

# Bedakvilino ir delamanido vartojimas vaistams atspariai tuberkuliozei gydyti. Kokių šalutinių poveikių galima tikėtis?

DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT WITH BEDAQUILINE AND DELAMANID. WHAT ADVERSE EVENTS ARE TO BE EXPECTED?

IEVA GAUDIEŠIŪTĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka. Tyrimo tikslas.** Ištirti, ar naujųjų medikamentų nuo tuberkuliozės (TB) – bedakvilino (BDQ) ir delamanido (DLM) vartojimas klinikinėje praktikoje yra saugus. **Tyrimo metodai.** Atlikta retrospektyvioji 32 vaistams atsparia (VA) TB sergančių pacientų, gydytų BDQ ir (arba) DLM nuo 2016 m. antrojo pusmečio iki 2019 m. pirmojo ketvirčio pabaigos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filialo Romainių TB ligoninės Rezistentinės TB skyriuje, ligos istorijų analizė. Vertinti tiriamųjų duomenys bei naujųjų medikamentų nuo TB sukelti šalutiniai poveikiai. **Rezultatai.** Didžioji dalis tiriamųjų buvo santykinai jauno amžiaus (mediana – 50 metų) vyrai. 59,38 proc. pacientų buvo piktnaudžiaujantys alkoholiu. 56,3 proc. pacientų, gydytų naujaisiais vaistais nuo TB, sirgo ypač vaistams atsparia TB. Dažniausiai radiologiškai rastas abipusis plaučių pažeidimas (68,75 proc.). Pusei tiriamųjų pasireiškė bent vienas galimas šalutinis poveikis. Dažniausi galimi šalutiniai poveikiai: QTc intervalo prailgėjimas, išbėrimas, pykinimas arba vėmimas. Rečiau pasireiškė periferinė neuropatija, viduriavimas, širdies plakimo pojūtis. Dėl kliniškai reikšmingų pokyčių elektrokardiogramoje vienam pacientui nutrauktas gydymas DLM. Trimis (9,38 proc.) atvejais neabejota, jog šalutinį poveikį sukėlė BDQ arba DLM. Gydymo metu statistiškai reikšmingo ryšio tarp amžiaus, lyties bei alkoholio vartojimo ir galimų šalutinių poveikių pasireiškimo nenustatyta ( $p > 0,05$ ). Statistiškai reikšmingo QTc intervalo prailgėjimo ryšio su amžiumi bei lytimi taip pat nepavyko nustatyti ( $p > 0,05$ ), tačiau tai imtyje buvo būdinga tik vyrams. **Išvados.** Gydymas naujaisiais prieštuberkulioziniais vaistais yra pakankamai saugus. Siekiant nustatyti įvairių veiksnių įtaką šalutinių poveikių pasireiškimui, tikslinga atlikti tyrimą su didesne imtimi.

**Reikšminiai žodžiai:** bedakvilinas, delamanidas, vaistams atspari tuberkuliozė, šalutiniai poveikiai.

**Summary. The aim.** To determine if treatment regimens including new antituberculous drugs bedaquiline (BDQ) and delamanid (DLM) are clinically safe. **Methods.** A retrospective analysis of 32 drug-resistant tuberculosis (DR-TB) patients who were treated with BDQ and/or DLM in Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos affiliated hospital Romaniai Hospital of Tuberculosis Department of Resistant TB was performed. The features of patients and possible adverse events (AEs) of new antituberculous drugs were evaluated. **Results.** The majority of patients were relatively young men (mode – 50 years). 59.38% of patients were excessive alcohol users. 56.3% of patients which were treated with these new antituberculous drugs had extensively drug-resistant TB. Bilateral involvement was the most common radiological finding (68.75%). Half of the patients had at least 1 of the possible AEs. The most common possible AEs were QTc interval prolongation, skin rash, nausea/vomiting, while peripheral neuropathy, diarrhea and palpitations were rarer. One patient had to stop treatment because of clinically significant changes in electrocardiogram. 3 (9.38%) cases of AEs were undoubtedly caused by new antituberculous drugs (BDQ and DLM). There was no statistically significant relation between age, sex, alcohol consumption and possible AEs ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant relation between age, sex and QTc interval prolongation ( $p > 0.05$ ) either. However, in our study QTc interval prolongation occurred only in men. **Conclusion.** After a careful consideration of the research results it was concluded that treatment with these new antituberculous drugs is sufficiently safe. However, in order to assess how various factors impact the manifestation of AEs, studies with larger sample size should be performed.

