

Súčasný pohľad na otázky v liečbe tuberkulózy

Eva Rajecová¹, Ivan Solovič²

¹Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb Bratislava, Slovensko

²Ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hágy, Slovensko

Autori v úvode rozoberajú epidemiologické dáta vo výskyte tuberkulózy (tbc), definíciu a patogenézu tbc. Celá publikácia sa venuje možnostiam liečby tbc. V prvej časti rozoberajú antituberkulotiká používané v liečbe tbc a uvádzajú liečebné režimy podľa kategórií z Národných smerníc v Slovenskej republike, ktoré boli vypracované na základe odporúčaní WHO. Charakterizujú druhy rezistencie na antituberkulotiká, možnosti liečby v prípade monorezistencie, polyrezistencie, resp. multirezistencie, skupiny liekov používané v liečbe rezistentnej tbc. Na základe vlastných skúseností v liečbe rezistentnej tbc a podľa odporúčaní WHO uvádzajú možnosti liečebných režimov, kombinácií liekov a dĺžku liečby v prípade rezistentných foriem tbc.

Kľúčové slová: tuberkulóza, liečebné režimy, rezistencia, liečba rezistentnej tbc.

CURRENT OPINION ON QUESTIONS IN TREATMENT OF TUBERCULOSIS

Authors analyse epidemiological data of tuberculosis (TB) incidence, definition and pathogenesis of TB. The whole article deals with the treatment possibilities of TB. In the first part authors analyse antituberculars used in the treatment of TB and describe treatment regimens of National guidelines in Slovak republic, which were elaborated on the base of the WHO recommendation. They characterise the kinds of resistance to antituberculars, the treatment possibilities in case of monoresistance, polyresistance or multiresistance, groups of drugs used in treatment of resistant TB. They give possibilities of treatment regimens, drug combinations and the treatment duration in case of resistant forms of TB based on their own experiences with the treatment of resistant TB and according to recommendations of WHO.

Key words: tuberculosis, treatment regimens, resistance, treatment of resistant TB.

Podľa WHO predstavuje tuberkulóza (tbc) z celosvetového hľadiska jeden z najväčších zdravotných problémov ľudstva⁽¹⁾. Kvalifikované odhady hovoria o tom, že ročne vzniká až osem miliónov nových prípadov tbc a 2,8 miliónov osôb ročne umiera na choroby priamo alebo nepriamo súvisiace s tbc⁽²⁾. Do popredia sa naviac dostáva aj problematika rezistentnej tuberkulózy s priemerným výskytom monorezistencie (na jedno antituberkulotikum) 9,9 % a primárnej multirezistencie s mediánom 1,4 %. Najviac postihnutými štátmi sú: India, Rusko, Litva, Estónsko, Dominikánska republika, Argentína a Pobrežie Slonoviny⁽¹⁾. 90 % zo všetkých prípadov ochorenia na tbc a až 98 % úmrtí na tbc sa vyskytuje vo vývojových oblastiach. Súčasná globalizácia sveta však napomáha šíreniu tbc aj do štátov, kde bola tbc pod kontrolou. Preto je mimoriadne dôležité myslieť na možnosť pľúcnej alebo mimopľúcnej manifestácie tbc aj v našich podmienkach.

Definícia

Tuberkulóza je infekčné ochorenie spôsobené predovšetkým bacilmi *Mycobacterium tuberculosis*, zriedkavejšie *Mycobacterium bovis* a *Mycobacterium africanum*. Hlavným cieľovým orgánom sú pľúca, ale mykobaktérie môžu spôsobovať chorobný proces aj v mimopľúcnych štruktúrach. Výskyt mykobaktérií, ktoré sú vyvolané inými, tzv. atypickými mykobaktériami (*Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium xenopi*, *kansasii*, *fortuitum*) v súvislosti so stavmi s oslabenou imunitou v súčasnosti stúpa^(3, 4).

