

Liečba tuberkulózy. Mimoplúcna tuberkulóza. Netuberkulózne mykobakteriόzy

Všeobecné lekárstvo
Ftizeológia, prednáška #3

Robert Vyšehradský



Farmakologická liečba.

Základné princípy a pojmy

- kombinácia
- dlhodobá liečba (skrátенý režim = 6 mes.)
- iniciálna/pokračovacia fáza
- obvykle jedna denná dávka
- antituberkulotiká prvej, druhej a tretej generácie
- MDR = multi drug-resistant (resistencia voči izoniazidu a rifampicinu)
- XDR = extensively drug-resistant (MDR +
resistencia voči ktorémukoľvek fluorochinolónu a
niektorému injekčnému lieku 2. generácie:
amikacin, kanamycin, kapreomycin)

Antituberkulotiká 1. generácie

- H - izoniazid
- R - rifampicin
- Z - pyrazinamid
- E - etambutol
- S - streptomycin
- 2HRZE/4(HR)₃

Antituberkulotiká 2. generácie

- aminoglykozidy (amikacin)
- polypeptidy (kapreomycin, viomycin, enviomycin)
- fluorochinolóny (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)
- thioamidy (ethionamid, prothionamid)
- cycloserin
- terizidon

Antituberkulotiká 3. generácie

- rifabutin, rifapentin
- makrolidy
- linezolid
- thioacetazon
- thioridazin
- arginin
- vitamin D
- bedaquilin

Štandardný liečebný režim

	Noví pacienti, u ktorých sa predpokladá alebo bola dokázaná citlivosť voči AT	V minulosti liečení
S	2HRZE/4HR	DST alebo 2HRZES/1HRZE/5HRE
A	2HRZE/4(HR) ₃	
HIV-	2(HRZE) ₃ /4(HR) ₃	

S - štandardný režim

A - alternatívny režim

HIV- - alternatíva pre pacientov, ktorí nežijú s HIV+ osobou alebo v prostredí s vysokou prevalenciou HIV

DST - stanovenie citlivosti (drug susceptibility testing)

90% sterilizácia po 2 mes.,

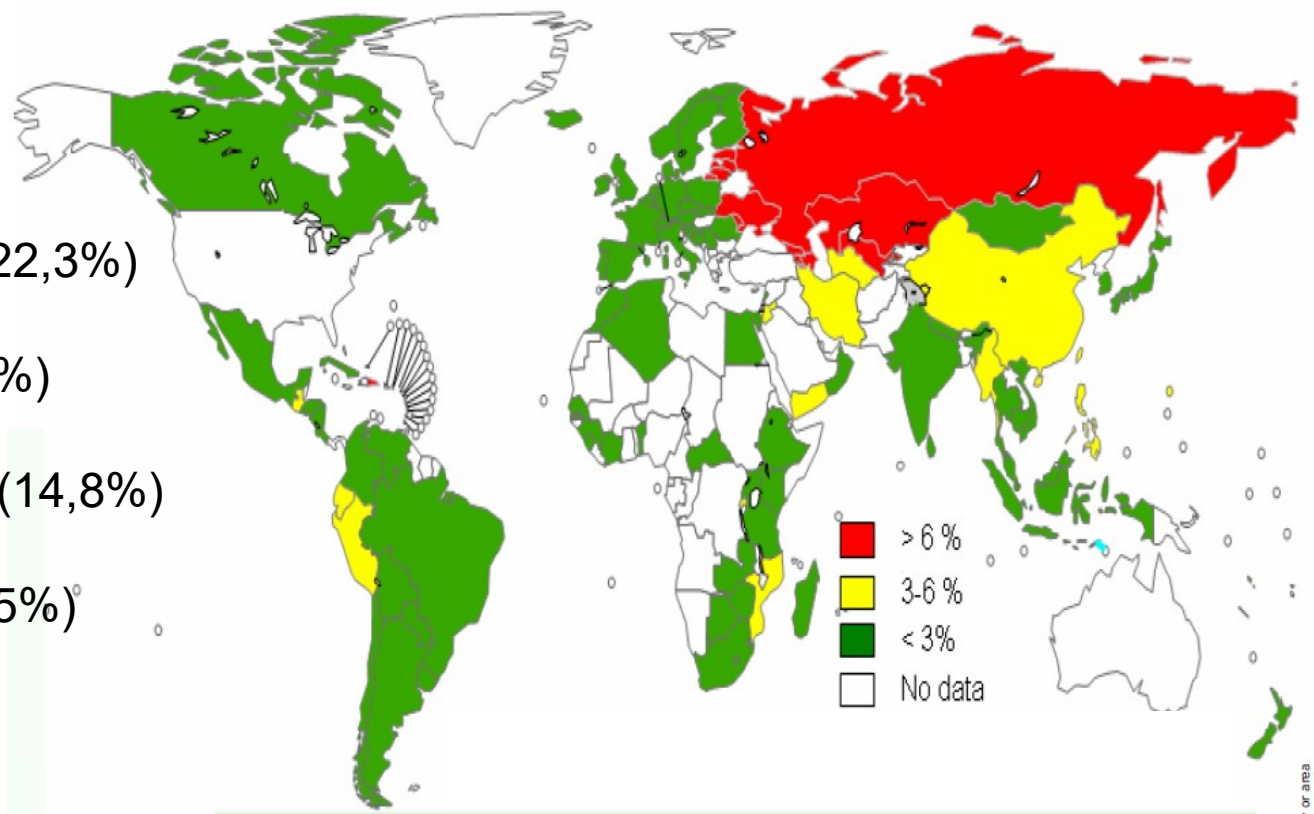
95% účinnosť po 6 mes.

