

Nauji vaistai tuberkuliozei gydyti

Greta Musteikienė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė, bedakvilinas, delamanidas, klofaziminas, linezolidas.

Santrauka. Nors naujų tuberkuliozės atvejų Lietuvoje kasmet mažėja, atsparios vaistams tuberkuliozės atvejų skaičius išlieka nepriimtinais didelis. Pastaraisiais metais daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės vaistų sąrašas pasipildė naujais vaistais, kurie ir yra apžvelgiami šiame straipsnyje.

Daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (DVA-TB, angl. *multidrug-resistant TB*, MDR-TB) – tai liga, sukelta tuberkuliozės (TB) mikobakterijų, atsparių bent dviem pagrindiniams vaistams nuo TB: rifampicinui ir izoniazidui. Nors Lietuvoje naujų TB atvejų skaičius kasmet mažėja [1], DVA-TB dalis tarp jų išlieka didelė. 2015 metais DVA-TB Lietuvoje sudarė 11,5 proc. iš visų naujų TB atvejų [1], tuo tarpu bendrai pasaulyje, remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, DVA-TB sudaro apie 3,5 proc. iš visų naujų atvejų [2]. Dėl šios priežasties PSO priskiria Lietuvą didelio sergamumo DVA-TB šalims, o 2014 metais čia nustatytas ir didžiausias Europos regione ypač vaistams atsparios tuberkuliozės (YVA-TB (atsparios bent rifampicinui, izoniazidui, bent vienam aminoglikozidui ir fluorochinolonui (angl. *extensively drug-resistant TB*, XDR-TB)) paplitimas tarp DVA-TB atvejų (24,7 proc.) [3]. Nustačius atsparumą daugeliui vaistų, sudaryti efektyvų gydymo režimą esti ypač sudėtinga.

TB gydyti vartojama daugiau nei dvidešimt vaistų, tačiau dauguma atrasti jau prieš kelias dešimtis metų, kai kurių iš jų efektyvumas nedidelis, o šalutinis poveikis ženklus.

Pastaruojamu metu atsirado keletas naujų vaistų. Iš jų du – nauji DVA-TB gydyti registruoti preparatai, ir du – anksčiau vartoti kitų infekcijų gydymui, kurie, nors iki šiol neturi patvirtintos indikacijos vaisto apraše, PSO rekomendacijose jau yra siūlomi DVA-TB gydymui.

Nuo 2015 gruodžio 31 dienos trys iš šių keturių medikamentų jau gali būti skiriami ir Lietuvos DVA-TB pacientams (bedakvilinas (BDQ), delamanidas (DEL) ir linezolidas (LZD)). Šių vaistų skyrimas, remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu, turi būti užtikrintas šešiasdešimčiai pacientų per metus. Šie vaistai gali būti skiriami septyniose įsakyme numatytose Lietuvos ligoninėse, pritarus gydytojų konsiliumui, pacientams nepažeidžiantiems gydymo režimo. BDQ, DEL ir LZD neskiriami jaunesniems nei 18 metų ir vyresniems

nei 65 metų asmenims bei infekuotiems ŽIV asmenims. BDQ negali būti skiriamas kartu su DEL. Šie vaistai skiriami ne ilgesniam kaip 6 mėnesių gydymo režimui. LZD gali būti skiriamas kartu su BDQ ar DEL, gydymo šiuo vaistu trukmė – iki 18 mėnesių.

DAUGELIUI VAISTŲ ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMO SCHEMOS

DVA-TB gydymo režimas sudaromas pagal esamą TB sukėlėjo jautrumą vaistams bei vaistų nuo TB efektyvumą. Šiais metais, atsižvelgdama į naujus įvairių atliktų tyrimų rezultatus, PSO pakeitė iki šiol galiojusias DVA-TB gydymo rekomendacijas [4].

Pagal dabartines rekomendacijas sergantiems DVA-TB pacientams intensyvios gydymo fazės metu skiriami penki vaistai (lentelė) – mažiausiai 4 tikėtinais efektyvūs antros eilės vaistai nuo TB (vienas iš A grupės, vienas iš B grupės, bent du iš C grupės) bei pirazinamidas. D grupės vaistų tikslinga skirti, jei nesusidaro penkių efektyvių vaistų derinys [4]. Rekomenduojama intensyvios gydymo fazės trukmė yra 6–8 mėnesiai. Tęsimo fazės metu skiriami bent 3 efektyvūs antros eilės vaistai nuo TB.

Bendra DVA-TB gydymo trukmė – 18–24 mėnesiai. Ji gali kisti priklausomai nuo bakteriologinių tyrimų rezultatų ir kitų gydymo efektyvumo požymių.