Rozdelenie orgánového postihnutia podľa posledných kritérií Svetovej zdravotníckej organizácie⁽⁵⁾:

1. **pľúcna tuberkulóza** – choroba, ktorá postihuje parenchým pľúc.

2. **mimopľúcna (extrapulmonálna) tuberkulóza** – choroba, ktorá postihuje mimopľúcne štruktúry
3. pacient s pľúcnou aj s mimopľúcnou formou tuberkulózy sa zaraďuje medzi pľúcne tuberkulózy. Pacient s viacerými miestami postihnutia u mimopľúcnej tuberkulózy sa zaraďuje podľa miesta najväznejšej formy postihnutia⁽⁶⁾.

Patogenéza

Najčastejším prameňom nákazy je chorý človek, menej často zvieratá (hovädzí dobytok, prip. vtáky), alebo kadavery (nákazy z patologických mŕtvych tiel). Mykobaktérie sa šíria vzdušnou cestou a do organizmu vstupujú dýchacími cestami inhaláciou drobných kvapôčiek. Zriedkavejšia je digestívny prenos alebo prenos kontaktom. Veľmi vzácny je hematogénny prenos z matky na plod. Najčastejšou vstupnou bránou je dýchací trakt, o čom svedčí i vysoký podiel pľúcnej tbc, ktorá tvorí 80–90 % všetkých foriem tbc.

Liečba

Cieľom liečby tuberkulózy je vyliečenie chorého na tuberkulózu, prevencia neskorých následkov a úmrtia, prevencia relapsov choroby a zamedzenie prenosu tuberkulózy na osoby, ktoré boli alebo sú v kontakte s pacientom⁽⁵⁾.

Antituberkulotiká (AT) majú v rôznej miere zastúpené tri vlastnosti, a to baktericidnú schopnosť, schopnosť sterilizácie prostredia a schopnosť prevencie vzniku rezistencie mykobaktérii. Isoniazid (H) a rifampicin (R) sú najsilnejšími baktericidnými liekmi, účinkujúcimi proti všetkým populáciám BK; pyrazinamid (Z) je účinný v kyslom prostredí, predovšetkým proti BK v makrofágoch; streptomycin (S)

Tabuľka 1. Odporúčané štandardné liečebné režimy podľa kategórií a počtu mesiacov

kategória liečby	tbc ochorenie pacienta	iniciálna fáza počet mesiacov a kombinácia	pokračovacia fáza počet mesiacov a kombinácia
I.	novozistená pľúcna BK*, novozistená pľúcna BK- s rozsiahlym rtg nálezom, novozistená ťažká forma mimopľúcnej tbc	2 HRZE, alebo 2HRZS (+1 HRZE, resp. HRZS)	4 HR (4 HR 3 x týždenne) alebo 6 HE
II.	BK* zo spúta: recidíva zlyhanie liečby, alebo liečba po prerušení	2 HRZES (+1 HRZES)	5 HRE (4 HRE 3x týž.)
III.	novozistená pľúcna BK-, Novozistená mimopľúcna BK- (menej závažné formy)	2 HRZ	4 HR (4 HR 3x týždenne) alebo 6 HE
IV.	chronické prípady, t.j. BK* aj po liečbe II. kat.	povinná nemocničná (ústavná) špec. liečba podľa citlivosti na antituberkulotiká	

(H = isoniazid, R = Rifampicin, S = Streptomycin, Z = Pyrazinamid, E = Ethambutol)