Stanovenie citlivosti

- Štandardná metóda (6-9 mes.).
- Rýchla metóda - molekulárne-amplifikačné metódy napr. „line probe test“ (2-7 dní).
- Ak prevalencia MDR $> 3\%$ potom DST u všetkých novozistených prípadov.

MDR medzi novými prípadmi TBC, 1994-2007

1. Azerbaidžan, Baku (22,3%)
2. Moldavsko (19,4%)
3. Ukrajina, Doneck (16%)
4. Rusko, Tomsk (15%)
5. Uzbekistan, Taškent (14,8%)
6. Estónsko (13,3%)
7. Rusko, Marijsko (12,5%)
8. Litva (10,8%)
9. Lotyšsko (9,8%)
10. Arménsko (9,4%)
11. Rusko, Orel (8,8%)
12. Mongolsko - vnútrozemie (7,3%)
13. Čína, Heilongjiang (7,2%)
14. Gruzínsko (6,8%)



Účinnosť liečby MDR-TB = 52%

Štandardný režim pre liečbu MDR-TB 2018

- levofloxacin/moxifloxacin + bedaquilin + linezolid
- + clofazimin + cycloserin
- ? + etambutol, delamanid, pyrazinamid, imipenem-cilastatin/meropenem, amikacin/streptomycin, ethionamid, prothionamid, PAS
- 20 mes. po debacilizácii

Isoniazid

- syntetický, baktericídny/-statický, intracelulárne
- inhibuje syntézu k. mykolovej
- klinicky dostupný od 1952
- dobrá rezorbcia z GIT, p.o., i.v.
- 4-6 mg/kg (<900 mg/deň)
- NÚL:
 - GIT intolerancia
 - hepatotoxicita
 - NS (kŕčové stavy, psychické poruchy, periférne neuropatie)
 - anémia
 - indukcia SLE
 - alergia

Rifampicin

- semisyntetické bactericídne antibiotikum
- inhibícia RNA-polymerázy
- klinicky dostupný od 1967
- dobrá rezorbcia z GIT, p.o., i.v.
- 8-12 mg/kg (<600 mg/deň)
- NÚL:
 - GIT intolerancia
 - hepatotoxicita
 - flu-like sy.
 - alergia (šok, purpura)
 - renálne zlyhanie
 - hypofunkcia nadobličiek
 - oranžovo-červené sfarbenie telesných tekutín

Pyrazinamid

- bakteriostatický, prechádza cez hematoencefalickú bariéru
- účinný v kyslom prostredí
- rýchly vývoj získanej rezistencie
- inhibícia syntézy mastných kyselín
- dobrá rezorbcia z GIT
- 20-30 mg/kg (<2000 mg/deň)
- NÚL:
 - GIT intolerancia
 - hepatotoxicita
 - hyperurikémia
 - alergia, fotosenzitivita
 - anémia

Etambutol

- bakteriostatický, syntetický
- blokáda stavby b. steny
- dobrá rezorbcia z GIT
- 15-20 mg/kg (<1600 mg/deň)
- NÚL:
 - optická neuritída
 - hyperurikémia

Streptomycin

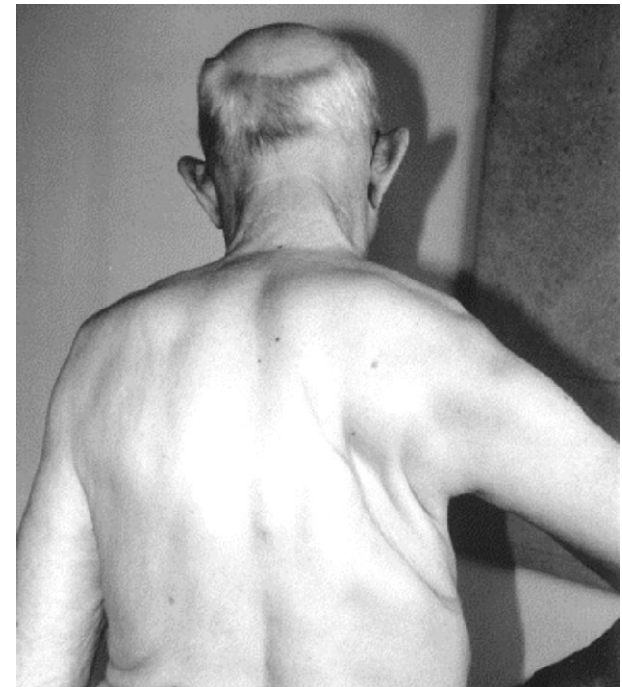
- bakteriostatický, účinný v neutrálnom a alkalickom prostredí
- aminoglykozidové antibiotikum
- inhibícia syntézy bielkovín
- klinicky dostupný od 1947 (prvé AT)
- nerezorbuje sa z GIT – i.m.
- 1000 mg/deň (500-750 mg/deň u starších)
- NÚL:
 - toxicita voči n. vestibulocochlearis (strata sluchu, tinnitus, vertigo, ataxia)
 - nefrotoxicita