PSO taip pat siūlo ir trumpesnį gydymo kursą, kurio trukmė 9–12 mėnesių. Jo metu 4–6 mėnesius skiriami šie vaistai: fluorochinolonas (A grupė), leidžiamas vaistas iš B grupės, etionamidas, CFZ, pirazinamidas, etambutolis ir didelės izoniazido dozės. Po to tęsimo fazėje dar 5 mėnesius skiriami fluorochinolonas, CFZ, pirazinamidas ir etambutolis. Šis gydymo režimas galimas tik ligoniams, kurie anksčiau nebuvo gydyti antros eilės vaistais nuo TB, kuriems yra patvirtintas TB sukėlėjo jautrumas fluorochinolonams ir antros eilės leidžiamiesiems vaistams.

BEDAKVILINAS

Bedakvilinas (BDQ) – tai pirmas naujas vaistas TB gydyti per beveik penkiasdešimt metų. 2012 metais šis vaistas patvirtintas JAV Maisto ir vaistų tarnybos, 2013 metais – Europos vaistų agentūros, kaip medikamentas DVA-TB gydymui. PSO 2013 metais rekomendavo BDQ DVA-TB gydymui, su sąlyga, kad vaistas bus skiriamas atsakingai parenkant pacientus, juos aktyviai stebint, skiriant vaistą gydymo schemoje su kitais vaistais nuo TB, skiriamais pagal PSO principus [5].

BDQ veikia užblokuodamas mikobakterijų ATP sintazę – membranoje esantį baltymą, atsakingą už energijos gamybą ir viduląstelinį metabolizmą [6], taip sunaikindamas ne tik aktyviai besidalijančias, bet ir tuo metu neaktyvias TB mikobakterijas. Toks vaisto veikimo mechanizmas yra naujas tarp vaistų nuo TB, tačiau yra duomenų, kad jis turi kryžminį rezistentiškumą su CFZ [7]. BDQ (arba DEL) taip pat įeina į rekomenduojamą YVA-TB pagrindinių vaistų schemą, kartu su LZD, CFZ ir pirazinamidu [7]. Pirazinamidas siūlomas dėl galimo sinerginio veikimo su BDQ, net ir tais atvejais, kai pirazinamidui yra fenotipinis atsparumas.

BDQ efektyvumas yra pademonstruotas IIB fazės klinikiniame tyrime (TMC207-C208), kuriame pacientai buvo gydomi pagal PSO rekomenduojamą gydymo režimą kartu su placebo arba BDQ. Buvo nustatyta, kad po 120 savaičių pacientams, gavusiems BDQ, dažniau įvyko skreplių kultūros konversija, palyginti su kontroline grupe. Taip pat didesnis skaičius pacientų pasveiko: po 120 savaičių – 57,6 proc. pacientų, gydytų BDQ, ir 31,8 proc. gydytų kitoje grupėje ($p = 0,003$) [8]. Vaistas buvo gana gerai toleruojamas, nors, lyginant su placebo grupe, dažniau pasireiškė kepenų funkcijos rodiklių pakitimai, taip pat BDQ buvo susietas su QTc prailgėjimu. Dėl šios priežasties gydant šiuo vaistu rekomenduojama reguliariai matuoti QTc intervalą. Perspėjama BDQ atsargiai skirti infekuotiems ŽIV pacientams dėl sąveikos su antiretrovirusiniais vaistais, gausiai vartojantiems alkoholi, esant gretutinėms ligoms (pavyzdžiui, sergant cukriniu diabetu). Nerekomenduojama skirti kartu su DEL. Kaip ir kitų vaistų atveju, BDQ neturėtų būti vieningas vaistas, kuris pridedamas, kai nustatoma, kad esamas TB gydymo režimas neefektyvus [5].

Vaistas gaminamas 100 mg tabletėmis, kurių galiojimo laikas yra 2 metai. Pirmas 14 dienų vaisto turi būti skiriama po 400 mg, kaip įsotinanamoji dozė, vėliau dozė mažinama iki 200 mg tris kartus per savaitę dar 22 savaites. BDQ pusinės eliminacijos laikas ilgas – apie 5,5 mėnesio.

