janssen

СІРТУРО
бедаквілін
100 мг таблетки

Новий стандарт лікування мультирезистентного туберкульозу

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІРТУРО (SIRTURO)
Склад: діюча речовина: bedaquiline fumarate;1 таблетка містить бедаквіліну фумарату 120,89 мг, що відповідає 100 мг бедаквіліну.
Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Антимікобактеріальні засоби. Засоби для лікування туберкульозу. Інші засоби для лікування туберкульозу. Бедаквілін. Код АТХ J04A K05.
Показання. Лікарський засіб Сіртуро призначають для застосування у складі відповідної комбінованої терапії мультирезистентного туберкульозу легенів (МР ТБ) у дорослих пацієнтів та підлітків (віком від 12 до 18 років і вагою не менше 30 кг), якщо іншим чином неможливо розробити ефективну схему терапії з причин резистентності або переносимості лікування. Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.
Спосіб застосування та дози. Лікування Сіртуро має розпочинати та контролювати лікар з досвідом лікування мультирезистентного туберкульозу, викликаного *Mycobacterium tuberculosis*. Лікарський засіб Сіртуро слід застосовувати у комбінації принаймні з трьома лікарськими засобами, до яких ізолят, виявлений у пацієнта, є чутливим *in vitro*. Лікування іншими засобами у схемі терапії слід продовжувати після завершення лікування препаратом Сіртуро. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.
Діти. Безпека та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком < 12 років або вагою менше 30 кг ще не встановлені. Дані відсутні.
Побічні реакції. Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро були визначені на підставі зведених даних клінічних випробувань фази IIb (як контрольованих, так і неконтрольованих), за участю 335 пацієнтів, які застосовували препарат Сіртуро у комбінації з фоновою терапією лікарськими засобами проти туберкульозу. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку між побічними реакціями та Сіртуро ґрунтувалася не лише на даних з цих випробувань, але й на огляді зведених даних досліджень безпеки фази I та фази IIa у дорослих пацієнтів. Найчастішими побічними реакціями (> 10,0 % пацієнтів) під час лікування Сіртуро у контрольованих випробуваннях були нудота (35,3 % у групі препарату Сіртуро порівняно з 25,7 % у групі плацебо), артралгія (29,4 % порівняно з 20,0 %), головний біль (23,5 % порівняно з 11,4 %), блювання (20,6 % порівняно з 22,9 %) та запаморочення (12,7 % порівняно з 11,4 %). Стосовно побічних реакцій лікарських засобів, що застосовуються у комбінації з Сіртуро, див. інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.
Термін придатності. 3 роки.
Категорія відпуску. За рецептом.
Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/16790/01/01 від 15.06.2018 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 15.06.2018 року та змін до реєстраційного посвідчення, затверджених наказом МОЗ України від 22.02.2021 р. №302.
За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 01010, м. Київ, вул. Московська 32/2; тел. (044) 498 08 88, факс (044) 498 73 92.
Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я, для розповсюдження на наукових та медичних освітніх заходах.
Продукція, про яку згадується в даному документі, може не бути зареєстрованою в усіх країнах. Інформація для медичного застосування може змінюватися в залежності від країни. Фахівці системи охорони здоров›я повинні звертатися до інструкції по застосуванню, яку затверджено і яка діє на території відповідної країни.
Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».

CP-241418

S. Koirala (Непал), **S. Borisov** (Російська Федерація), **E. Danila** (Литва) та ін.

Результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз за допомогою бедаквіліну і деламаніду

Поширення мультирезистентних форм туберкульозу (ТБ) має тенденцію до прогресування, тому пошук дієвіших схем лікування і нових препаратів є пріоритетним завданням національних систем охорони здоров'я. У цьому дослідженні наведено проспективну оцінку ефективності схем терапії мультирезистентного ТБ (МР ТБ), до складу яких входять нові перспективні протитуберкульозні препарати бедаквілін і/або деламанід.

