

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, якщо іншим чином неможливо розробити ефективну схему терапії з причин резистентності або переносимості лікування. Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Противпоказання. 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. Безпечність та ефективність препарату Сіртуро у дітей віком до 18 років ще не встановлені. Даних немає.

Побічні реакції. Побічні реакції на лікарський засіб Сіртуро були визначені на підставі зведених даних клінічних випробувань 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 II. 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.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я, для розповсюдження на наукових та медичних 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, затвердженої і діє на території відповідної країни. Матеріал підготовлений за підтримки компанії ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна».



Короткий курс лікування мультирезистентного туберкульозу: дослідження STREAM 1-й етап

Зростаючий тягар мультирезистентного туберкульозу (МР ТБ), що визначається як ТБ із резистентністю до ізоніазиду та рифампіцину, загрожує державним програмам боротьби з ТБ. За різними оцінками, у 2014 р. майже 480 тис осіб в усьому світі захворіли на МР ТБ. Однак лише 26% (123 тис) дізналися про свій діагноз і приблизно 23% (111 тис) розпочали лікування. МР ТБ украї важко лікується: більш як у 50% випадків лікування не дає результатів, і не більше ніж 1 із 10 хворих на МР ТБ ефективно ідентифікують і лікують.

У статті представлені результати 1-го етапу дослідження STREAM з оцінки ефективності та безпеки застосування короткого, 9-місячного, режиму лікування МР ТБ, а також наведені режими, які нині проходять випробування на 2-му етапі згаданого дослідження.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, короткий режим лікування мультирезистентного туберкульозу, бедаквілін

Документ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо лікування МР ТБ в пацієнтів, які його не отримували, рекомендує проводити інтенсивну фазу терапії впродовж 8 міс, при цьому загалом терапія має тривати ≥ 20 місяців. Однак ці рекомендації є умовними та заснованими на «доказах дуже низької якості». Низький рівень успішності лікування МР ТБ свідчить про те, що чинні схеми прийому препаратів не є оптимальними. Крім того, незважаючи на витратну фінансову складову терапії МР ТБ, препарати, які зазвичай застосовують упродовж доволі тривалого часу, мають численні побічні ефекти. Ці фактори аж ніяк не сприяють належному дотриманню хворими режиму терапії, що негативно впливає на результати лікування.

З огляду на всі згадані обставини і, зокрема, на обмежені можливості лікування хворих на МР ТБ, Фонд Демієна ініціював проведення в Бангладеш серії із 6 перспективних спостережних когортних досліджень упродовж 12 років для оцінки результатів терапії за схемами з використанням фторхінолонів. Схеми послідовно адаптували на основі результатів кожної попередньої когорти. Найбільш перспективним стосовно результатів виявився 9-місячний режим, використаний в останній когорті пацієнтів ($n=206$), в яких рівень лікування без рецидивів становив 87,9%. Цей режим полягав у застосуванні хінолону IV покоління, гатифлоксацину та ізоніазиду в дозах, які перевищували звичайні. Ізоніазид призначали, незважаючи на лабораторно підтверджену резистентність, оскільки є дані, що в пацієнтів із низьким рівнем резистентності, зумовленої мутацією *inhA*, цей препарат може бути ефективним. Автори обрали режим лікування, орієнтований на ефективність, а не на результати, оскільки мали на меті підвищити комплаєнс – тобто підібрати режим, який краще переносили би пацієнти. Дослідження цього режиму в більш як 500 пацієнтів показало, що 84% із них отримали сприятливий результат лікування. 9-місячний режим виявився, крім того, економічно вигіднішим, тому що коштував трохи більше 200 євро (з використанням загальних рецептурних препаратів) проти 82 тис євро – такої цифри, за оцінками, досягла вартість лікування МР ТБ і ТБ з розширеною резистентністю в Європі.