DELAMANIDAS

Delamanidas (DEL) – dar vienas naujas vaistas, turintis formalią DVA-TB gydymo indikaciją. Jį 2013 metais patvirtino Europos vaistų agentūra, o 2014 metais – Japonijos vaistų ir medicininės paskirties priemonių agentūra. PSO rekomendacijose šis vaistas rekomenduojamas

Lentelė. Vaistai, skiriami DVA-TB gydyti

A grupė. Fluorochinolonai	Levofloksacinas Moksifloksacinas Gatifloksacinas
B grupė. Antros eilės leidžiamieji vaistai	Amikacinas Kaproemocinas Kanamicinas
C grupė. Kiti antros eilės vaistai	Etionamidas arba protionamidas Cikloserinas arba terizidonas Linezolidas Klofaziminas
D grupė. Papildomi vaistai	D1 Pirazinamidas Etambutolis Didelės izoniazido dozės
	D2 Bedakvilinas Delamanidas
	D3 PASR Imipenemas su cilastatinu arba meropenemas Amoksicilinas su klavulano rūgštimi Tioacetazonas

WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO, Geneva. 2016.

DVA-TB pacientų gydymui kaip papildomas vaistas, jei yra skiriamas optimaliomis sąlygomis, kas apima atsakingą pacientų parinkimą, aktyvų jų stebėjimą, vaisto vartojimą kartu su kitais vaistais, kurie skiriami pagal PSO principus [9]. Kaip ir gaudamas BDQ, prieš pradėdamas vartoti DEL pacientas turi pasirašyti informuoto sutikimo formą.

DEL slopina mikobakterijos ląstelės sienelės sintezę. Šio vaisto veiksmingumas buvo tirtas IIB fazės tyrime, kurio metu skreplių kultūros konversija vertinta po 8 savaičių: geresni konversijos rodikliai nustatyti toje pacientų grupėje, kuri šalia bazinių vaistų gavo DEL, lyginant su placebo grupe. III fazės klinikinio tyrimo rezultatų tikimasi sulaukti 2017 metais.

Šiuo metu sukaupti saugumo duomenys leidžia manyti, kad vaistas toleruojamas gerai, o pagrindinis nepageidaujamas poveikis yra vidutinis QTc prailgėjimas be klinikinės išraiškos, kaip ir BDQ atveju. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad vaisto metabolizme dalyvauja albuminas, dėl to daugiau nepageidaujamų poveikių stebima pacientams, kuriems nustatoma hipoalbuminemija.

DEL skiriamas 100 mg du kartus per parą 24 savaites. Vaistas tiekiamas 50 mg tabletėmis, jo galiojimo laikas 4 metai. Pusinės eliminacijos laikas yra 38 valandos. DEL taip pat laikomas saugiu skiriant vaikams nuo 13 metų, tačiau trūksta saugumo duomenų skiriant vaistą jaunesniems vaikams, senyviems asmenims ar nėščiosioms ir krūtimi maitinančioms moterims.

LINEZOLIDAS

Linezolidas (LZD) yra oksazolidinoninis antibiotikas, kuris yra patvirtintas gramteigiamoms infekcijoms gydyti, tačiau jau kurį laiką yra skiriamas ir DVA-TB gydyti be formalios indikacijos. Daugelio kohortų stebėjimas parodė, kad LZD gali būti efektyvus labai atsparių TB formų

gydymui [7]. LZD saugumo ir veiksmingumo duomenys surinkti daugiausia iš kohortinių tyrimų bei vieno atsitiktinės atrankos tyrimo, kuriame tirtas 41 Pietų Korėjos pacientas, sergantis YVA-TB, gydytas specifiniu atsparios TB gydymo režimu ir LZD [7]. LZD buvo pradėtas vartoti tuoj pat (pirma grupė) arba po 2 mėnesių gydymo (antra grupė). Šio tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems LZD buvo skirtas anksčiau, kultūrų konversija įvyko greičiau: praėjus 4 mėnesiams po atsitiktinės atrankos, pirmoje grupėje skreplių kultūros konversija buvo nustatyta 79 proc. pacientų, o antroje – 35 proc. [10]. Vaistas turi daug nepageidaujamų poveikių, ypač jei skiriama daugiau nei 600 mg per parą [11]. Skiriant šias dozes, Sotgiu ir bendr. atliktos metaanalizės duomenimis, nepageidaujami poveikiai buvo stebėti 58,9 proc. pacientų: iš jų 68,4 proc. atvejų nepageidaujamas poveikis buvo vertintas kaip sunkus ir pasireiškė anemija (38,1 proc.), periferine neuropatija (47,1 proc.), virškinimo trakto sutrikimais (16,7 proc.), optiniu neuritu (13,2 proc.) ir trombocitopenija (11,8 proc.) [11]. Panašu, kad nepageidaujami poveikiai priklauso nuo vaisto susikaupimo organizme ir vaisto dozės [7]. Skiriant LZD senyviems asmenims, taip pat padidėja periferinių neuropatijų ir kaulų čiulpų slopinimo atvejų dažnis. Šiuo metu vykdomi klinikiniai tyrimai, bandantys nustatyti optimalų LZD dozavimą, įskaitant vaisto skyrimą kas antrą parą. Kol kas vaistą siūloma skirti po 600 mg per parą, dozę sumažinant iki 300 mg, jei pasireiškia vaisto toksiškumas.

Vaistas tiekiamas 600 mg tabletėmis, kurių galiojimo laikas yra 3 metai. Pusinės eliminacijos laikas – 5–7 valandos. Vaistą galima saugiai skirti vaikams, nėščiosioms ar krūtimi maitinančioms moterims.

KLOFAZIMINAS

Klofaziminas (CFZ) yra vaistas, kuris, kaip ir LZD, neturi formalios indikacijos DVA-TB gydymui, tačiau yra rekomenduojamas PSO kaip vienas iš bazinių vaistų sudarant DVA-TB gydymo schemą. CFZ iki šiol vartotas ilgą laiką kaip vaistas nuo raupų. Dėl savo veikimo prieš mikobakterijas taip pat buvo išbandytas gydant DVA-TB, įtraukus į devynių mėnesių gydymo režimą, kitaip vadinamą Bangladešo režimu, pagal kurį vėliau sudarytas PSO rekomenduojamas trumpesnis DVA-TB gydymo režimas.

Vaisto veikimo mechanizmas iki šiol nėra iki galo aiškus, tačiau žinoma, kad galimas kryžminis atsparumas su BDQ.

CFZ saugumo ir veiksmingumo duomenys surinkti iš stebėjimo tyrimų duomenų ir iš neseniai Kinijoje atlikto atviro atsitiktinės atrankos tyrimo [12]. Šio tyrimo metu 105 pacientai buvo atsitiktinai atrinkti į dvi grupes skiriant DVA-TB gydymo režimą su arba be CFZ 100 mg per parą. Skreplių kultūros konversija buvo ankstyvesnė CFZ grupėje, palyginti su kontroline, gydymas taip

pat dažniau buvo sėkmingas CFZ grupėje (73,6 proc. atvejų, lyginant su 53,8 proc. CFZ negavusių grupėje ($p=0,035$)) [12]. Šiuo metu vaistas yra tiriamas III fazės tyrime (STREAM tyrimas) kaip sutrumpinto (9 mėnesių trukmės) DVA-TB gydymo režimo dalis.

Ryškiausi CFZ sukeliami nepageidaujami poveikiai yra odos pigmentacijos pokyčiai, kurie varijuoja nuo oranžinės spalvos iki tamsiai juodai violetinės. Taip pat gali sukelti pilvo skausmus. Kaip ir DEL bei BDQ, CFZ siejamas ir su QTc prailgėjimu.

CFZ tiekiamas 100 mg tabletėmis, įprastinė dozė yra 100–200 mg per parą priklausomai nuo svorio visą gydymo kursą. Vaisto galiojimo laikas 5 metai. Vaisto pusinės eliminacijos laikas yra 70 dienų. Vaistą saugu skirti su visais antiretrovirusiniais vaistais.

NEW DRUGS IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

GRETA MUSTEIKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis, bedaquiline, delamanid, clofazimine, linezolid.

Summary. Despite the fact, that the incidence of tuberculosis in Lithuania is decreasing, incidence of multidrug-resistant tuberculosis remains unacceptably high. In recent years, there were new developments in the field of multidrug-resistant tuberculosis, including the appearance of new drugs, which are reviewed in this article.

LITERATŪRA

1. Lietuvos tuberkuliozės registras, 2015.
2. Drug-resistant TB surveillance and response supplement Global tuberculosis report 2014. World Health Organisation.
3. Acosta C BJ de CP et al. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015, vol. 1, European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2015.
4. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO, Geneva. 2016.
5. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. World Health Organization; 2013.
6. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. Science. American Association for the Advancement of Science; 2005;307(5707):223–7.
7. The SWIFT Response Project handbook „Treatment of Drug-Resistant TB with New and Repurposed Medications: A Field Guide for Optimal Use“. Second Edition: March 2016.
8. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. New England Journal of Medicine. Mass Medical Soc; 2014;371(8):723–32.
9. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. World Health Organization; 2014.
10. Lee M, Lee J, Carroll MW et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. New England Journal of Medicine. Mass Medical Soc; 2012;367(16):1508–18.
11. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal. Eur Respiratory Soc; 2012;40(6):1430–42.
12. Tang S, Yao L, Hao X et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2015;60(9):1361–7.