Tabuľka 2. Rezistencia na antituberkulotiká v SR (ISBT 1990–2000)

rok	BK*	mono rezist.	%	iné rezist.	%	multi rezist.	%	rezist. veľkove	%
1990	1191	28	2,3	7	0,6	2	0,2	37	3,1
1991	1197	29	2,4	5	0,4	2	0,2	36	3,0
1992	1180	30	2,5	7	0,6	3	0,25	40	3,4
1993	1138	26	2,3	8	0,7	2	0,2	36	3,2
1994	1127	32	2,8	4	0,35	2	0,2	38	3,4
1995	961	26	2,7	3	0,3	9	0,9	38	3,95
1996	849	32	3,8	3	0,35	9	1,1	44	5,2
1997	783	36	4,6	9	1,15	10	1,3	55	7,0
1998	744	19	2,5	7	0,99	15	2,0	41	5,5
1999	648	14	2,2	1	0,15	10	1,54	25	3,9
2000	676	30	4,4	8	1,2	19	2,8	57	8,4

pôsobí hlavne proti BK v extracelulárnom prostredí a ethambutol (E) je účinný najmä v kombinácii s predchádzajúcimi AT pri prevencii vzniku liekovej rezistencie. Kombináciou izoniazidu, rifampicinu, pyrazinamidu s ethambutolom (HRZE), resp. so streptomycínom (HRZS) sa dosahuje 90 % negativizácia spúta už na konci druhého mesiaca liečby. Po šiestich mesiacoch liečby bola zistená 95 % efektívnosť liečby bez relapsov. Vzhľadom na to sa v prípadoch novozistenej BK pozitívnej tuberkulózy považuje za dostatočný šesť mesačný liečebný režim s dvojmesačnou iniciálnou fázou v štvorkombinácii a so štvormesačnou pokračovacou fázou v dvojkombinácii (najčastejšie HR). U recidív tbc sa podľa schémy WHO⁽⁵⁾ používajú liečebné režimy s päťkombináciou (SHRZE) v iniciálnej fáze a s trojkombináciou (HRE) v pokračovacej fáze, čím sa redukuje možnosť vzniku ďalšej rezistencie. U chorých s novozistenou BK negatívnu pľúcnu, alebo mimopľúcnu tbc je menším rizikom vznik multirezistentnej tuberkulózy, preto je postačujúca trojkombinácia (HRZ) v iniciálnej fáze a dvojkombinácia (HR) v pokračovacej. Liečba tbc u detí sa riadi rovnakými pravidlami ako liečba dospelých. Príslušné dávky AT sú závislé od hmotnosti, ale liečebné režimy sú rovnaké.

Rezistencia na AT môže byť **primárna**, ak sa vyskytne u pacienta, ktorý predtým nebol liečený AT a bol už infikovaný rezistentným kmeňom, alebo **získaná** (akvírovaná, sekundárna), ak ju zistíme najmenej po jednom mesiaci liečby AT. Primárna rezistencia je podstatne zriedkavejšia, získaná rezistencia sa v 35 sledovaných krajinách vyskytuje v priemere až u 36 % pacientov.

Podľa počtu neúčinných AT ich delíme na mono- až polyrezistentné formy. Vzhľadom na výsadné postavenie izoniazidu (H) a rifampicinu (R) v liečbe tbc, hovoríme pri polyrezistencii na tieto dva preparáty už o **multirezistencii**. Na základe odporúčania WHO a Medzinárodnej únie boja proti tbc a pľúcny chorobám (IUATLD) by mala byť liečba multirezistentnej tbc uskutočňovaná v špecializovaných zariadeniach pri systematickej bakteriologickej kontrole so sledovaním citlivosti na základné, ale aj rezervné AT (v SR v Ústave tbc, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyných Hágach). Liečebné režimy sú založené na kombinácii základných a rezervných liekov (liekov II. radu) s prihliadnutím na akceptovateľnosť, toleranciu, toxicitu a na cenu lieku. Okrem farmakologickej liečby sa opäť do popredia dostáva chirurgická liečba.

