

NAUJA VAISTŲ NUO TUBERKULIOZĖS KLASIFIKACIJA

Saulius Diktanas

Infekcinių ligų ir tuberkuliozės ligoninė VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Daugeliui vaistų atsparia (DVA; angl. *multi-drug resistant, MDR*) tuberkulioze vadinama izoniazidui ir rifampicinui atspari tuberkuliozė (TB). Iš DVA-TB 10 proc. atvejų sudaro ypač vaistams atspari tuberkuliozė (YVA; angl. *extensively drug resistant, XDR*). YVA-TB yra atspari izoniazidui, rifampicinui, bent vienam iš fluorochinolonų bei aminoglikozidų grupės vaistų. Kai kuriose šalyse DVA-TB viršija 20 proc. visų naujai nustatomų TB atvejų ir 50 proc. TB recidyvų atvejų.

DVA-TB ir YVA-TB prevencija, diagnozavimas laiku ir gydymas yra vieni iš pagrindinių Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) TB panaikinimo strategijos uždavinių. Deja, tokių TB atvejų gydymo išeitys nėra patenkinamos. Išgydoma tik 60 proc. DVA-TB, 40 proc. YVA-TB ir mažiau nei 20 proc. atvejų, kai atsparumas vaistams viršija net įprastinį YVA-TB atsparumo spektrą. Tai lemia ne tik didelį ligonių mirštamumą, tačiau ir vaistams atsparių tuberkuliozės mikobakterijų štamų plitimą. Šiuo metu DVA ir YVA-TB gydymas vis dar yra labai ilgas, brangus ir pasižymi didele nepageidaujamo poveikio rizika.

Pirmosios PSO DVA-TB gydymo gairės buvo išleistos 1996 metais. Vėliau buvo išleisti keli ir jų atnaujinimai. Pagrindiniai dabartinio DVA ir YVA-TB gydymo principai pateikti 2006 ir 2008 metais išleistose PSO gairėse. Remiantis šiomis rekomendacijomis, vaistai nuo TB pagal efektyvumą ir saugumą suskirstyti į penkias grupes, pradedant pačiais efektyviausiais vaistais 1 grupėje ir baigiant riboto ar nepakankamai įrodyto efektyvumo vaistais 5 grupėje. 2011 metais išleistos atnaujintos PSO DVA

ir YVA-TB gairės, tačiau vaistų paskirstymas grupėse nepasikeitė. Taigi, nors nuo 2006 metų atlikti keli tyrimai, kuriais vertinti 5 grupės vaistų nuo TB efektyvumas ir saugumas, vaistų klasifikavimas nebuvo pakeistas. Dar daugiau, pastaraisiais metais išrasti nauji vaistai TB gydyti, kurie tampa vis labiau prieinami daugelyje valstybių.

Tuberkuliozės gydymo principai. Per du dešimtmečius nuo streptomicino išradimo 1943-iaisiais iki rifampicino išradimo 1963-iaisiais išgydyti TB buvo lengva, nes per šį laikotarpį buvo išrasti beveik visi vaistai nuo TB. Per tuos metus nustatyti esminiai TB gydymo principai, kurie galioja ir šiandien: 1) skiriami vaistų deriniai siekiant išvengti vaistams atsparių *M. tuberculosis* štamų susidarymo ir 2) pakankamai ilga gydymo trukmė tam, kad audiniuose būtų sunaikinta *M. tuberculosis* ir taip būtų išvengta recidyvų.

