

# FARMAKOTERAPIA

## rezistentnej tuberkulózy pľúc

Zlepšovanie prístupu k liečbe tuberkulózy je jedným z cieľov v rámci celosvetového boja s tuberkulózou. V súvislosti s touto snahou si zvláštnu pozornosť vyžaduje liečba rezistentných foriem tuberkulózy, ktorá je v porovnaní s liečbou tuberkulózy so zachovanou citlivosťou výrazne dlhšia, s menším efektom, vyznačuje sa vyššou toxicitou a je aj finančne náročnejšia.

*Za rezistentnú formu tuberkulózy považujeme ochorenie vyvolané kmeňom *Mycobacterium tuberculosis complex*, ktorý je rezistentný na minimálne jedno antituberkulotikum 1. línie. Multirezistentnou označujeme tuberkulózu, kedy je kmeň rezistentný minimálne na rifampicín a isoniazid (MDR-Tb). O extenzívne liekovo rezistentnú tuberkulózu (XDR-Tb) sa jedná, ak je kmeň rezistentný na rifampicín, isoniazid a zároveň aspoň na jeden fluorochinolón, a zároveň aspoň na jeden z injekčných antituberkulotík (amikacín, kapreomycín, kanamycín).*

### Výskyt rezistentnej tuberkulózy

V roku 2018 bola celosvetovo u približne pol milióna pacientov zistená tuberkulóza rezistentná na rifampicín (RR-Tb), čo je okolo 5 % z celkového počtu prípadov tuberkulózy za daný rok. Multirezistentná tuberkulóza tvorila 78 % všetkých prípadov rifampicín rezistentnej tuberkulózy. Viac ako polovica prípadov multirezistentnej tuberkulózy vo svete

sa vyskytovala v troch krajinách: India (27 %), Čína (14 %) a Ruská federácia (9 %). Na Slovensku bola multirezistentná forma tuberkulózy (vrátane XDR-Tb) identifikovaná u 8 pacientov v roku 2017 a u 3 pacientov v roku 2018, čo sú približne 3 %, resp. 1 % z celkového počtu nahlásených prípadov tuberkulózy za daný rok.

*Najnovšie trendy poukazujú na možnosti dizajnovat' farmakoterapiu rezistentnej tuberkulózy priamo na mieru pacienta.*

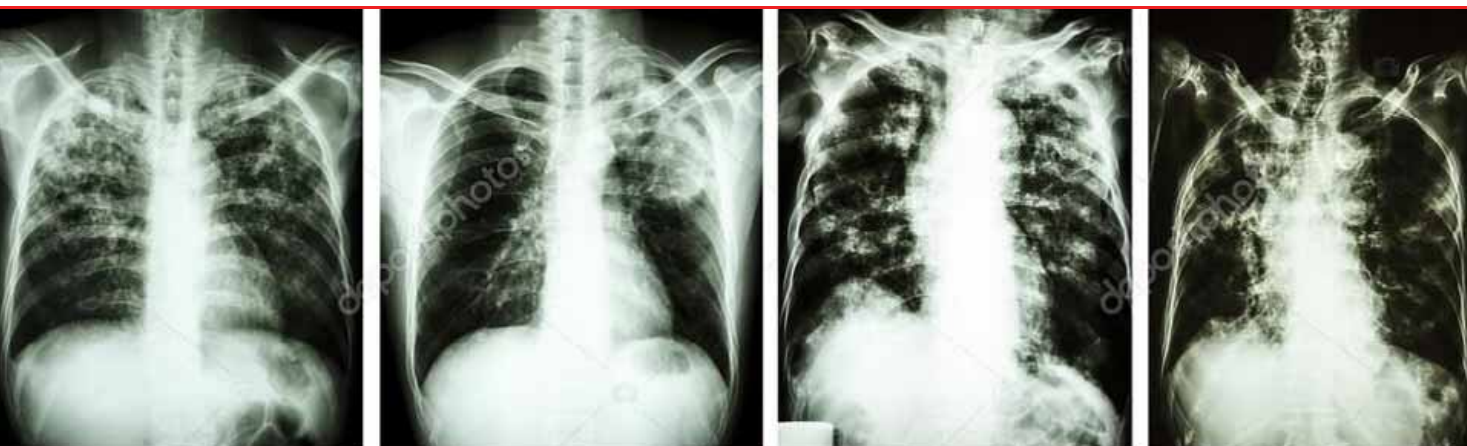
### Diagnostika rezistentnej tuberkulózy