Деякі країни почали впроваджувати «режим Бангладеш» або його варіанти у свої програми, хоча він не був оцінений у рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). У Камеруні та Нігері в когортних дослідженнях оцінювали схожий режим, тільки тривалістю 12 міс, із заявленим рівнем лікування 89% в обох країнах. Нині 9-місячний режим також оцінюється в когортних дослідженнях у 9 країнах Західної Африки. Попередні результати є багатообіцяючими: у 96% зареєстрованих пацієнтів спостерігають негативний результат посіву мокротиння наприкінці 4-місячної інтенсивної фази лікування.

Однак цей режим ніколи не вивчався в РКД, і для того, щоб ВООЗ рекомендувала його для широкого програмного використання, потрібно більше доказів його безпечності та ефективності. Нешодавній метааналіз даних окремих пацієнтів ($n=9153$), хворих на МР ТБ, з 32 спостережних досліджень, проведених у 23 країнах, показав 54% успішності лікування. Метааналіз підтвердив, що успіх лікування пов'язаний із застосуванням фторхінолонів останнього покоління, додаванням етіонаміду або протіонаміду, а також із використанням щонайменше чотирьох імовірних ефективних препаратів в інтенсивній та щонайменше трьох імовірно ефективних препаратів у підтримувальній фазі.

STREAM, 1-й етап

1-й етап STREAM (дослідження стандартизованих режимів лікування протитуберкульозними препаратами пацієнтів із МР ТБ) було розпочато в липні 2012 року з метою розширення обмеженої доказової бази для лікування МР ТБ. Метою цього багатоцентрового РКД було порівняння сучасного стандартного режиму лікування МР ТБ, рекомендованого ВООЗ (режим А) із 9-місячним режимом терапії, розробленим у Бангладеш, (режим В).

Два основних завдання 1-го етапу STREAM:

- оцінити, якою буде частка пацієнтів зі сприятливими результатами лікування МР ТБ за «режимом Бангладеш» і якою – за режимом терапії, схваленим ВООЗ (режим контролю);

- порівняти частку пацієнтів із побічними явищами III або вище ступеня (оціненими згідно з Критеріями для оцінки ступеня тяжкості несприятливих явищ для дорослих та дітей, DAIDS), які виникли під час лікування або спостереження на 9-місячному режимі терапії, проти такої – на контрольному режимі [13].

Вибір режимів

Режим В складався з моксифлоксацину, клофазиміну, етамбутолу і піразинаміду, які пацієнти отримували впродовж 9 місяців (40 тиж), а також канаміцину, ізоніазиду та протіонаміду, які застосовували 4 міс (16 тиж) під час інтенсивної фази лікування. Останню подовжували на 4 або 8 тиж у разі отримання негативного мазка мокротиння. Підбір дози препаратів 9-місячного режиму проводили з урахуванням маси тіла пацієнта.

Режим 1-го етапу дослідження STREAM дещо відрізнявся від «режиму Бангладеш»: гатифлоксацин був замінений на моксифлоксацин – фторхінолон останнього покоління. Ці два препарати мають зіставну бактерицидну активність; заміну було зроблено, тому що виробник вилучив із ринку гатифлоксацин через повідомлення про асоційовану з ним дисглікемію [15]. Однак вища за стандартну доза моксифлоксацину в групах пацієнтів із більшою масою тіла раніше не вивчалась і потребує ретельного контролю безпеки.

Результати

З 424 рандомізованих учасників 383 пацієнти взяли участь у дослідженні. Позитивні результати лікування були зареєстровані в 78,8% учасників групи 9-місячного режиму терапії та в 79,8% – з контрольної групи з 20-місячним режимом лікування. Побічні явища III або вище ступеня спостерігали в 48,2% пацієнтів групи короткої схеми лікування та в 45,4% – з групи тривалого режиму лікування. Подовження інтервалу QT до 500 мсек спостерігали в 11,0% учасників групи 9-місячного режиму проти 6,4% пацієнтів групи 20-місячного режиму ($p=0,14$). Летальність у групах становила 8,5 та 6,4% відповідно. Набута стійкість до фторхінолонів або аміноглікозидів виникла в 3,3 і 2,3% пацієнтів відповідно.