**Keywords:** bedaquiline, delamanid, drug-resistant tuberculosis, adverse events.

### IVADAS

2019 m. publikuotose Pasaulio sveikatos organizacijos vaistams atsparios (VA) tuberkuliozės (TB) gydymo rekomendacijose rasta esminių skirtumų, palyginus su 2016 m. gairėmis. Tarp pirmojo pasirinkimo medikamentų dominuoja naujieji vaistai nuo TB: bedakvilinas (BDQ) ir delamanidas (DLM) bei atnaujinto vartojimo

linezolidas (LZD) ir klofazaminas (CFZ), kurie iki šiol buvo skiriami, jei nepavykdavo sudaryti pakankamai veiksmingų VA-TB gydymo schemų, derinant antros eilės vaistus nuo TB: fluorochinolonus (FQ), aminoglikozidus (kapreomiciną – Cm, kanamiciną – Km, amikaciną – Am), tioamidus (etionamidą – ETH, proktionamidą – PTH), paraaminosalicilo rūgštį (PASR),

cikloseriną (Cks). Kadangi Lietuvoje VA-TB paplitimas yra vienas didžiausių pasaulyje (20 proc. visų TB atvejų sudaro DVA-TB), itin svarbu mūsų šalyje užtikrinti prieinamą veiksmingiausią gydymą [1].

Tam, kad BDQ ir DLM skyrimas būtų pagrįstas, pasaulyje vykdomi tyrimai, pateikiantys įrodymų apie šių medikamentų saugumą ir veiksmingumą. 2017 m. publikuotame daugiacentriame tyrime nurodyta, jog iš 428 VA-TB sirgusių ir BDQ gydytų pacientų 5,8 proc. atvejų gydymas buvo sustabdytas dėl galimų šio vaisto šalutinių poveikių [2]. Kadangi žinoma, jog vienas grėsmingiausių BDQ ir DLM šalutinių poveikių yra širdies aritmijos, sukeliama QTc intervalo prailgėjimo, atliekami tyrimai, kuriuose vertinamas šio poveikio paplitimas ir klinikinis reikšmingumas. Tyrime, atliktame Pietų Korėjoje, kurio imtis 61 pacientas, nurodoma, jog keturiems pacientams, gydytiems BDQ ir (arba) DLM, gydymas buvo sustabdytas dėl didelio QTc intervalo prailgėjimo [3]. Indijos tyrėjai pastebėjo, kad iš 53 pacientų, gydytų BDQ ir DLM deriniu vienu metu, QTc intervalo prailgėjimas daugiau nei 500 ms nustatytas vienam pacientui [4]. BDQ ir DLM turi ir kitų, mažiau pavojingų, tačiau diskomfortą keliančių šalutinių reiškinių – tai daugeliui vaistų būdingi pykinimas, vėmimas, viduriavimas, odos reakcijos, periferinės neuropatijos, sąnarių skausmas, kurie neretai skatina pacientus atsisakyti gydymo naujaisiais medikamentais [5]. 2019 m. publikuoti didelės imties (658 vaistams atsparia TB sergantys pacientai) 26 pasaulio šalyse vykdyto klinikinio tyrimo rezultatai, kuriuose skelbiama, kad dėl sunkių BDQ ir DLM šalutinių poveikių gydymas šiais vaistais nutrauktas buvo atitinkamai – 0,35 (2 iš 577) ir 0,8 proc. (1 iš 121) atvejų [6].

Šis tyrimas atliktas, siekiant išsiaiškinti ir pasidalyti, su kokiais galimais šalutiniais poveikiais, skiriant naujuosius prieštuberkuliozinius vaistus, susidūrė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) filialo Romainių TB ligoninės gydytojai pirmus trejus metus gydydami VA-TB sergančius pacientus schemomis su BDQ ir DLM.

## TYRIMO METODAI

Atliktas retrospektyvusis stebėsenos tyrimas, kurio metu buvo vertinti stacionarių ligos istorijų įrašai apie pacientų būklę bei atliktus tyrimus, nenaudojant duomenų, galinčių atskleisti pacientų tapatybes. Nagrinėti visų 32 VA-TB sergančių pacientų, gydytų BDQ ir (arba) DLM nuo 2016 m. antrojo pusmečio iki 2019 m. pirmojo ketvirčio pabaigos Kauno klinikų filialo Romainių TB ligoninės Rezistentinės TB skyriuje, ligos istorijų duomenys. Atlikta medicininių dokumentų analizė, vertintas tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį, amžių, atsparumo vaistams formą (daugeliui vaistų atspari TB – DVA-TB, ypač vaistams atspari TB – YVA-TB, polirezistentiška TB), radiologinę formą

(kavernos, abipusis pažeidimas, vienpusis pažeidimas). Išanalizavus tiriamųjų ligos istorijų dienynų įrašus, laboratorinius ir instrumentinius tyrimus, surinkti duomenys apie labiausiai tikėtinus BDQ ir DLM šalutinius poveikius, vertintas jų pasiskirstymas bei ryšys su lytimi, amžiumi, alkoholio vartojimu. Naujai atsiradę tiriamųjų nusiskundimai buvo laikyti šalutiniais poveikiais, remiantis farmakologijos duomenų bazės *British National Formulary* (BNF) pateiktais duomenimis apie BDQ ir DLM bei kitų deriniuose vartojamų vaistų galimus šalutinius poveikius. Buvo vertinama, kuriam sunkumo lygiui pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijus (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) priklauso rasti galimi šalutiniai poveikiai (1 lygis: lengviausi, minimaliai žalojantys arba visiškai nežalojantys sveikatos; 5 lygis: sunkiausi, sukeliantys mirtį). Kaip galimi naujųjų vaistų šalutiniai poveikiai buvo išskirti šie klinikiniai radiniai ir tiriamųjų skundai: pykinimas ir (arba) vėmimas, viduriavimas, išbėrimas, artralgija, neuropatija, širdies plakimo pojūtis, QTc intervalo prailgėjimas. Vertinant QTc intervalo prailgėjimą, buvo nustatyta, jog vyrų prailgėjęs QTc yra daugiau arba lygu 450 ms, moterų – daugiau arba lygu 460 ms [7].

Duomenų analizė atlikta naudojant statistinę programą „IBM SPSS Statistics 24“. Galimų šalutinių poveikių pasireiškimo su amžiumi ryšiu nustatyti taikytas Stjudento (t) kriterijus. Galimų šalutinių poveikių ryšiu su lytimi bei alkoholio vartojimu nustatyti taikytas chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testas. QTc prailgėjimo gydymo metu ryšiu su lytimi nustatyti taikytas chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testas. QTc prailgėjimo gydymo metu ryšiu su amžiumi nustatyti taikytas Stjudento (t) kriterijus.

## REZULTATAI

Nuo 2016 m. antrojo pusmečio iki 2019 m. pirmojo ketvirčio pabaigos BDQ ir (arba) DLM buvo gydyti 32 pacientai. 21 (65,6 proc.) skirtas BDQ, devyniems (28,1 proc.) skirtas DLM, dviem (6,3 proc.) vienas po kito paskirti abu medikamentai (BDQ ir DLM). 26 (81,25 proc.) tiriamieji buvo vyrai, šešios (18,75 proc.) – moterys. Gydytų naujaisiais vaistais nuo TB pacientų amžius svyravo nuo 24 iki 66 metų. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 46 metai, amžiaus mediana – 50 metų. 13 (40,63 proc.) pacientų nevartojo alkoholio, o 19 (59,38 proc.) piktnaudžiavo alkoholiu. Nė vienas iš pacientų nebuvo užsikrėtęs žmogaus imunodeficitu virusu. Grupuojuojant pacientus pagal atsparumo vaistams formą, rasta, jog 11 pacientų (34,3 proc.) sirgo DVA-TB, 18 pacientų (56,3 proc.) sirgo YVA-TB, trims pacientams (9,4 proc.) nustatyta polirezistentinė TB forma (1 pav.). Visi 32 pacientai sirgo plaučių VA-TB, nė vienas ekstrapulmoninės VA-TB atvejis šiuo laikotarpiu nebuvo gydytas BDQ ir (arba) DLM. Verti-

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

nant tiriamųjų pasiskirstymą pagal radiologinę plaučių TB formą, pastebėta, kad radiologiniuose tyrimuose abipusis plaučių pažeidimas pasireiškė 22 (68,75 proc.) pacientams (iš jų trims rastos kavernos), o vienpusis pažeidimas – 10 (31,25 proc.) pacientų (2 pav.).

