в исследование:

- ❖ 18 лет или старше
- ❖ Туберкулёз, бактериологически подтвержденный, с доказанной устойчивостью по крайней мере к рифампицину или с клиническим диагнозом с тесной историей контакта с пациентом с РУ/МЛУ-ТБ)

## Критерии исключения из исследования:

- ❖ Невозможность перорального приёма препаратов
- ❖ Установленная устойчивость к препаратам режима ВРaL или предыдущий прием ВРaL >1 месяца.
- ❖ Имеется установленная аллергия на какой-либо из препаратов из режима лечения ВРaL.
- ❖ QTcF интервал  $\geq 500$  м/сек на исходном уровне
- ❖ ТБ менингоэнцефалит, остеоартрит, остеомиелит, септический артрит или абсцесс головного мозга
- ❖ Беременные женщины

Май – Июнь  
2022

- Одобрение от Этического Совета Министерств Здравоохранения Республики Узбекистан и Каракалпакстан

Июнь -  
Ноябрь 2022

- Обучение работников здравоохранения
  - 63 фтизиатров
  - 341 врачей общей практики
  - 469 медсестер

Июнь 2022

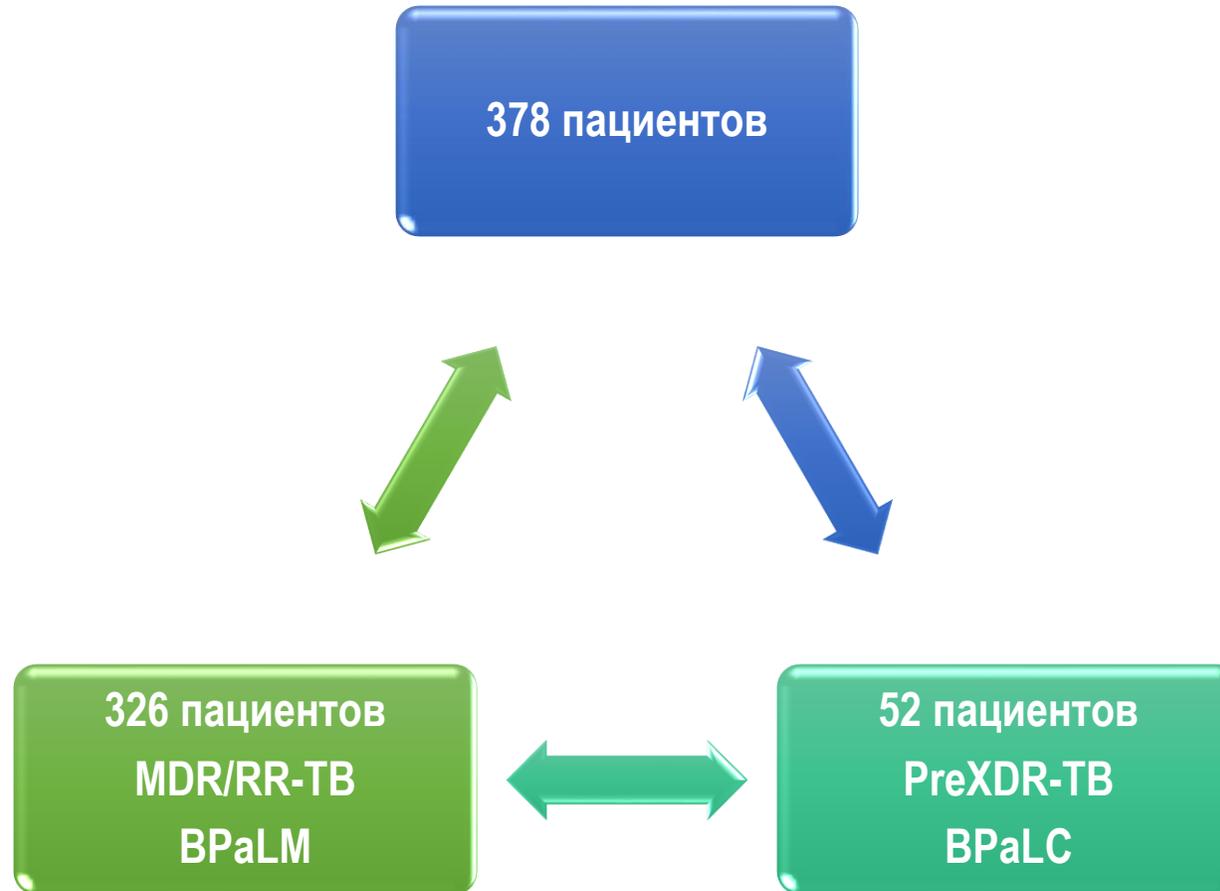
- Начало набора пациентов

Декабрь 2023

- Дата окончания набора пациентов

# Операционное исследование SMARTT

## Набор больных на ОИ



# Операционное исследование SMARTT

## Характеристика популяции исследования

Characteristic	N	Overall, n=378	DR category		p-value
			MDR/RR, n=326	Pre-XDR, n=52	
<b>Возраст (лет) / Age (in years)</b>	378				0.019
Медиана / Median (IQR)		40 (29, 58)	43 (29, 61)	34 (26, 50)	
Диапазон / Range		18, 86	18, 86	18, 76	
<b>Geographic distribution</b>	378				0.16
Нукус / Nukus		308 (81.5%)	262 (80.4%)	46 (88.5%)	
Ташкент / Tashkent		70 (18.5%)	64 (19.6%)	6 (11.5%)	
<b>Female sex</b>	378	174 (46.0%)	153 (46.9%)	21 (40.4%)	0.38
<b>Индекс массы тела ИМТ/BMI</b>	378				0.46
Медиана / Median (IQR)		20.1 (18.4, 23.2)	20.2 (18.4, 23.2)	19.7 (17.9, 24.1)	