K najčastejším príčinám nárastu rezistentných foriem patria:

1. **zo strany lekára:** nedostatočná edukácia a nedostatok skúsenosti s diagnostikou a liečbou tuberkulózných ochorení, neznalosť lokálnej epidemiologickej situácie, spoliehanie sa na publikované „odporúčané“ režimy, nesprávna voľba lieku, zlé dávkovanie (potreba zvážiť pridružené ochorenia!), nedostatočná kontrola a monitorovanie liečby
2. **zo strany pacienta:** nedostatočná spolupráca v dodržiavaní pravidelného užívania liekov a dĺžky trvania užívania antituberkulotík, vysoko riziková forma ochorenia s vysokým počtom mykobaktérií, aktívna tbc prekonaná v nedávnej minulosti, pridružené ochorenia
3. **iné:** nedostatočný program kontroly tuberkulózy, nárast tuberkulózy v populácii s ľahkým prístupom k antituberku-

lotikám bez kontroly dostupnosti liekov, čo vedie k nárastu rezistencie, nedostatok účinných antituberkulotík a poruchy v zásobovaní liekmi, pandémie AIDS, zhoršovanie socioekonomickej situácie a nárast skupín obyvateľstva s rizikovými faktormi pre vznik a šírenie tuberkulózných ochorení (bezdomovci, drogový závislí, väzni, nárast počtu hladujúcich a podvýživných v krajinách sužovaných vojnami a prírodnými katastrofami atď.), zvýšená migrácia (imigranti z krajín s vysokou prevenciou tuberkulózy, vojnoví utečenci, turistika, ekonomickí prisídlenci atď.).⁽⁷⁾

Ak pretrváva pozitivita spúta po 2–3 mesiacoch liečby, je potrebné skontrolovať, či pacient užíva lieky dôsledne. Ide o najčastejšiu príčinu zlyhávania liečby. Konverzia spúta však môže trvať dlhšie u pacientov s ťažkou formou tuberkulózy. Vtedy nie je potrebné upravovať terapiu. Znakom účinnej terapie je znižovanie počtu bacilov v spúte a zlepšujúci sa stav

Tabuľka 3. Antituberkulotiká na liečbu mnoholiekovo rezistentnej tbc

lieky	denná dávka min-max (mg)	akceptabilita	tolerancia	toxická
aminoglykozidy streptomycín amikacín kapreomycín	750–1000	inj. bolestivá	mierna malá mierna	stredná stredná stredná
tionamidy etionamid protionamid	500–750	dobrá	mierna	stredná
pyrazinamid	1 200–1 600	mierna	mierna	nízka
fluorochinolóny ofloxacín ciprofloxacín	600–800 1 000–1 500	dobrá	dobrá	nízka
etambutol	1 000–1 200	dobrá	dobrá	nízka
cykloserín	500–750	dobrá	mierna	vysoká
terizidón	500–750	dobrá	mierna	vysoká
PAS	10–12 g	dobrá	mierna	nízka

Tabuľka 4. Liečebné režimy pri rezistencii na antituberkulotiká

rezistencia na	iniciálna fáza		pokračovacia fáza	
	lieky	minimum trvania v mesiacoch	lieky	trvanie v mesiacoch
izoniazid (streptomycín, tiacetazón)	1. rifampicín 2. aminoglykozid 3. pyrazinamid 4. etambutol	2–3 2–3 2–3 2–3	1. rifampicín 2. etambutol	6 6
izoniazid etambutol (streptomycín)	1. rifampicín 2. aminoglykozid 3. pyrazinamid 4. etionamid	3 3 3 3	1. rifampicín 2. etionamid	6 6
izoniazid rifampicín streptomycín	1. aminoglykozid 2. etionamid 3. pyrazinamid 4. ofloxacín 5. etambutol	3 3 3 3 3	1. etionamid 2. ofloxacín 3. etambutol	18 18 18
izoniazid rifampicín streptomycín etambutol	1. aminoglykozid 2. etionamid 3. pyrazinamid 4. ofloxacín 5. cykloserín	3 3 3 3 3	1. etionamid 2. ofloxacín 3. cykloserín	18 18 18

pacienta nielen klinicky ale aj röntgenologicky. Ak je istota, že pacient užíva lieky správne a aj napriek tomu nedošlo ku konverzii spúta počas 5–6 mesiacov, je vysoko pravdepodobná rezistencia mykobaktérii na všetky podávané antituberkulotiká. Je potrebné opakované vyšetrenie spúta.