Kortikosteroidy

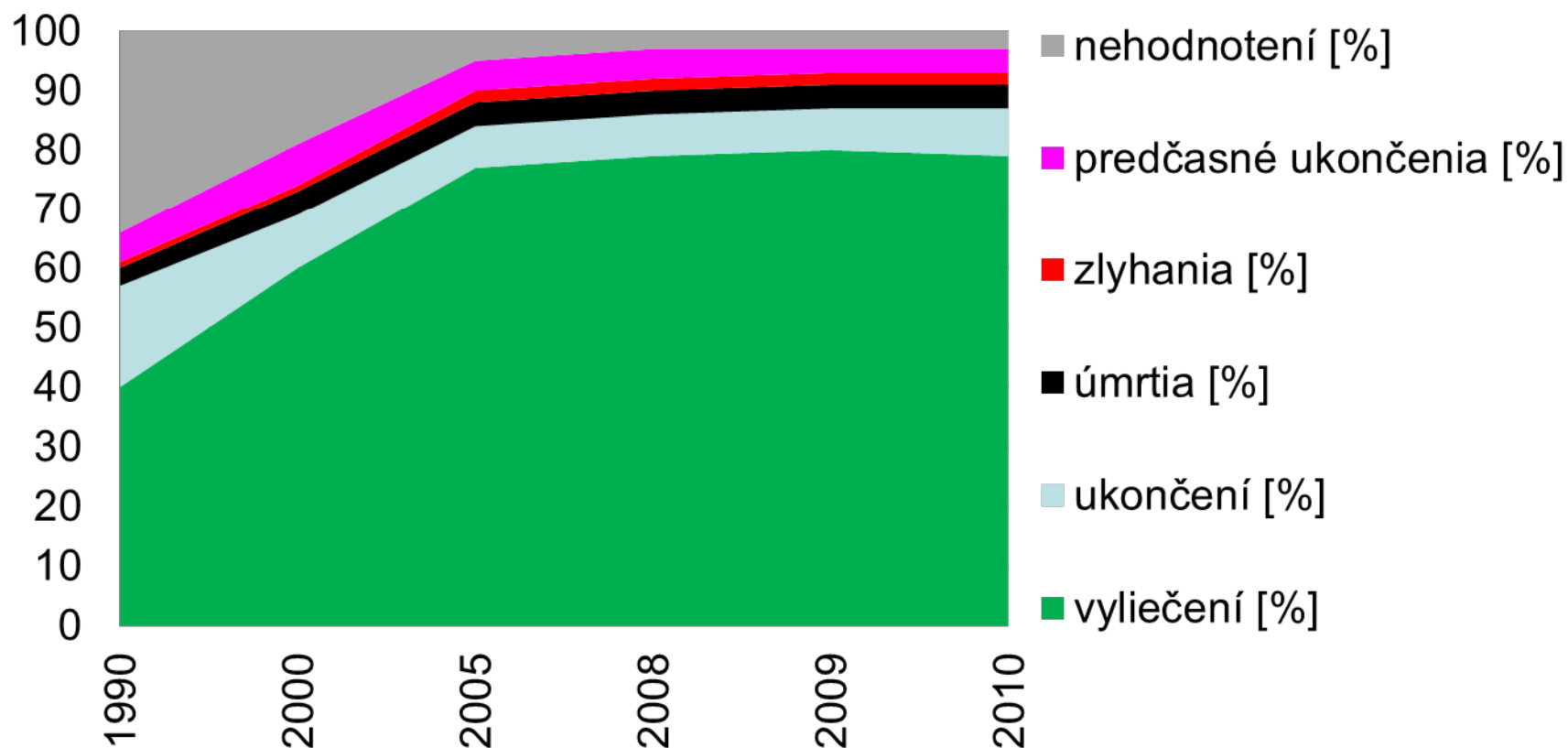
- meningitída, perikarditída, pleuritída, ťažké formy TBC - prednison 20-60 mg/deň detrahovaný počas 4-8 týžd.
- peritonitída, miliárna TBC, osteomyelitída, laryngeálna TBC, lymfadenitída a urogenitálna TBC?