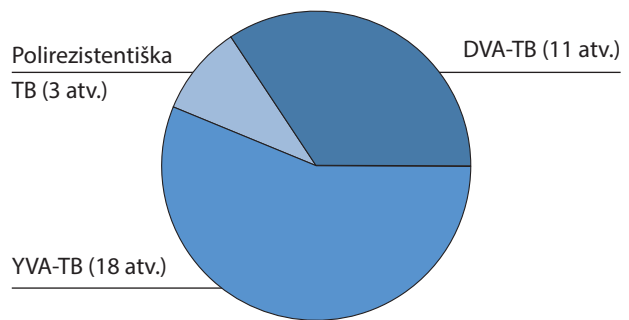
Deriniuose su BDQ ir (arba) DLM taip pat buvo skirti šie vaistai: etambutolis (ETB) – vienas (3,13 proc.) pacientui, FQ – septyniems (21,88 proc.), Cks – 27 (84,38 proc.), Cm – 15 (46,88 proc.), Km – vienas (3,13 proc.), LZD – 26 (81,25 proc.), pirazinamidas (Z) – 25 (78,13 proc.), protionamidas (Pt) – šešiams (18,75 proc.), rifampicinas (R) – vienas (3,13 proc.), PASR – 26 pacientams (81,25 proc.).

16 (50 proc.) tiriamųjų gydymo BDQ arba DLM metu atsirado naujų skundų, kurie galėtų būti laikomi BDQ ir DLM šalutiniais poveikiais.

Nustatyta, kad 13 (81,25 proc.) pacientų pasireiškė vienas galimas šalutinis poveikis, dviem (12,5 proc.) – du galimi šalutiniai poveikiai, vienas (6,25 proc.) – trys galimi šalutiniai poveikiai. Visiems 16 pacientų pasireiškę šalutiniai poveikiai laikyti kaip nežymiai trikdančios sveikatą ir neribojantys socialinio bei funkcinio aktyvumo (1 ir 2 sunkumo lygis pagal CTCAE). QTc intervalo prailgėjimas pasireiškė penkiems (15,63 proc.) pacientams. Iš jų du gydyti DLM, trys – BDQ. Dar dviem pacientams QTc intervalo prailgėjimas buvo rastas, prieš skiriant naujuosius prieš-tuberkuliozinius medikamentus. Šis EKG požymis išliko ir gydymo jais metu. Vienas tiriamasis, kuriam naujai registruotas QTc prailgėjimas gydymo BDQ metu, skundėsi atsiradusiu širdies plakimo pojūčiu, šio paciento QTc buvo 484 ms. Dviem pacientams nustatytas QTc prailgėjimas >500 ms (vienas jų gydytas BDQ, kitas – DLM). Vienam (3,13 proc.) tiriamajam buvo nutrauktas gydymas DLM dėl žymiai prailgėjusio QTc intervalo (QTc reikšmė buvo 532 ms), EKG naujai atsiradus dešiniojo Hiso pluošto blokadai.

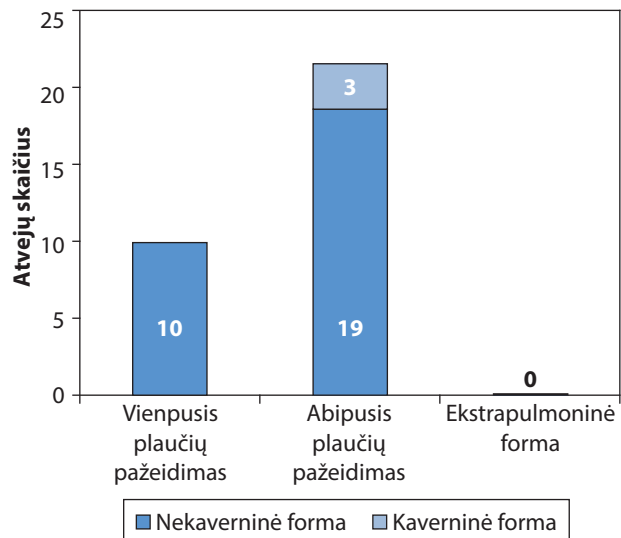
Kiti mažiau grėsmingi galimi šalutiniai poveikiai pasiskirstė taip: išbėrimas pasireiškė penkiems (15,63 proc.) pacientams (trys iš jų vartojo BDQ, du – DLM); pykinimas ir (arba) vėmimas – keturiems (12,50 proc.) pacientams (trys vartojo BDQ, vienas – DLM); viduriavimas – vienas (3,13 proc.), vartojusiam BDQ; periferinė neuropatija pasireiškė trimis (9,38 proc.) pacientams, iš kurių visi vartojo BDQ (3 pav.). Dėl nė vieno iš minėtų šalutinių poveikių nebuvo nutrauktas gydymas BDQ arba DLM. Mediciniuose dokumentuose nurodyta, kad vienas (3,13 proc. visos imties) pacientui buvo nutrauktas gydymas BDQ dėl dusulio epizodų iš karto po medikamento pavartojimo (nesant alergijos arba anafilaksijos požymių), tačiau tokio galimo šalutinio poveikio prieinamuose informaciniuose šaltiniuose nenurodyta.