Šiuo metu priimta, kad TB turi būti gydoma bent keturiais vaistais, iš kurių nors du yra pagrindiniai ir du – papildomi. Pagrindiniai vaistai yra tie, kurie gali sunaikinti *M. tuberculosis* bet kurioje jų būsenoje (užląstelinės, viduląstelinės besidauginančios ir persistuojančios (dormantinės)). Papildomi vaistai sustiprina pagrindinių vaistų veikimą ir mažina atsparumo vaistams išsivystymo tikimybę. Vienas iš pagrindinių vaistų turėtų pasižymėti geromis baktericidinėmis savybėmis, kitas – pakankamu sterilizuojamuoju poveikiu. Gydymą šiais vaistais reikia tęsti visą gydymo laikotarpį. Baktericidiniai vaistai per kelias dienas sumažina greitai besidauginančių bakterijų kiekį, todėl sumažėja

užkrečiamumas ir išvengiama ligos progresavimo. Sterilizuojantys vaistai naikina dormantines ir pusiau dormantines bakterijų populiacijas. Tai leidžia ligoniams išgyti ir išvengti ligos recidyvo. Tie vaistai, kurie pasižymi geriausiomis sterilizuojančiomis savybėmis, leidžia sumažinti gydymo trukmę. Pasiekus bakteriologinę konversiją du papildomi vaistai tampa nebereikalingi. Svarbu paminėti, kad jei vienas iš pagrindinių vaistų negali būti vartojamas dėl nustatyto atsparumo ar nepageidaujamo poveikio, jį reikėtų pakeisti kitu panašaus (baktericidinio ir sterilizuojančio) poveikio vaistu. Tas pats principas galioja ir papildomiems vaistams.

Vaistų nuo TB klasifikacijos atnaujinimo poreikis. Tinkamam DVA ir YVA-TB gydymo vaistų parinkimo planui sudaryti PSO rekomenduoja laipsnišką procesą remiantis penkiomis vaistų nuo TB grupėmis. Šis procesas apibendrintas 1 lentelėje.

Vaistų parinkimas paremtas jų efektyvumu ir nepageidajamu poveikiu. Į pirmą grupę įtraukti pirmos eilės vaistai, o antroje-penktose grupėse – rezerviniai vaistai. Penktoje grupėje esantys vaistai pasižymi ribotu efektyvumu arba nepakanka tyrimų jų efektyvumui įrodyti.

Remdamiesi naujausiais tyrimais trumpai aptarsime pagrindines vaistų nuo TB efektyvumo ir saugumo savybes. Remiantis šiais duomenimis pasiūlysime keisti arba nekeisti vaisto vietą esamoje vaistų nuo TB klasifikacijoje.

1 grupė. Gydymui turėtų būti naudojami visi potencialiai efektyvūs pirmos grupės vaistai. Isoniazidas, rifampicinas ir pirazinamidai yra pagrindiniai vaistai, o etambutolis yra palaikomasis vaistas. Didelės izoniazido dozės gali būti skiriamos YVA-TB gydyti, jei atlikus GenoType molekulinį tyrimą nenustatoma katG mutacija, tačiau tokia vaisto

forma neturėtų būti priskiriama prie vieno iš keturių efektyviausių vaistų. Pirazinamido turėtų būti skiriama visada, nors jautrumo jam tyrimas ir nėra patikimas, tačiau neturėtų būti laikomas vienu iš keturių efektyviausių vaistų.

2 grupė. Dabartinėje PSO klasifikacijoje 2-ą grupę sudaro injekciniai vaistai (aminoglikozidai), o 3-ios grupės vaistai yra fluorochinolonai. Fluorochinolonai (ypač naujos kartos fluorochinolonai, tokie kaip didelių dozių levofloksacinas arba moksifloksacinas) yra pagrindiniai vaistai, pasižymintys ne tik baktericidinėmis ir sterilizuojančiomis savybėmis, tačiau ir retu nepageidajamu poveikiu. Šių vaistų vartojimas lemia geresnes DVA-TB gydymo išėitis. Kita vertus, injekciniai vaistai pasižymi tik baktericidinėmis savybėmis (ne sterilizuojančiomis) ir sukelia gerokai daugiau nepageidajamų reiškinių. Dėl šių priežasčių ateities klasifikacijoje fluorochinolonai galėtų būti įtraukti į 2-ą grupę (žr. 2 lentelę).