Chirurgická liečba

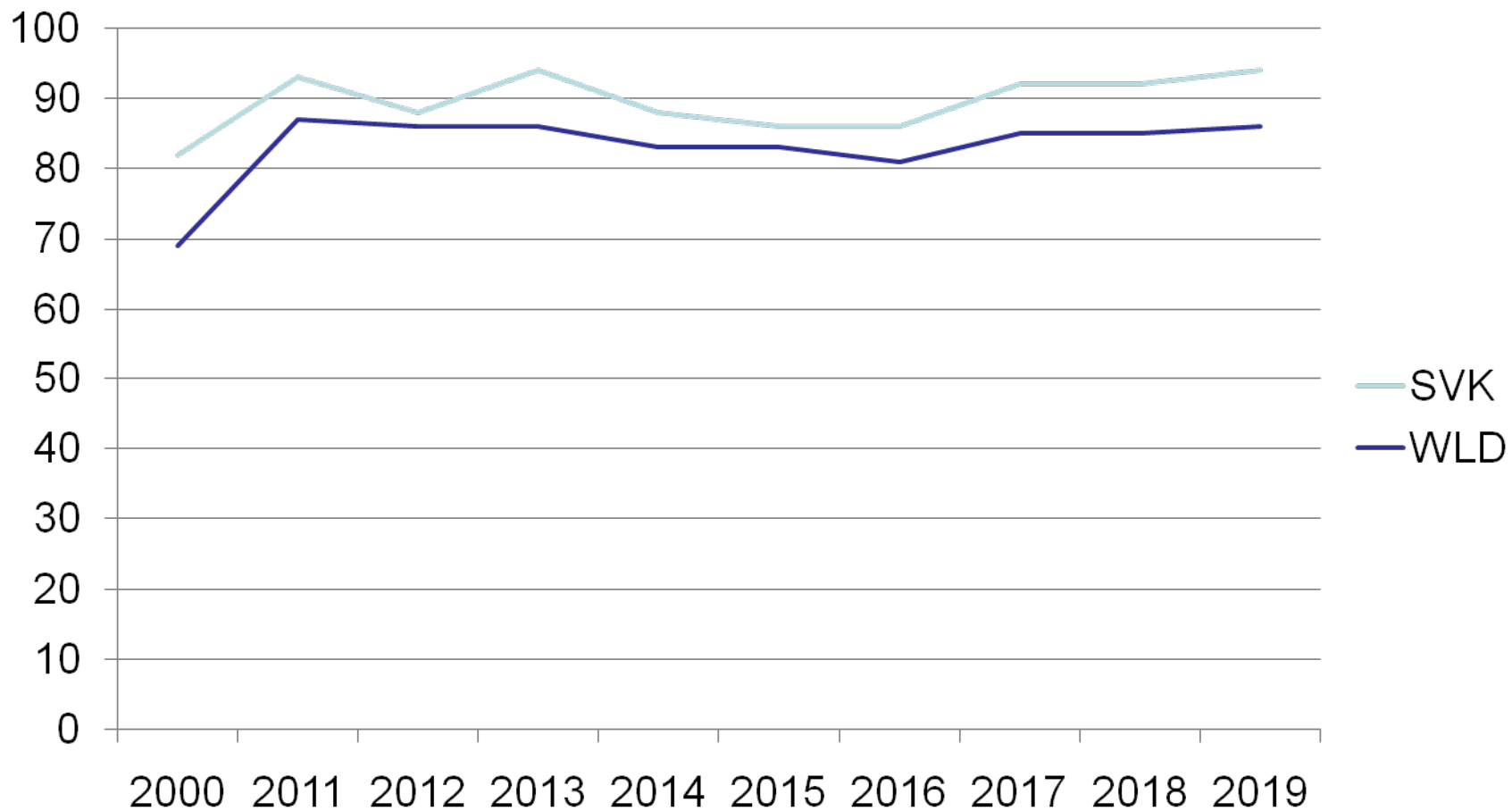
- pneumotorax
- plombáž pleurálnej dutiny (porcelánové guľky)
- torakoplastika
- frenikoexairéza
- resekcia



Liečebné výsledky vo svete (nové mikroskopicky pozit. prípady)



Úspešnosť liečby tuberkulózy vo svete a na Slovensku



Globálne ciele kontroly nad TBC

- Vyliečiť 85% mikroskopicky pozit. prípadov
- Diagnostikovať > 70% prípadov

Zásady chemoterapie

- štandardizovaná liečba
- zachovať RMP
- DOTS
- fixné kombinácie
- zákaz voľného predaja

DOT (Directly Observed Therapy)

- podľa možnosti u všetkých
- zvlášť pri intermitentnej liečbe
- redukuje relapsy a získanú rezistenciu