Ключові слова: *мультирезистентний туберкульоз, лікування мультирезистентного туберкульозу, бедаквілін, Сіртуро*

2019 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) заявила, що майже 500 тис людей в усьому світі страждають на МР або рифампіцин-резистентний (РР) ТБ. Із цього числа лише 38% отримали доступ до лікування, і 57% із них були успішно вилікувані.

Ефективне лікування, якому передувала швидка й точна діагностика, як чутливих, так і стійких до лікарських засобів (ЛЗ) випадків ТБ (МР ТБ і ШЛС-ТБ [ТБ із широкою лікарською стійкістю, тобто МР-ТБ із додатковою стійкістю до фторхінолонів і будь-якого з ін'єкційних препаратів другого ряду]) надзвичайно важливе для стримування епідемії ТБ і запобігання подальшій появі і передачі стійких до ЛЗ штамів *Mycobacterium tuberculosis*.

Нові протитуберкульозні ЛЗ (деламанід і бедаквілін) нещодавно отримали ліцензію на лікування МР ТБ і ШЛС-ТБ; їх було включено до нової класифікації ЛЗ ВООЗ, де бедаквілін належить до групи А, а деламанід – до групи С.

Незважаючи на те що завдяки експериментальним і спостережним дослідженням з'являється все більше даних щодо ефективності і результативності лікування новими ЛЗ, програмна інформація й досі є неповною в усьому світі. Новий проєкт Глобальної мережі з боротьби з ТБ (The Global Tuberculosis Network, GTN), який нещодавно повідомив про ефективність і безпеку бедаквіліну і деламаніду, надав можливість оцінити їхню ефективність у великій когорті пацієнтів.

Дизайн дослідження

Після пілотного випробування, проведеного в 2015 р. для попередньої перевірки доцільності реалізації проєкту, було проведене масштабне спостережне проспективне дослідження, яке базувалося на даних, що їх надавали центри GTN двічі на рік.

В усіх країнах – учасницях дослідження пацієнтів лікували згідно з рекомендаціями ВООЗ і національними настановами під наглядом координаційної групи, яка контролювала ведення пацієнтів і перевіряла отримані результати для забезпечення їх точності перед фінальним аналізом.

Дані були зібрані за допомогою спеціально розробленої форми збору в електронному форматі. Зібрана інформація охоплювала анонімізовані демографічні дані пацієнта, дані щодо його бактеріологічного і рентгенологічного обстеження, клінічного стану, деталей бактеріологічної конверсії, а також кінцевих результатів лікування.

Результати

Загалом участь у дослідженні взяли 52 центри з 29 країн/регіонів з усіх континентів. Дані 883 пацієнтів із МР ТБ станом на 31 січня 2021 року були передані з Аргентини, Австралії, Бразилії, Болгарії, Есватіні, Чилі, Китаю, Греції, Індії, Латвії, Литви, Мексики, Непалу, Нідерландів, Нігеру, Парагваю, Португалії, Румунії, Російської Федерації, Словаччини, Іспанії, Судану, Швеції, Швейцарії, Білорусі, Бельгії, Італії, Перу і Великої Британії.

Усі залучені в дослідження пацієнти отримували лікування бедаквіліном і/або деламанідом, 477 із них отримали повний курс лікування, яке було успішним. Більшість пацієнтів були чоловіки (n=602; 68,2% у загальній когорті та n=333; 69,8% із кінцевим результатом), середній вік становив 38 (28-49) років для всієї когорти і 30-50 років для осіб, які отримали кінцевий результат.

Легеневий ТБ було діагностовано в 97% пацієнтів, при цьому каверни виявлено на понад 60% рентгенограм. Усього було 575/883 (65%) пацієнтів із МР ТБ/РР-ТБ у загальній когорті, із них 300/477 (62,9%) досягли кінцевого результату. Серед них випадків ШЛС-ТБ було, відповідно, 289/883 (32,7%) і 169/477 (35,4%). Інші типи резистентності були лише в 19/883 (2,2%) і 8/477 (1,7%) пацієнтів відповідно. Середня кількість препаратів, до яких була виявлена резистентність, дорівнювала 5 (3-7) у загальній когорті і 6 (4-8) – в учасників, які досягли кінцевого результату.

Бедаквілін було призначено 782/883 (88,6%) пацієнтам, із них 416/477 (87,2%) – із кінцевим результатом. Пацієнтів, які лікувалися за допомогою деламаніду, було, відповідно, 167/883 (18,9%) і 94/477 (19,7%), деякі з них також отримували лікування бедаквіліном. Середня тривалість протитуберкульозного лікування становила 18 міс (13-23), тобто 553 (385-678) дні в пацієнтів із кінцевим результатом. Бедаквілін призначали впродовж 180 (168-264) днів пацієнтам у загальній когорті і 183 (168-364) дні – учасникам з остаточним результатом. Деламанід призначали впродовж 168 (144-184) днів в усій когорті і 168 (136-186) – пацієнтам із кінцевим результатом. Частка пацієнтів, які досягли конверсії мокротиння та культури, становила 93,4% в усій когорті і 89,3% – у пацієнтів із кінцевим результатом. Середній час конверсії мокротиння становив 58 (30-90) днів для всієї когорти і 60 (30-100) – для учасників із кінцевим результатом і, відповідно, 55 (30-90) і 60 (30-90) днів – для конверсії культури. 344 з 477 (72,1%) пацієнтів досягли успіху в лікуванні, 38 (8%) учасників померли, у 20 (4,2%) лікування виявилося неуспішним і 75 (15,7%) були втрачені для подальшого спостереження. Серед 383 пацієнтів, які отримували бедаквілін, але не деламанід, 284 (74,2%) особи досягли успіху в лікуванні, тоді як 25 (6,5%) померли, в 11 (2,9%) лікування виявилося неефективним, 63 (16,5%) учасники були втрачені для подальшого спостереження.

Обговорення

Метою дослідження було проспективне оцінювання результатів загальної когорти пацієнтів, які отримали нові протитуберкульозні ЛЗ. Це перше глобальне випробування, яке надало максимально детальну інформацію щодо результатів лікування бедаквіліном і деламанідом.

У результаті дослідження 90% пацієнтів із серйозною картиною стійкості до протитуберкульозних ЛЗ (>30% ШЛС-ТБ; середнє число резистентності: 5-6 препаратів) змогли досягти конверсії мазка мокротиння і культури впродовж 60 днів лікування новими протитуберкульозними ЛЗ. Досягнуті показники успішності становили 72,1% у загальній когорті (пацієнти з кінцевим результатом) і 74,2% – у пацієнтів, які отримували бедаквілін. Останній результат представляє особливий інтерес для міжнародних порівнянь. Важливо, що в цій конкретній групі пацієнтів летальність становила 6,5%, рівень невдач – 2,9% і частка випадків втрати для подальшого спостереження – 16,5% (під час аналізу цих результатів варто враховувати, що цією когортою програмно управляли в багатьох умовах, із порівняно низькою поширеністю ВІЛ-інфекції – 5,7%). У попередньому дослідженні GTN у пацієнтів, які отримували бедаквілін [9], показник конверсії культури був подібним (90%), як і показник загального успіху лікування – 76,9%.

Після стратифікації показників успіху лікування за географічними районами виявилося, що в Південній Африці (де спостерігається висока поширеність ВІЛ-інфекції) успіх був нижчим (64,6%), ніж у Нігері (76,5%), де поширеність ВІЛ-інфекції низька, в Європі (76,5%) та інших країнах (77,6%). Зокрема, у хворих на ШЛС-ТБ рівень успіху становив 77,6% в Африці, 80,4% – в Європі і 77,7% – в інших країнах. Більший успіх лікування в пацієнтів із ШЛС-ТБ, ніж у хворих на МР ТБ, пояснюється тим, що пацієнти з ШЛС-ТБ мали доступ до кращих ЛЗ (наприклад, лінезоліду, клофазиміну), які не в усіх країнах були доступні (на час дослідження) для хворих на МР ТБ. Із січня 2021 року ВООЗ оновила визначення резистентного ТБ, додавши термін пре-ШЛС-ТБ (МР ТБ, додатково стійкий до фторхінолону останнього покоління). Визначення МР ТБ залишилося без змін. Так само летальність була набагато вищою в Африці (23,9%), ніж у Європі (3,5%) і в інших країнах (6,1%).

Результати масштабного дослідження GTN загалом узгоджуються з даними інших випробувань. В аналізі підгрупи з 57 тяжких пацієнтів, які потребували ад'ювантної хірургії, коефіцієнт конверсії культури дорівнював 90%, а загальний показник успішності – 69,1%. Південноафриканське дослідження (n=19617) показало зниження втричі смертності від усіх причин в осіб, які лікувалися за допомогою бедаквіліну, проти тих, хто отримував лікування без нових препаратів. У великому метааналізі (n=12030) даних пацієнтів із МР ТБ тільки невелика частка осіб отримувала бедаквілін. 431 особа з 491 (87,8%) хворого досягла успіху в лікуванні. Попередні результати проєкту Challenge-TB продемонстрували, що в пацієнтів, які отримували бедаквілін, на 6-му міс терапії в 71% відбулася конверсія культури, при цьому успішність лікування становила 58,8%. Померло 23,5% пацієнтів, в 11,8% лікування було невдалим, 4,7% учасників було втрачено для подальшого спостереження. Звіт з Індії (проміжний аналіз) показав 83% конверсії культури в середньому впродовж 60 днів у пацієнтів, які отримували бедаквілін. В Есватіні між 2015 та 2018 роками 355 пацієнтів розпочали лікування новими ЛЗ (бедаквілін і/або деламанід), з яких 109 отримували лише бедаквілін із кінцевими результатами. Зі 109 пацієнтів у 80 лікування виявилося успішним (73,4%, результат узгоджується з результатами дослідження GTN), 18 (16,5%) померли (цей показник перевищує рівень смертності, за даними GTN, але в Есватіні була вищою поширеність ВІЛ-інфекції – 72,3%), в 1 пацієнта лікування було неуспішним, 1 (0,9%) учасник був втрачений для подальшого спостереження, а 9 (8,3%) все ще перебували на лікуванні через 24 міс терапії.

Дослідження GTN мало кілька сильних сторін, зокрема кількість країн-учасниць (29) з усіх континентів, великий обсяг вибірки (наскільки відомо, це одне з найбільших таких досліджень), проспективний дизайн і точність зібраної інформації. Також дуже важливим моментом є те, що більшість країн/штатів/регіонів (24/29) надали дані про всіх пацієнтів, які отримували бедаквілін і деламанід упродовж досліджуваного періоду.

Одним із обмежень (загальним для всіх подібних випробувань) є неможливість приписування результатів до конкретного препарату, оскільки схеми лікування за своєю суттю є поліфармакологічними. Другим обмеженням було включення в дослідження малої кількості педіатричних пацієнтів (27 осіб віком до 18 років) і хворих на ВІЛ-інфекцію (n=67; 7,7%), що не дало можливості провести конкретний субаналіз.

Дослідження надалі оцінюватиме ранні й остаточні результати лікування відповідно до періодичного оновлення даних, доки «когорта» залишатиметься «жива». Адже вона дає можливість оцінити нові методи лікування та їх комбінації за порівняно короткий час, що особливо важливо, з огляду на суттєві варіації в міжнародних настановах і персоналізовану терапію МР ТБ. Цей підхід допоможе країнам-учасницям оцінити якість лікувальних послуг, які надаються хворим на ТБ, мінімізувати ризик побічних ефектів лікування, зменшити рівень втрати працездатності і покращити якість життя пацієнтів.

Таким чином, результати дослідження Глобальної туберкульозної мережі показує важливість доступу пацієнтів в усьому світі до таких ефективних препаратів, як бедаквілін. Він дає можливість застосовувати пероральний, менш токсичний і коротший, режим терапії у хворих на МР ТБ, що значуще покращує виживаність пацієнтів.

Реферативний огляд Koirala S., Borisov S., Danila E. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. Pulmonology, https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.02.006

Підготувала ***Анастасія Романова***

CP-240409