Įvertinus visų pacientams skirtų prieš-tuberkuliozinių medikamentų galimus šalutinius poveikius, manoma,

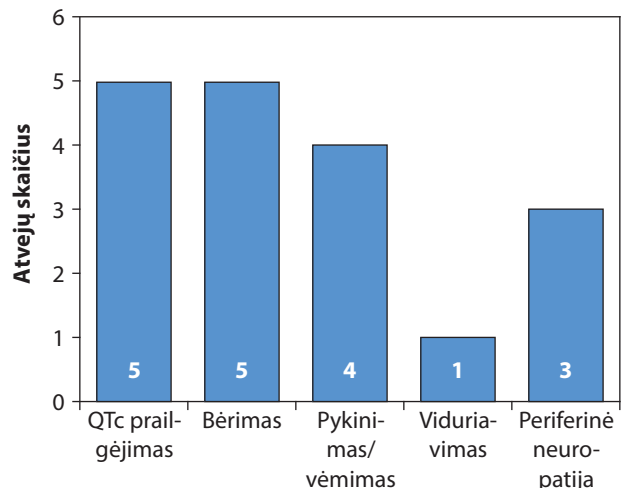


**1 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal TB atsparumo formas (nurodytas atvejų skaičius)**

**Santrumpos:** DVA-TB – daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė; YVA-TB – ypač vaistams atspari tuberkuliozė; TB – tuberkuliozė.



**2 pav. Pacientų pasiskirstymas pagal radiologinį vaizdą (nurodytas atvejų skaičius)**



**3 pav. Galimų šalutinių poveikių pasiskirstymas tiriamųjų imtyje (nurodytas atvejų skaičius)**

jog trimis atvejais (9,38 proc.) pasireiškusių šalutinių poveikių negalėjo sukelti jokie kiti medikamentai (išskyrus BDQ arba DLM), visais šiais atvejais tai buvo QTc prailgėjimas.

Pastebėta, jog apie nė vieną iš galimų šalutinių po-

veikių nebuvo pranešta Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai (VVKT).

Atliekant šį tyrimą, statistiškai reikšmingo ryšio tarp amžiaus, lyties bei alkoholio vartojimo ir galimų šalutinių poveikių pasireiškimo nenustatyta ( $p > 0,05$ ). Vis dėlto pastebėta, kad alkoholio vartojimo ryšys su galimų šalutinių poveikių pasireiškimu artimas statistiniam patikimumui ( $p = 0,077$ ), todėl daroma prielaida, jog statistiškai patikimų rezultatų būtų galima tikėtis padidinus tiriamųjų imtį. Statistiškai reikšmingo QTc intervalo prailgėjimo gydymo metu ryšio su amžiumi bei lytimi taip pat nepavyko nustatyti ( $p > 0,05$ ), tačiau pastebėta, jog šis simptomas tarp tiriamųjų pasireiškė tik vyrams.

## REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimo metu dažniausiai rasti nežymiai sveikatą ir aktyvumą trikdantys šalutiniai poveikiai (asimptominis QTc prailgėjimas, išbėrimas, pykinimas, periferinė neuropatija), kitų autorių rezultatai panašūs – gydymo naujaisiais vaistais nuo TB metu dažniausiai dokumentuoti buvo virškinamojo trakto veiklos sutrikimai, periferinės neuropatijos, QTc intervalo prailgėjimas [8, 9]. Vis dėlto tiek užsienio autoriai, tiek mes pastebime, jog vertinti pasireiškusius simptomus kaip neabejotinus BDQ ir DLM šalutinius poveikius būtų klaidinga, žinant, jog TB nėra gydoma monoterapija.

Didesnio dėmesio vertas galimas BDQ ir DLM šalutinis poveikis yra QTc intervalo prailgėjimas, kuris gali sąlygoti gyvybei pavojingų širdies aritmijų atsiradimą. Vis dėlto tiek šio tyrimo, tiek užsienio autorių tyrimų, kurių tiriamųjų imtys nuo 28 iki 428 pacientų, metu didelis QTc intervalo prailgėjimas ( $QTc > 500$  ms), gydant BDQ ir (arba) DLM, rastas nuo 0 iki 9,7 proc. pacientų, o vaisto nutraukimo atvejai dėl šios priežasties – pavieniai [2–3, 8–10]. Be to, kai kuriuose šaltiniuose nurodoma, jog pokyčius EKG galėjo sąlygoti ne tik BDQ arba DLM, bet ir kiti vaistai, įeinantys į gydymo schemą (PASR, moksifloksacinas, klofazaminas) [6]. Tai, mūsų manymu, yra gana svarūs rezultatai, pagrindžiantys naujųjų vaistų nuo TB saugumą. Be to, QTc prailgėjimas panašiai pasiskirstė, nepaisant vaisto ir jo vartojimo būdo pasirinkimo (BDQ, DLM, BDQ ir DLM paeiliui arba kartu) [3, 8].

Atliekant šį tyrimą pastebėta, jog apie galimus vaistų nuo TB šalutinius poveikius VVKT neinformuojama, nepaisant to, jog ši praktika rekomenduojama tiek pačios VVKT, tiek vaistų gamintojų. Anksčiau minėto daugiacentrio tyrimo, kurio tiriamųjų imtis buvo 658 pacientai, metu nustatyta, kad įvairiose pasaulio

šalyse gydytojai apie šalutinius vaisto poveikius savo šalies sveikatos kontrolės tarnybas informuoja retai – iš tyrimo dokumentuotų 57 sunkių šalutinių poveikių buvo pranešta apie tris (5,26 proc.), iš 447 lengvų šalutinių poveikių – apie 19 (4,3 proc.) [6].

## IŠVADOS

Įvertinus šio tyrimo rezultatus, nustatyta, kad gyvybei pavojingi galimi šalutiniai poveikiai tarp pacientų, gydytų BDQ ir (arba) DLM, nepasireiškė, todėl galima daryti išvadą, jog gydymas naujaisiais prieštuberkulioziniais vaistais yra pakankamai saugus. Siekiant atlikti sudėtingesnius statistinius skaičiavimus bei nustatyti papildomų veiksnių (lyties, amžiaus, alkoholio vartojimo) įtaką galimų šalutinių poveikių pasireiškimui, tikslinga atlikti tyrimą su didesne tiriamųjų imtimi.

*Gauta: 2020 02 25*

*Priimta: 2020 03 17*

## LITERATŪRA

1. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Annexes 3-9. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/TB/2013).
2. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017; 49(5):1700387.
3. Kim CT, Kim T-O, Shin H-J, Ko YC, Hun Choe Y, Kim HR, et al. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur Respir J*. 2018; 51(3):1702467.
4. Sarin R, Vohra V, Singla N, Singla R, Puri MM, Munjal SK, et al. Early efficacy and safety of Bedaquiline and Delamanid given together in a „Salvage Regimen“ for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2019; 66(1):184-8.
5. Joint Formulary Committee. British National Formulary. 2018. Available at: <https://bnf.nice.org.uk>
6. Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, Dalcolmo M, Miliauskas S, Kuksa L, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J*. 2019; 54(6):1901522.
7. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of electrocardiogram. Part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 53(11):982-91.
8. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(5):536-44.
9. Olayanju O, Limberis J, Esmail A, Oelofse S, Gina P, Pietersen E, et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *Eur Respir J*. 2018; 51(5). doi: 10.1183/13993003.00544-2018.
10. Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(2):188-94.