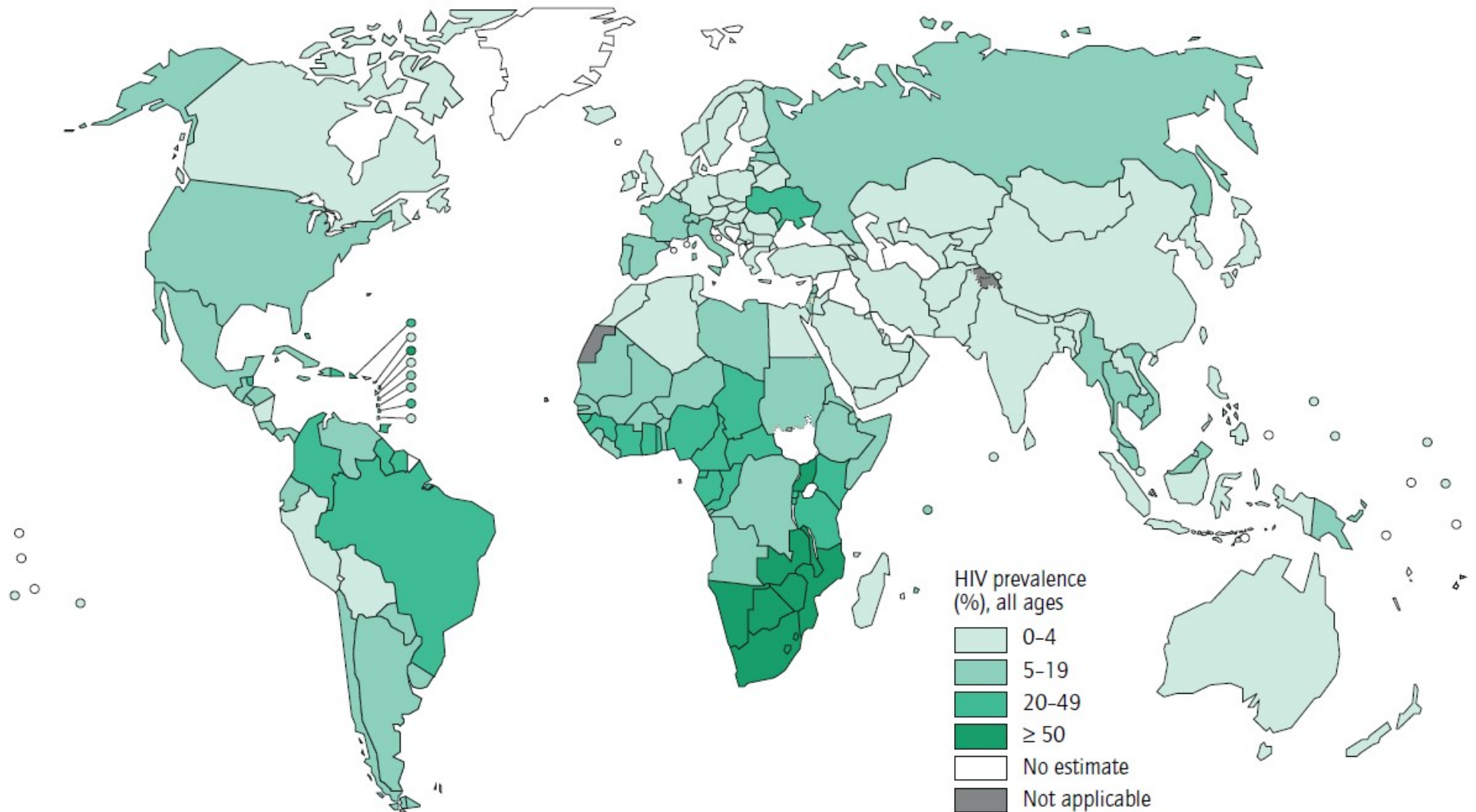
Indikácie pre hospitalizáciu

- zlý celkový stav
- komplikácie (hemoptýza, PNO)
- komplikácie liečby (ťažké poškodenie pečene, purpura, alergické reakcie)
- závažné komorbidity (diabetes, renálne zlyhanie, vredová choroba gastroduodena)

Komorbidity zvyšujúce riziko vývoja TBC

Okolnosť	Nárast relat. rizika
Silikóza	30-krát
Renálne zlyhanie	10-26-krát
Diabetes mellitus	2-4-krát
Gastrektómia	
Jejuno-ileálny bypass	
Transplantácia obličiek alebo srdca	
Karcinóm hlavy a krku	
Iné nádory	
BMI<18,5 [kg/m ²]	2-3-krát
Závislí na i.v. drogách, alkoholici	
Imunosupresia (lieky, HIV)	
Chronická malabsorbcia	
Deficit vitamínu D	
Liečba anti-TNF-alfa Ab	