Отже, 9-місячний режим лікування пацієнтів із МР ТБ (стійким до рифампіцину та чутливим до фторхінолонів та аміноглікозидів) не поступався тривалому режиму щодо первинного результату ефективності та був зіставним із ним за безпечністю застосування.

STREAM, 2-й етап

Після успішного початку було вирішено розглянути ще декілька додаткових схем лікування МР ТБ. Тому на початку 2-го етапу випробування STREAM експерти сформулювали два найбільш актуальних питання:

- чи може бути ефективним виключно пероральний 9-місячний режим лікування МР ТБ (режим С) для уникнення проблем із введенням і токсичністю ін'єкційного препарату;

- чи можна скоротити лікування МР ТБ до 6 міс (режим D). До обох додаткових коротких схем лікування було додано новий ліцензований препарат бедаквілін, перший за 50 років лікарський засіб для лікування МР ТБ, схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA).

Наявні докази щодо використання бедаквіліну значною мірою базуються на програмах співчутливого використання, коли препарат, згідно з рекомендаціями ВООЗ, надається хворим на МР ТБ упродовж 6 міс на додаток до оптимізованого фонового режиму лікування. Обмежена доступна інформація щодо бедаквіліну наголошує на важливості 2-го етапу STREAM для отримання більш достовірних даних стосовно його довгострокової безпеки та ефективності.

Таким чином, після закінчення 2-го етапу STREAM автори очікують отримати результати щодо ефективності режимів С і D проти режиму В на 76-му тиж лікування, порівняти ефективність режимів С і D, а також оцінити ефективність і безпечність застосування бедаквіліну щодо побічних ефектів, взаємодії з іншими лікарськими засобами, подовження інтервалу QT і токсичного впливу на печінку, нирки та підшлункову залозу.

Режими 2-го етапу

Режим С – це повністю пероральний 9-місячний режим лікування, при якому замість канаміцину призначають бедаквілін упродовж 9 міс, а моксифлоксацин замінюють на левофлоксацин. Тривалість інтенсивної фази та інші препарати відповідають режиму В.

Режим D – це 6-місячна схема, згідно з якою призначають бедаквілін, клофазимін, піразинамід і левофлоксацин упродовж 28 тиж, доповнюючи схему терапії ізоніазидом і канаміцином упродовж перших 8 тижнів. Заміна моксифлоксацину на левофлоксацин була необхідною для зменшення потенційного ризику подовження інтервалу QT у разі одночасного застосування бедаквіліну і моксифлоксацину.

Висновки

На сучасному етапі ключова ціль лікування МР ТБ – це пошук найоптимальнішого режиму лікування, максимально ефективного і мінімально токсичного, для покращення комплаєнсу і результатів лікування. Крім того, відсутність даних рандомізованих клінічних випробувань щодо лікування МР ТБ не дає можливості ВООЗ надати чіткі рекомендації стосовно терапії цього захворювання. Когортні дослідження, проведені в Бангладеш, показали, що можливо отримати кращі результати лікування за допомогою альтернативних коротших схем використання доступних на сьогодні лікарських засобів. Дослідження STREAM, етап 1-й, – це перше РКД, в якому оцінювалися альтернативні схеми лікування МР ТБ і яке показало, що 9-місячний режим терапії не поступається тривалому режиму щодо первинного результату ефективності та зіставний із ним стосовно безпеки. Однак потенційним обмеженням короткого режиму є те, що на його успішність може негативно вплинути висока поширеність резистентності до фторхінолону та піразинаміду.

2-й етап STREAM дасть можливість порівняти ефективність двох нових коротких режимів лікування МР ТБ із застосуванням бедаквіліну: перорального та коротшого 6-місячного. Якщо виявиться, що ефективність і безпечність цих схем лікування зіставні з такими 9-місячного режиму терапії, або навіть перевершують його, – це буде важливим кроком на шляху боротьби з таким тяжким захворюванням, як МР ТБ.

За матеріалами Moodley R. and Godec T.R. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. Eur Respir Rev 2016; 25:29-35. DOI:10.1183/16000617.0080-2015.

Підготувала **Анастасія Романова**

CP-217632