3 grupė. Jei fluorochinolonus priskirtume prie 2-os grupės vaistų, kyla klausimas, kurie vaistai turėtų sudaryti 3-ią grupę. Teoriškai jai turėtų būti priskirti injekciniai vaistai, nes jie pasižymi baktericidinėmis savybėmis. Vis dėlto, jei atlikus daugiau tyrimų bus patvirtinti prognozuojami linezolido, bedakvilino ir delamanido efektyvumas ir saugumas, trečią grupę turėtų sudaryti būtent šie vaistai. Šie vaistai gali padėti pakeisti prastą DVA-TB sergančiųjų prognozę esant atsparumui fluorochinolonams (kai kurie autoriai tokiu atveju vartoja sąvoką „pre-YVA“, nors ji oficialiai nepatvirtinta).

1 lentelė. DVA ir YVA-TB gydymo principai.

Žingsniai	Pastabos
Diagnozė	- Ankstesnis vaistų vartojimas: gydymas vienu vaistu ≥ 1 mėn. arba vieno vaisto pridėjimas, kuomet gydymas nebuvo efektyvus, yra atsparumo vaistams veiksniai - JVT: patikimiausi R ir H, kiek mažiau patikimi aminoglikozidams ir fluorochinolonams; nepatikimi Z, E; neatliktini 4 grupės vaistams - Jei ŽIV tyrimo rezultatas teigiamas, pradėkite gydymą trimetoprimu ir sulfametoksazolu; antiretrovirusinį gydymą – per 8 savaites nuo TB gydymo pradžios
Vaistų kiekis	- Bent keturi efektyvūs ir iki tol neskirti vaistai arba jei jiems nustatytas jautrumas, įvertinant JVT patikimumą ir kryžminio atsparumo tikimybę
Vaistų parinkimas	- Skirkite Z ir apsvarstykite galimybę skirti E, tačiau nė vienas iš šių vaistų neturėtų būti laikomas vienu iš 4-ių efektyvių vaistų; gydymas E turėtų būti ypač svarstytinas ligoniams, iki tol gydytiems tik pagal I kategoriją. Gydant DVA-TB (tačiau ne YVA-TB) tarp 4-ių pagrindinių vaistų visada skirkite vieną iš naujųjų fluorochinolonų (pirmenybė teikiama levofloksacinui arba moksifloksacinui). - DVA-TB (tačiau ne YVA-TB) gydyti skirkite vieną iš 2 grupės vaistų: injekcinius aminoglikozidus (kanamiciną, amikaciną ar kapreomiciną) - Skirkite tiek 4 grupės vaistų (etionamidą, protionamidą, cikloseriną, terizidoną, paraaminosalicilo rūgštį), kiek trūksta iki 4-ių efektyvių vaistų gydymo režimo. Visada apsvarstykite galimybę pridėti 5 grupės vaistą gydymo režimui sustiprinti arba jei nepavyksta skirti efektyvaus gydymo 1–4 grupių vaistais; jei įmanoma, linezolidas turėtų būti pirmo pasirinkimo 5 grupės vaistas.
Gydymo trukmė	- Trumpiausia gydymo trukmė 21 mėn., skirstoma taip: intensyvaus gydymo fazė – 6 mėn. ir ≥ 4 mėn. po bakteriologinės konversijos (tęsti ilgiau, jei palaikomojo gydymo fazėje liks mažiau nei trys efektyvūs vaistai) - Palaikomojo gydymo fazė: ≥ 14 mėn
Operacinis gydymas	- Svarstyti tik jei yra efektyvių vaistų, pakitimai plaučiuose riboti ir yra pakankamas kvėpavimo rezervas
Idealus gydymo režimas	- Standartizuotas: jei iki tol nebuvo skirta aminoglikozidų - Individualus: jei buvo skirta aminoglikozidų arba buvo kontaktas su DVA-TB sergančiu ligoniu, kuris gydytas aminoglikozidais (tokiu atveju gydyti taip pat kaip ir pirmąjį ligonį)

JVT – jautrumo vaistams tyrimai, R – rifampicinas, H – izoniazidas, Z – pirazinamidas, E – etambutolis.

Linezolidas. Linezolidas yra pagrindinis vaistas, pasižymintis baktericidinėmis ir sterilizuojančiomis savybėmis. Daugėja duomenų apie pakankamą jo efektyvumą (metaanalizės, du randomizuoti kontroliuojami tyrimai (RKT) ir stebėjimo tyrimai). Deja, dabartinė šio vaisto kaina ir nepageidaujamas poveikis gali sutrukdyti platesniam jo naudojimui. Kita vertus, per pastaruosius

metus reikšmingai sumažėjo generinio linezolido kaina. Siekiant sumažinti nepageidaujamo poveikio riziką mėginama gydyti skiriant mažesnę indukcinę linezolido dozę arba dozę koreguojant gydymo metu (pvz., matuojant linezolido koncentraciją kraujo plazmoje). Toks gydymas pagerina vaisto toleravimą nesumažinant jo efektyvumo. Nepageidaujamas poveikis rečiau pasireišk-

kia vartojant mažesnę nei 300 mg linezolido dozę per parą. Vaisto koncentracijos matavimas yra naudingas tyrimas, kurį atlikti paprasta: kraujo mėginiai surenkami nau-

dojant popierines juosteles, kurios pakuojamos į plastikinius maišelius ir siunčiamos į laboratoriją.

2 lentelė. Siūloma naujoji vaistų nuo TB klasifikacija (nepatvirtinta).

Grupės pavadinimas	Vaistai nuo TB
1 grupė	Pirmos eilės geriamieji vaistai: izoniazidas, rifampicinas, etambutolis, pirazinamidas
2 grupė	Fluorochinolonai: didelių dozių levofloksacinas, moksifloksacinas
3 grupė	Linezolidas, bedakvilinas, delamanidas
4 grupė	Injekciniai antros eilės vaistai: kanamicinas, amikacinas, kapreomicinas
5 grupė	Etionamidas, protionamidas, klofaziminas, karbapenemai
6 grupė	Cikloserinas, paraaminosalicilo rūgštis, amoksicilinas su klavulano rūgštimi

Bedakvilinas ir delamanidas. Bedakvilinas ir delamanidas gali turėti savybių, kurių reikia jiems priskirti prie trečios vaistų grupės, jei daug žadantys (tačiau dar nebaigti) tyrimai patvirtins prognozuojamus duomenis ir abu vaistus bus galima saugiai vartoti visą gydymo laikotarpį, o ne tik 6 mėnesius. Bedakvilinas veikia ir aktyviai besidauginančias, ir dormantines bacilas, taigi pasižymi pagrindiniam vaistui būdingomis savybėmis. Vertinant bedakvilino efektyvumą, pirmaisiais randomizuotais antros eilės kontroliuojamais tyrimais nustatyta greitesnė bakteriologinė konversija, palyginti su kontroline grupe. Didžiausias susirūpinimą sukėlęs radinys buvo didesnis nepaaiškintų mirčių skaičius bedakvilinu gydytų ligonių grupėje. Pagrindinis nepageidaujamas vaisto poveikis buvo QTc intervalo pailgėjimas EKG. Šios priežastys buvo esminės PSO kuriant bedakvilino skyrimo rekomendacijas, todėl skiriant šį vaistą reikalingas aktyvus nepageidaujamo poveikio stebėjimas ir gydymas. Galiausiai, dar viena potenciali

problema yra kryžminis atsparumas su klofaziminu.

Delamanidas taip pat gali būti laikomas pagrindiniu vaistu, nes pasižymi sterilizuojančiomis ir baktericidinėmis savybėmis. Skirtingai nuo bedakvilino, kol kas nepastebėta kryžminio atsparumo su kitais vaistais nuo TB. Pirmame publikuotame delamanido tyrime, kurį atliekant buvo skiriamas šis vaistas, palyginti su placebo, per du mėnesius buvo dažniau pasiekta bakteriologinė konversija. Naujesnis tyrimas parodė, kad skyrus delamanido 6 mėn. ir ilgiau stebėtos geresnės išeitys (74,5 proc.), nei skyrus 2 mėn. ir trumpiau (55 proc.). Taip pat ilgiau gydant dalamanidu stebėtas mažesnis mirštamumas (1 proc.), nei gydant trumpiau ar visai negydant delamanidu (8,3 proc.). Skyrus delamanido dažniau stebėtas QTc intervalo pailgėjimas, o nepageidaujamas vaisto poveikis pasireiškė vienodai dažnai visose trijose tiriamųjų grupėse. Dėl šių priežasčių PSO delamanido skyrimo rekomendacijos

yra panašios į bedakvilino skyrimo rekomendacijas.

Kaip jau minėjome, svarbus gydymo bedakvilinu ir delamanidu apribojimas tas, kad šiuos vaistus galima skirti tik 6 mėn. Gydant ligonius, sergančius YVA-TB, šie vaistai turėtų būti pridėti prie optimizuoto gydymo, kuriam dažnai priklausys silpnu efektyvumu pasižymintys arba blogai toleruojami vaistai (kadangi lieka nedidelis veiksmingų vaistų pasirinkimas), kurių nepageidaujamas poveikis gali lemti gydymo vienu vaistu arba visais vaistais sustabdymą. Kuomet tai nutinka, gydymas dar labiau susilpnėja ir, kai po 6 mėn. tenka nutraukti bedakvilino ar delamanido vartojimą, dažnai tampa nesėkmingas. Galimybė skirti bedakviliną ir (ar) delamanidą visą gydymo laikotarpį bus svarbus žingsnis į priekį ir ligoniams, kuriems nustatyta DVA-TB, ir tiems, kuriems nustatyta YVA ar vadinamoji *pre-XDR-TB*.

4 grupė. Tęsiant siūlomą 2-os ir 3-ios grupių vaistų perklasifikavimą, pagal savybes injekciniai aminoglikozidai galėtų patekti į 4-ą grupę (žr. 2 lentelę). Žinoma, dėl baktericidinių savybių jie išlieka pagrindiniais vaistais, tačiau dėl išreikšto nepageidaujamo poveikio (gydant ilgiau nei 6–8 mėn. didėja inkstų ir klausos sutrikimų tikimybė) ir parenterinio skyrimo būdo užimtą žemesnę vietą klasifikacijoje, nei prieš tai aprašyti vaistai.

5 grupė. Ateityje į 5-ą vaistų grupę turėtų būti įtraukti tionamidai (etionamidas ar protonamidas), kurie šiuo metu priklauso 4-ai grupei ir yra laikomi geriausiai šios grupės vaistais: jie vieninteliai pasižymi tam tikru baktericidiniu veikimu. Platesnį šių vaistų naudojimą riboja nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui, galimas kryžminis atsparumas su izoniazidu ir klinikinių tyrimų, analizuojančių šių vaistų vaidmenį gydant TB, trūkumas. Siūlomas tionamidų

perklasifikavimas iš 4-os grupės į 5-ą yra ne šių vaistų nuvertinimas, bet kitų, galimai efektyvesnių vaistų įvertinimas.

Taigi, peržiūrėtai 5-ai grupei galėtų priklausyti kiti rezerviniai vaistai, kurie, nors ir nėra labai efektyvūs, gali prisidėti prie gydymo skiriami kartu su kitais vaistais (žr. 2 lentelę). Šiems vaistams priklausytų klofaziminas ir galbūt karbapenemai (imipenemas su cilastinu ir meropenemas) derinyje su klavulano rūgštimi. Nors šiuo metu dar yra labai mažai duomenų, panašu, kad karbapenemo ir klavulano rūgšties derinys gali padėti ligoniams, sergantiems YVA-TB. Reikia daugiau tyrimų, siekiant patikslinti šių vaistų dozavimą ir skyrimo intervalus. Kol nėra daugiau duomenų, šiuos vaistus reikėtų laikyti papildomais, todėl aukštesnės vietos klasifikacijoje jiems neskirtume.