HIV prevalence medzi novými prípismi TBC, 2011



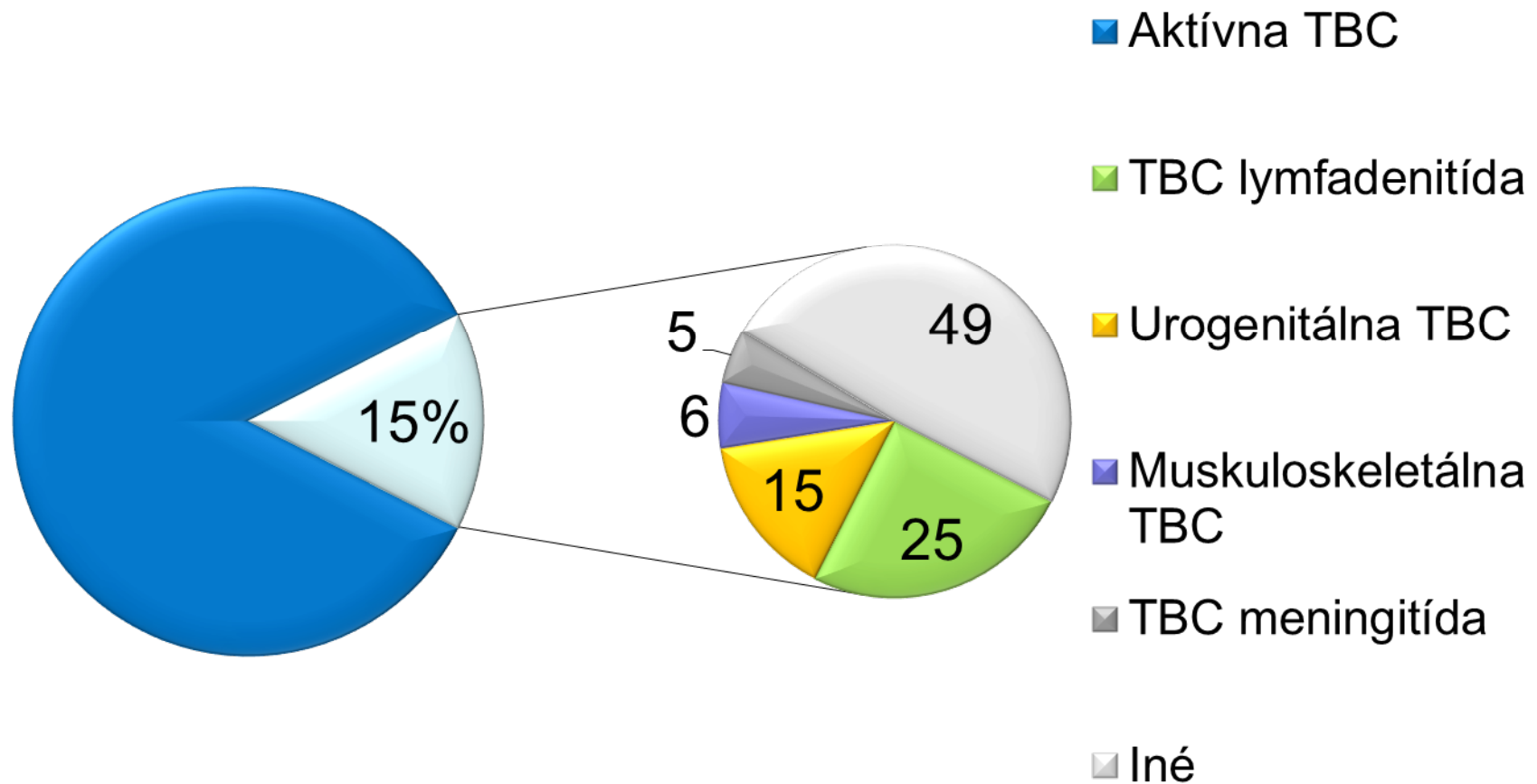
Štádium HIV infekcie a TBC

	Včasné štádium	Neskoré štádium
RTG	Infiltráty a kaverny v horných lalokoch	Lymfadenomegália, pleuritída, miliárny rozsev, difúzne infiltráty, negat.
Spútum mikr. +	často	zriedkavejšie
Tuberkulín	často	zriedkavejšie
Mimoplúcne postihnutie	zriedkavejšie	často

Mimoplúcna TBC

- 15% pacientov s aktívnou TBC
- častejšie u imunokompromitovaných
 - LU
 - pleura
 - urogenitálny systém
 - kosti a kĺby
 - meningy
 - peritoneum a GIT

Mimoplúcna TBC



TBC lymfadenitída

- 25% mimoplúcnych foriem
- M. tuberculosis, M. scrofulaceum
- predné krčné LU
- nebolestivé zdurenie
- iniciálne tuhé, neskôr veľké, fistulujúce
- biopsia, mikroskopia (50% pozit.), kultivácia (80% pozit.)
- AT + resekcia
- jazvenie