Diagnostika tuberkulózy sa opiera o dôkladnú anamnézu so zhodnotením epidemiologickej situácie a o klinické vyšetrenie pacienta. V rámci diagnostiky sa vykonávajú tuberkulínový kožný test a laboratórne vyšetrenia – mikrobiologické, serologické a histologické. Nezastupiteľnú úlohu majú zobrazovacie metódy,

konkrétne zadopredná röntgenová snímka pľúc, prípadne CT skeny. Jednoznačným dôkazom ochorenia tuberkulózy je pozitívna kultivácia *Mycobacterium tuberculosis complex* v rôznych biologických materiáloch. Najčastejšie sa vyšetruje spútum odobrané ráno nalačno alebo po inhalácii solného roztoku. V súčasnosti je zdĺhavé, niekoľko týždňov trvajúce, kultivačné vyšetrenie dopĺňované rýchlymi molekulárno-genetickými technikami, ktoré využívajú polymerázové reťazové reakcie (PCR). Ich pozitívny výsledok, ktorý môže mikrobiológ poskytnúť už za dve hodiny, signalizuje prítomnosť novej infekcie. Metódou PCR sa zisťuje aj prítomnosť génov rezistencie kmeňa na rifampicín, čo umožňuje včasné začatie liečby rezistentnej tuberkulózy.

### Liečba rezistentnej tuberkulózy

Súčasný štandard farmakologickej liečby rezistentnej tuberkulózy uvádza Svetová zdravotnícka organizácia v *Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment* z roku 2019. Štandardná farmakoterapia multirezistentnej tuberkulózy je tvorená kombináciou štyroch až piatich antituberkulotík v intenzívnej



♦ **Súčasný štandard farmakologickej liečby rezistentnej tuberkulózy uvádza Svetová zdravotnícka organizácia v Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment z roku 2019. Štandardná farmakoterapia multirezistentnej tuberkulózy je tvorená kombináciou štyroch až piatich antituberkulotík v intenzívnej fáze, pričom celková doba liečby má byť minimálne osemnásť až dvadsať mesiacov.**

fáze, pričom celková doba liečby má byť minimálne osemnásť až dvadsať mesiacov. Účinnosť liečby sa hodnotí kultiváciou spúta v mesačných intervaloch. Od prvej kultivačnej konverzie spúta má byť pacient liečený ešte aspoň pätnásť až sedemdesiat mesiacov. Pri výbere liečiv je potrebné vziať do úvahy aktuálnu citlivosť izolovaného kmeňa, históriu liečby pacienta, tolerabilitu liekov a ich potenciál pre liekové interakcie. Liečba pacientov je v mnohých prípadoch individuálna a okrem konzervatívnej liečby antituberkulotikami sa v stále väčšej miere využíva aj chirurgická liečba. Farmakoterapia rezistentnej tuberkulózy prešla v priebehu ostatných rokov výraznými zmenami. Preferuje sa perorálna lieková forma pred injekčne podávanými liečivami. V niektorých prípadoch sa pristupuje ku kratšiemu režimu trvajúcemu deväť až dvanásť mesiacov. Do liečebných režimov bolo znovu zaradené liečivo klofazimín a po potvrdení účinnosti bol pridaný linezolid. Po viac ako päťdesiatich rokoch boli do farmakoterapie tuberkulózy zaradené aj nové antituberkulotiká bedachilín a delamanid, ktoré vykazujú vyššiu účinnosť voči *Mycobacterium tu-*

*berculosis* v porovnaní so staršími liečivami. Farmakoterapia pacienta je vyštavaná z troch nosných liečiv: levofloxacín alebo moxifloxacín, bedachilín a linezolid (skupina A), ku ktorým sa pridávajú dve liečivá zo skupiny B, klofazimín a cykloserín.

#### Monitoring pacienta počas liečby

Vzhľadom na dĺžku podávania kombinácie antituberkulotík je nevyhnutný monitoring pacienta z hľadiska výskytu nežiaducich účinkov. U pacientov užívajúcich liečivá predlžujúce QT interval, akými sú klofazimín, bedachilín, moxifloxacín či levofloxacín, je pred nasadením liečby potrebné upraviť hladiny elektrolytov a sledovať ich spolu s EKG v pravidelných intervaloch počas celej doby podávania. Ak sa zaznamená klinicky významná komorová arytmia alebo ak je pozorovaný QTc > 500 ms, je potrebné prerušiť podávanie týchto liečiv. Pri bedachilíne sa v mesačných intervaloch

monitoruje aj stav funkcie pečene. Z hľadiska možnej neurotoxicity sa sleduje pacient liečený fluorochinolónmi, cykloserínom a linezolidom. Pri linezolide sa periférna neuropatia objavuje zvyčajne až po niekoľkých mesiacoch liečby. Najobávanejšia je neuritída postihujúca *nervus opticus*, ktorá môže spôsobiť poruchu farebného videnia, až úplnú stratu zraku. Medzi závažnejšie nežiaduce prejavy linezolidu patrí aj myelotoxicita, preto je potrebné monitorovať kompletný krvný obraz pacienta, na začiatku liečby týždenne, neskôr mesačne.