Диапазон / Range		11.6, 40.4	11.6, 40.4	13.8, 35.4	

# Операционное исследование SMARTT

## Характеристика популяции исследования

Characteristic	N	Overall, n=378	DR category		p-value
			MDR/RR, n=326	Pre-XDR, n=52	
Подтверждённый гепатит В	378	10 (2.6%)	7 (2.1%)	3 (5.8%)	0.093
Подтверждённый гепатит С	378	20 (5.3%)	16 (4.9%)	4 (7.7%)	0.29
Подтверждённый сахарный диабет	378	58 (15.3%)	52 (16.0%)	6 (11.5%)	0.65
Подтверждённый серологический ВИЧ-статус	378	6 (1.6%)	5 (1.5%)	1 (1.9%)	0.41
<b>Алкоголь</b>	378				0.28
Да		13 (3.4%)	10 (3.1%)	3 (5.8%)	
Нет		361 (95.5%)	313 (96.0%)	48 (92.3%)	
Неизвестно		4 (1.1%)	3 (0.9%)	1 (1.9%)	

# Операционное исследование SMARTT

## Характеристика популяции исследования

Characteristic	N	DR category		p-value	
		Overall, n=378	MDR/RR, n=326		Pre-XDR, n=52
<b>Локализация заболевания</b>	378			>0.99	
Легочная		374 (98.9%)	322 (98.8%)	52 (100.0%)	
Внелегочная		4 (1.1%)	4 (1.2%)	0 (0.0%)	
<b>Повторный случай</b>	378	117 (31.0%)	100 (30.7%)	17 (32.7%)	0.77
<b>Схема лечения</b>	378				<0.001
BPaLC		53 (14.0%)	5 (1.5%)	48 (92.3%)	
BPaLM		325 (86.0%)	321 (98.5%)	4 (7.7%)	
<b>Недостаточный вес, ИМТ &lt; 18,5 кг/м<sup>2</sup></b>	378	100 (26.5%)	83 (25.5%)	17 (32.7%)	0.27

# Операционное исследование SMARTT

## Характеристика ТБ процесса

Characteristic	N	Overall, n=378	DR category		p-value
			MDR/RR, n=326	Pre-XDR, n=52	
<b>Рентген изменения</b>	375	375 (100.0%)	323 (100.0%)	52 (100.0%)	
Неизвестно		3	3	0	
<b>Полости распада</b>	375	231 (61.6%)	192 (59.4%)	39 (75.0%)	0.032
Неизвестно		3	3	0	
<b>Микроскопия полож</b>	378	185 (48.9%)	154 (47.2%)	31 (59.6%)	0.10
<b>Рифампицин резистентность</b>	356				0.20
Обнаружено		342 (96.1%)	294 (95.8%)	48 (98.0%)	
Не определен		11 (3.1%)	11 (3.6%)	0 (0.0%)	
Не обнаружено		3 (0.8%)	2 (0.7%)	1 (2.0%)	
Неизвестно		22	19	3	