Urogenitálna TBC

15% mimoplúcnych foriem

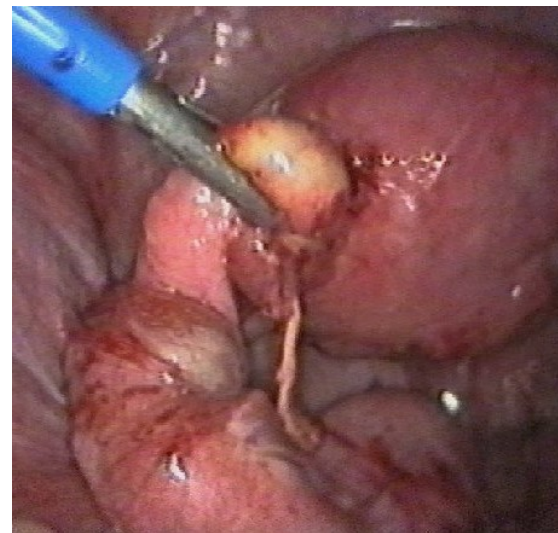
TBC močového traktu

- dyzúria, hematória, polakizúria, bolesti v driekovej oblasti
- horúčka a celkové príznaky
- <10% pacientov
- sterilná pyúria



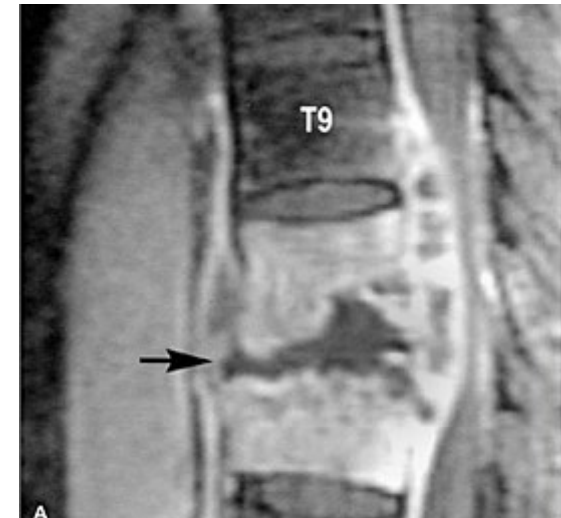
Genitálna TBC

- bolesť v malej panve
- krvácanie mimo menštruácie
- nepravidelný menzes
- amenorhea
- neplodnosť



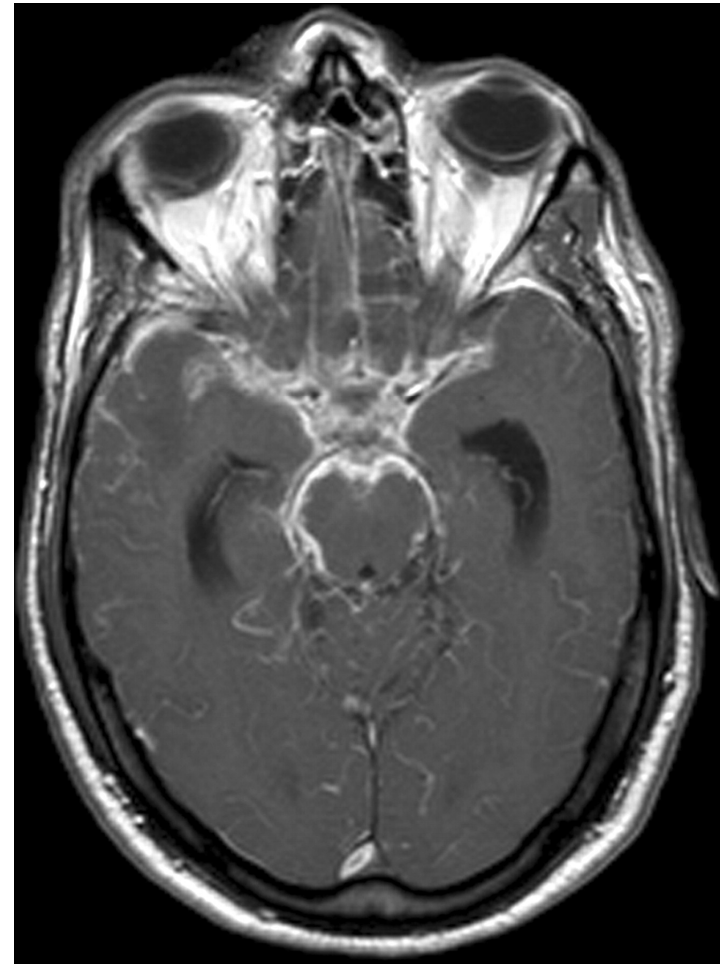
Muskuloskeletálna TBC

- 6% mimoplúcnych foriem
- stredný vek, HIV-infikovaní
- kaudálne časti chrbtice a váhonosné kĺby
- “studený absces”