Liečebné režimy používané pri rezistentnej forme tuberkulózy

Pretože problém rezistentnej tuberkulózy je mimoriadne závažný z epidemiologického, terapeutického, ale aj ekonomického hľadiska, vydala Svetová zdravotnícka organizácia v spolupráci s Medzinárodnou úniou boja proti tuberkulóze a pľúcny chorobám odporúčania pre liečbu liekovo rezistentnej tuberkulózy. Podľa týchto odporúčaní má liečba prebiehať v špecializovaných zariadeniach, kde je zabezpečená systematická bakteriologická kontrola vrátane sledovania bakteriálnej citlivosti, a to nielen na základné, ale aj na rezervné antituberkulotiká, ktoré sa uplatňujú v liečbe rezistentných foriem tuberkulózy. Na Slovensku sme sústredili liečbu rezistentných foriem tbc do Vyšných Hágov, kde je vytvorené špecializované oddelenie pre liečbu predovšetkým multirezistentných kmeňov. Situácia vo výskyte a liečbe rezistentných kmeňov tbc je veľmi dobrá ako ukazuje prehľad v tabuľke 2.

Liečebné režimy v liečbe rezistentných foriem tuberkulózy sú založené na kombinácii základných liekov a liekov tzv. II. radu. Výber a kombinácia závisia od získaných údajov a situácie u každého individuálneho pacienta.

Pri liečbe mnoholiekovej rezistencie tuberkulózy poznáme tri skupiny antituberkulotík:

1. **lieky s baktericídnu aktivitou** – aminoglykozidy, tionamidy, pyrazinamid, rifampicín
2. **lieky s nízkou baktericídnu aktivitou** – fluorochinolóny
3. **lieky s bakteriostatickým účinkom** – etambutol, cykloserín, PAS⁽⁸⁾.

Pri rezistencii na izoniazid samotný alebo v kombinácii so streptomycínom (a na tiacetazón), ale pri zachovanej citlivosti na rifampicín, použijeme režim dva mesiace kombinácia izoniazid, rifampicín, streptomycín, pyrazinamid, etambutol, nasledovaná jednomesačným podávaním kombinácie izoniazid, rifampicín, pyrazinamid, etambutol v iniciálnej fáze. V pokračovacej fáze liečby rifampicín a etambutol do deviatich mesiacov.

Ak zlyhá tento režim a pretrváva bakteriologická pozitivita, možno v liečbe použiť režim tzv. tretej línie, ktorý by mal obsahovať najmenej tri lieky doteraz nepoužívané (kanamycín, etionamid, ofloxacín) a pyrazinamid. Po bakteriologickej konverzii sa v kontinuálnej fáze použijú dva najlepšie tolerované a najčastejšie podávané lieky.

Ak je prítomná rezistencia na izoniazid a etambutol (s rezistenciou na streptomycín), použije sa rifampicín a etionamid počas deviatich mesiacov s pyrazinamidom a jedným zo skupiny aminoglykozidov počas iniciálnej fázy až do konverzie spúta. Ak nie je dostupný etionamid, možno použiť ofloxacín.

Pri rezistencii na izoniazid a rifampicín treba použiť režim piatich liekov. Počas iniciálnej fázy sa použije etionamid spolu s ofloxacínom a bakteriostatickým liekom (etambutolom),

spolu s pyrazinamidom a aminoglykozidom, ktoré sa používajú minimálne tri mesiace, alebo až do konverzie spúta. V pokračovacej fáze sa použije etionamid spolu s ofloxacinom a ďalším bakteriostatickým liekom počas 18 mesiacov po konverzii spúta.

Pri rezistencii na izoniazid, rifampicín a etambutol (s alebo bez rezistencie na streptomycín) sa v iniciálnej fáze používa etionamid s ofloxacinom, cykloserínom, pyrazinamidom a dostupným aminoglykozidom najmenej počas troch mesiacov alebo do konverzie spúta. Počas pokračujúcej fázy trvajúcej minimálne 18 mesiacov sa používa etionamid, ofloxacin, cykloserín (alebo PAS). V prípade rezistencie na pyrazinamid sa tento vynecháva a zostáva v režime cykloserín^(9, 10) (vid v tabuľke 3, 4).

Záver

Mnoholieková rezistencia pri tbc má nepriaznivé dôsledky na pacienta, na okolie a je finančne veľmi náročná. Paci-

enti s kmeňmi rezistentnými na štyri až päť antituberkulotík majú iba 50 % šancu na prežitie, čo je stav, porovnateľný so situáciou v predantibiotickej ére. Pre bezprostredné okolie pacienta, vrátane zdravotníckeho personálu, predstavuje multirezistentná tbc hrozbu infekcie tuberkulóznymi mykobaktériami odolnými na liečbu a pre štát ekonomické zaťaženie. Preto WHO v poslednom desaťročí kladie veľký dôraz na priamy dohľad zdravotníckych pracovníkov nad celým priebehom liečby pomocou programu DOTS (Directly Observed Treatment, Short Course). DOTS znamená priamu kontrolu užívania liekov personálom, ktoré potom môžu byť podávané v krátkodobých, šesťmesačných režimoch. Týmto spôsobom sa dá najúčinnšie zabrániť vzniku rezistentných kmeňov.

Liečba rezistentných kmeňov vyžaduje podstatne dlhobokejšiu hospitalizáciu s väčším počtom antituberkulotík, vyššej ceny a celková liečba sa predlžuje až na 18–24 mesiacov⁽¹¹⁾.

Literatúra

1. Connolly MA, Chaulet P, Raviglione MC. Epidemiology of Tuberculosis. Eur Respir Mon 1997; 4: 51–67.
2. Crofton J, Horne N, Miller F. Clinical Tuberculosis. London and Basigstoke Macmillan Education LTD 1992: 210s.
3. Rieder HL. Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. Saint-Michel Internat. Union Against Tuberculosis and Lung-Dis 1999: 162s.
4. Styblo K, Raviglione MC. Tuberculosis. Public Health Aspects. In: Encyclopedia of Human Biology, 2nd ed Academic Press 1997; 8: 537–558.
5. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. Treatment of tuberculosis, guidelines for national programmes. WHO/TB/ 97.220 1997: 77s.
6. Krištufek P, Uhliarík I, Rajecová E, Chovan L, Nevická E, Švejnochová M, Trenkler J. Zabezpečenie jednotného postupu pre diagnostiku, klasifikáciu, liečbu a dispenzarizáciu tuberkulózy a ostatných mykobakteriôz, pre dlhodobú domácu oxygenoterapiu a pre dispenzárnú starostlivosť v odbore TaRCH. Bratislava MZ SR 1998: 14s.
7. Crofton J. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO Geneva 1997; 47: 20–21.
8. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetics insights. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 496–514.
9. Farmer PE. The Dilemma of MDRTB in the Global Era. Int Jtuberc Lung Dis, 2, 1998: 869–876.
10. Solovič I, Trenkler J, Hamžík J. Rezistentná tuberkulóza na Slovensku. Stud. pneumol phtiseol 2000; 5: 217–219.
11. Solovič I. Súčasný problém liečby tuberkulózy-problém liečby rezistentných kmeňov. Respiro 2001; 2: 7–9.

MUDr. Eva Rajecová

Krajinská 91, 825 56 Bratislava

Národný ústav tuberkulózy a respiračných chorôb

e-mail: rajecova@nutarch.sk