# Операционное исследование SMARTT

## Определение чувствительности к фторхинолонам

Characteristic	N	Overall, n=378
<b>FQ test result</b>	378	
FQ NA		23 (6.1%)
FQ not done		27 (7.1%)
FQ resistant		52 (13.8%)
FQ susceptible		276 (73.0%)

# Операционное исследование SMARTT

## Конверсия культуры

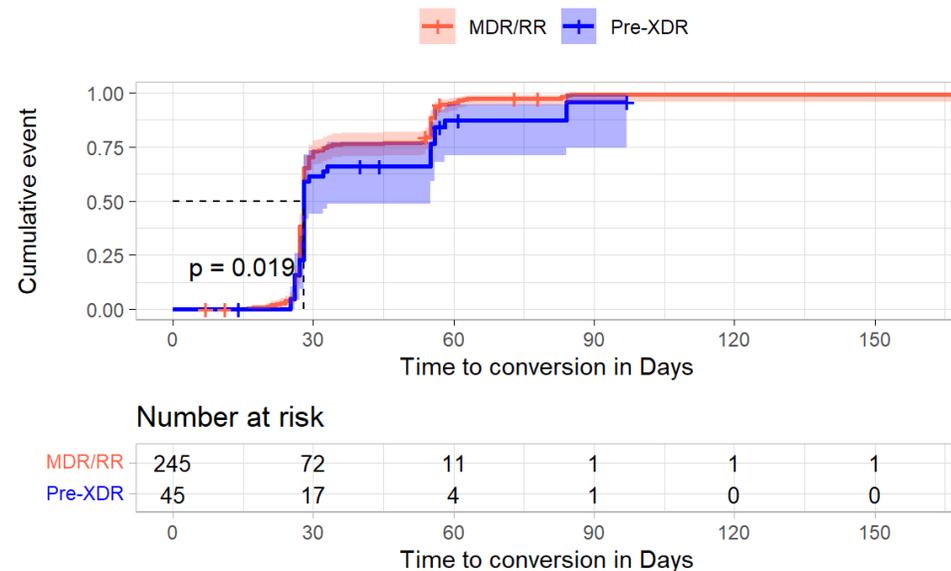
Characteristic	N	Overall, n=378	DR category		p-value
			MDR/RR, n=326	Pre-XDR, n=52	
<b>Результат исходной культуры</b>	340				0.074
С ростом МБТ комплекс		290 (85.3%)	245 (83.9%)	45 (93.8%)	
Нет роста		50 (14.7%)	47 (16.1%)	3 (6.3%)	
Неизвестен		38	34	4	
<b>Время конверсии (день) /</b>	277				0.36
Медиана		28 (27, 32)	28 (27, 32)	28 (28, 44)	
Диапазон		16, 85	16, 85	25, 84	

# Операционное исследование SMARTT

## Конверсия культуры

Characteristic	N	DR category		p-value
		Overall, n=378	MDR/RR, n=326	
Месяц конверсии	277			0.24
1		216 (78.0%)	187 (78.6%)	29 (74.4%)
2		56 (20.2%)	48 (20.2%)	8 (20.5%)
3		5 (1.8%)	3 (1.3%)	2 (5.1%)