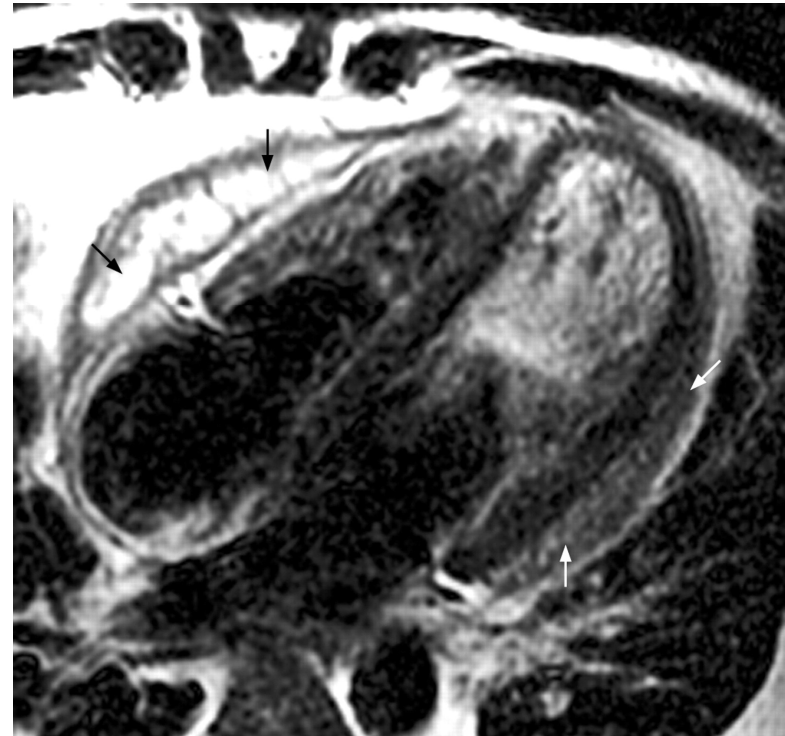
TBC meningitída

- 5% mimoplúcnych foriem
- starší a HIV-infikovaní
- zmätenosť, poruchy správania, bolesti hlavy, horúčka, postihnutie hlavových nervov, kŕče
- rýchla progresia
- mortalita 20%
- analýza likvoru: $\uparrow$ bielk., $\downarrow$ glc, Leu=100-1000/ml, Ly



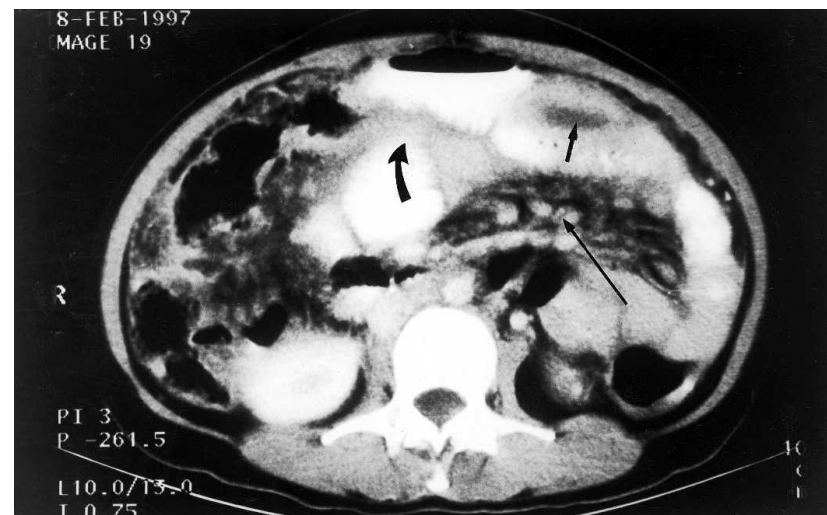
TBC perikarditída

- horúčka, dýchavica, ortopnoe, kašeľ, edémy
- celkové príznaky
- perikardiálny trecí šelest chýba u 2/3 pacientov
- biopsia
- mortalita 80%



TBC GITu

- obvykle ileocekálna oblasť
- hnačky, celkové príznaky, bolesti, ascites, fistulácia



Mykobakteriózy

- ochorenie vyvolané netuberkulóznymi mykobaktériami
- endemický výskyt:
 - MAC – verejné vodné zdroje
 - rýchlo rastúce M – bazény
 - M. malmoense – vodné zdroje, Fínsko
 - M. simiae – juhozápad USA, Kuba, Izrael
 - M. xenopi – horúca voda, nemocnice, západná Európa
 - M. kansasii – USA, ostravsko

Mykobakteriόzy – klin. obraz

- klinické príznaky podobné tuberkulóze
- pľúcna forma
- netuberkulózna lymfadenitída
- postihnutie kože a mäkkých tkanív
- disseminovaná forma

Mykobakteriózy – RTG obraz

- infiltráty s nodulmi či bez nich
- kaverny
- mikronodulácia
- multifokálne bronchiektázie

Mykobakteriόzy – liečba

- podľa vyvolávateľa, napr.:
- MAC, *M. fortuitum*, *M. chelonae* – makrolidy, EMB, rifabutin, aminoglykozidy
- *M. kansasii* – AT okrem PZA
- *M. xenopi*, *M. malmoense* – klaritromycin + RMP + EMB + STM
- často chinolóny