Galima nauja 6 grupė. Galiausiai naują 6-ą grupę (žr. 2 lentelę) sudarytų likę vaistai: paraaminosalicilo rūgštis (PAS) (vaistas, kurio poveikis ribotas ir kuris pasižymi dažnu nepageidaujamu poveikiu) ir cikloserinas (ribotas efektyvumas ir padidėjusi sunkių psichikos sutrikimų rizika), kurie iki šiol priklausė 4-ai grupei; amoksicilinas su klavulano rūgštimi (gerai toleruojamas, tačiau riboto efektyvumo), kuris šiuo metu priklauso 5-ai grupei. Kiti šiuo metu 5-oje grupėje esantys vaistai, tokie kaip klaritromicinas (bei kiti makrolidai) ir tioacetazonas, gali apskritai nebūti verti įtraukti į vaistų nuo TB klasifikaciją.

Galimos naujos klasifikacijos pasekmės. Nauja klasifikacija turėtų svarbių pasekmių. Jei pavyks konsoliduoti turimus duomenis, kai kurie vaistai, pvz., linezolidas, galėtų būti naudojami DVA-TB (o ne tik YVA-TB) gydyti. Verta paminėti, kad nemažai gydytojų išsivysčiusiose šalyse šį vaistą jau dabar skiria DVA-TB gydyti. Tas pats atsitiktų ir su bedakvilinu bei delamanidu, jei juos perkeltume

į aukštesnę vaistų nuo TB grupę. Vis dėlto, šiuo atveju reikia daugiau duomenų, kad PSO pakeistų dabartines rekomendacijas, kuriose šių vaistų skyrimas leidžiamas esant DVA ar YVA-TB tik tuo atveju, jei nepavyksta gydymui parinkti 4-ių iki tol nenaudotų vaistų.

Aktyvus ligonių stebėjimas, siekiant išvengti kai kurių rekomenduojamų vaistų nepageidaujamo poveikio, neturėtų skirtis nuo dabartinio stebėjimo gydant DVA-TB sergančius ligonius. Gydant kai kuriais vaistais, tokiais kaip injekciniai aminoglikozidai, tionamidai, cikloserinas ar PAS, dėl galimo nepageidaujamo poveikio ir dabar reikalingas aktyvus ligonio stebėjimas.

Kitos problemos, kurias reikėtų apsvarstyti, yra kaina, JVT galimybė ir vaisto tiekimas. Vis dėlto, galima tikėtis, kad rinka prisitaikys prie visuomenės sveikatos poreikių.

Apibendrinimas. Nepaisant dabartinio pasiūlymo trūkumų (jis remiasi ne sisteminėmis turimų duomenų analize, o ekspertų nuomone), per pastaruosius metus sukaupti duomenys teikia prielaidą, kad netolimoje ateityje prireiks atnaujinti vaistų nuo TB klasifikaciją. Labai svarbu, kaip turimi duomenys būtų panaudoti atliekant perklasifikavimą, nes sunku įvertinti vieno vaisto efektyvumą, kai skiriamas gydymas keliais vaistais. Tačiau tai nėra nauja problema, kadangi kuriant dabartines DVA-TB gydymo rekomendacijas taip pat reikėjo įvertinti individualų kiekvieno vaisto naudos ir žalos santykį juos skiriant kartu su kitais vaistais. Galiausiai, reikia atlikti daugiau tyrimų, siekiant tiksliau įvertinti linezolido, bedakvilino, delamanido, klofamizino ir karbapenemų derinyje su klavulano rūgštimi efektyvumą gydant TB.

Literatūra

1. Caminero JA, Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *Eur Resp J* Oct 2015; 46 (4): 887–893.
2. Diel R, Loddenkemper R, Zellweger JP, et al. Old ideas to innovate tuberculosis control: preventive treatment to achieve elimination. *Eur Respir J* 2013; 42: 785–801.
3. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 621–629.
4. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, World Health Organization, 2008.