Kaplan-Meier Event history of culture conversion



# Операционное исследование SMARTT

## Профиль безопасности

Characteristic	N	Overall, n=378	DR category		p-value
			MDR/RR, n=326	Pre-XDR, n=52	
<b>Серьёзные нежелательные явления 3 степени и выше</b>	378	18 (4,8%)	13 (4,0%)	5 (9,6%)	0.45
<b>Тип</b>	18				0.55
Смерть		3 (16.7%)	3 (23.1%)	0 (0.0%)	
Опасный для жизни опыт		2 (11.1%)	1 (7.7%)	1 (20.0%)	
Госпитализация		13 (72.2%)	9 (69.2%)	4 (80.0%)	
<b>Признаки / симптомы</b>	18				0.55
Cardiovascular disorders : Cardiac rhythm		1 (5.6%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
Prolonged (corrected) QT interval		2 (11.1%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	
Increased liver enzymes (ALT or AST increased)		4 (22.2%)	3 (23.1%)	1 (20.0%)	
Gastrointestinal disorders : Dyspepsia		1 (5.6%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
Gastrointestinal disorders : Nausea		1 (5.6%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
Immune disorders : Allergic reaction		1 (5.6%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	
Skin disorders : Mucocutaneous symptoms (includes rash)		2 (11.1%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	
Other if not listed in the most common list		6 (33.3%)	4 (30.8%)	2 (40.0%)	

# Операционное исследование SMARTT

## Профиль безопасности

Characteristic	N	Overall, n=378	DR category		p-value
			MDR/RR, n=326	Pre-XDR, n=52	
<b>Меры, принятые врачом относительно исследуемого лечения</b>	18				0.24
Доза не изменена		1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	
Препарат прерван		11 (61.1%)	7 (53.8%)	4 (80.0%)	
Препарат отменен		4 (22.2%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	
Не применимо		2 (11.1%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	
<b>Исход (статус НЯ):</b>	18				0.41
Разрешилась		13 (72.4%)	8 (61.5%)	5 (100.0%)	
Смерть		4 (22.2%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	
Не разрешилась		1 (5.6%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	

# Операционное исследование SMARTT

## Исходы лечения

Characteristic	N	Overall, n=378	DR category		p-value
			MDR/RR, n=326	Pre-XDR, n=52	
<b>Всего с исходом</b>	<b>375</b>				<b>&lt;0.001<sup>2</sup></b>
Вылечен		336 (89.6%)	294 (91.0%)	42 (80.8%)	
Лечение завершено		19 (5.1%)	18 (5.6%)	1 (1.9%)	
Умер		9 (2.4%)	7 (2.2%)	2 (3.8%)	
Потерян для дальнейшего врачебного наблюдения		1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	
Безуспешное лечение		2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (1.9%)	
Отказ от лечения		2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (1.9%)	
Результат не оценен		6 (1.6%)	2 (0.6%)	4 (7.7%)	
<b>Продолжает лечение</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	

# Операционное исследование SMARTT

## Период наблюдение после лечения

Characteristic	N	Overall, n=181	DR category		p-value
			MDR/RR, n=156	Pre-XDR, n=25	
<b>Завершено 12 мес. наблюдение</b>	149	149 (82.3%)	128 (82.1%)	21 (84.0%)	
Неизвестно / Unknown		32	28	4	
<b>Жив ли больной?</b>	149				>0.99
Да / Yes		148 (99.3%)	127 (99.2%)	21 (100.0%)	
Нет / No		1 (0.7%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	
Неизвестно / Unknown		32	28	4	
<b>Пациент заболел ТБ повторно?</b>	143				
Нет		143 (100.0%)	122 (100.0%)	21 (100.0%)	
Неизвестно		38	34	4	

# Операционное исследование SMARTT

## Заключение

- ✓ Наличие сопутствующих заболеваний может усложнить лечение ТБ;
- ✓ Режим лечения, основанный на препаратах ВРaL эффективен у пациентов с туберкулезом, устойчивым к рифампицину в программных условиях, с показателем успешности лечения равным **94.7%**;
- ✓ Режим лечения, основанный на препаратах ВРaL является безопасным. Только у **4.8%** пациентов встречались серьёзные нежелательные явления 3-ей степени или выше. Большинство серьёзных нежелательных явлений разрешились без последствий.

# Операционное исследование SMARRTT

## Ограничения:

- ❖ Эффективность и безопасность режимов, основанных на препаратах ВРaLM/С у детей и беременных женщин не может быть определена

## Трудности:

- ❖ Темп набора в начале проведения операционного исследования SMARRTT был низким из-за нерешительности со стороны пациентов, членов семьи и медицинских работников
- ❖ Отсутствие надежного ТЛЧ для претоманида в стране



**БЛАГОДАРЮ  
ЗА  
ВНИМАНИЕ**