#### Dostupnosť liečby rezistentnej tuberkulózy na Slovensku

Najnovšie odporúčania WHO pre farmakoterapiu multirezistentnej tuberkulózy priniesli nepochybne lepšiu prognózu pacientovi, zároveň sa však výrazne zvýšila cena farmakoterapie, čo môže negatívne vplyvať na jej dostupnosť.

Tabuľka 1: Rozdelenie liečiv odporúčaných na liečbu MDR-Tb (WHO 2019)

skupina	liečivo	skratka
Skupina A zaradiť do liečby všetky tri liečivá (ak môžu byť podávané)	levofloxacín ALEBO moxifloxacín	Lfx/Mfx
	bedachilín	Bdq
	linezolid	Lzd
Skupina B pridať obe liečivá (ak môžu byť podávané)	klofazimín	Cfz
	cykloserín ALEBO terizidón	Cs/Trd
Skupina C na doplnenie, ak nemôžu byť podávané liečivá zo skupiny A a B	etambutol	E
	delamanid	Dlm
	pyrazinamid	Z
	imipeném-cilastatin ALEBO meropeném	lpm-Cln/Mpm
	amikacín ALEBO (streptomycín)	Am/(S)
	etionamid ALEBO prothionamid	Eto/Pto
kyselina para-aminosalicylová	PAS	

Tabuľka 2: Prehľad antituberkulotík na liečbu MDR-Tb a ich dostupnosť na Slovensku

antituberkulotikum	liek registrovaný na SK	povolenie MZSR na mimoriadny dovoz	liek kategorizovaný na SK/typ úhrady	preskripcia v ambulantnej starostlivosti pneumológa
<b>Skupina A</b>				
levofloxacín	áno	–	áno/S	s indikačným obm. bez TBC
moxifloxacín	áno	–	áno/S	s indikačným obm. bez TBC
linezolid	áno	–	áno/I	s indikačným obm. bez TBC
bedachilín	áno	–	nekategorizovaný	so schválenou úhradou ZP
<b>Skupina B</b>				
klofazimín	nie	individuálne	–	so schválenou úhradou ZP
cykloserín	nie	individuálne	–	so schválenou úhradou ZP
terizidón	nie	nie	–	–
<b>Skupina C</b>				
etambutol	áno	–	áno/S	s indik. obm. zahŕňajúcim TBC
delamanid	nie	nie	–	–
pyrazinamid	nie	skupinové	–	so schválenou úhradou ZP
imipeném-cilastatín	áno	–	nie v ambul. ZS	–
meropeném	áno	–	nie v ambul. ZS	–
amikacín	áno	–	nie v ambul. ZS	–
streptomycín	nie	skupinové	–	–
etionamid	nie	nie	–	–
protionamid	nie	nie	–	–
para-aminosalicylová k.	nie	nie	–	–



V nových odporúčaní sa nachádza celkovo sedemnaásť liečiv. Na Slovensku sa v súčasnosti používa desať antituberkulotík II. línie. Šesť z nich je registrovaných Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (levofloxacín, moxifloxacín, linezolid, bedachilín, amikacín, etambutol) a štyri sú neregistrované lieky, zabezpečované mimoriadnym dovozom. V dvoch prípa-

doch ide o skupinové povolenie (pyrazinamid, streptomycín), v prípade cykloserínu a klofazimínu je potrebné žiadať Ministerstvo zdravotníctva SR o individuálne povolenie na dovoz lieku pre konkrétneho pacienta. V ambulantnej starostlivosti k tomu navyše pribúda povinnosť žiadať zdravotnú poisťovňu o úhradu lieku na základe verejného

zdravotného poistenia. O úhradu pre konkrétneho pacienta je potrebné žiadať aj pri novom antituberkulotiku bedachilín, ktorý je registrovaný, ale nenachádza sa v kategorizačnom zozname.

#### **Budúcnosť liečby rezistentnej tuberkulózy**

Najnovšie trendy poukazujú na možnosti dizajnovat' farmakoterapiu rezistentnej tuberkulózy priamo na mieru pacienta, tzv. *host-directed therapies*, vychádzajúc z populačných údajov, komorbidity pacienta, z údajov o jeho genetike, ktorá ovplyvňuje metabolizmus a biologickú dostupnosť lieku, i z údajov o genetike mykobakteriálneho kmeňa. Takto personalizovaná terapia tuberkulózy prispieje k zníženiu poškodenia tkanív pacienta liečbou a k zlepšeniu výsledkov farmakoterapie.

PharmDr. Pavlína Dobáková  
Nemocničná lekárka, Národný ústav  
tuberkulózy, pľúcnych chorôb  
a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy