

LEČENJE TUBERKULOZE

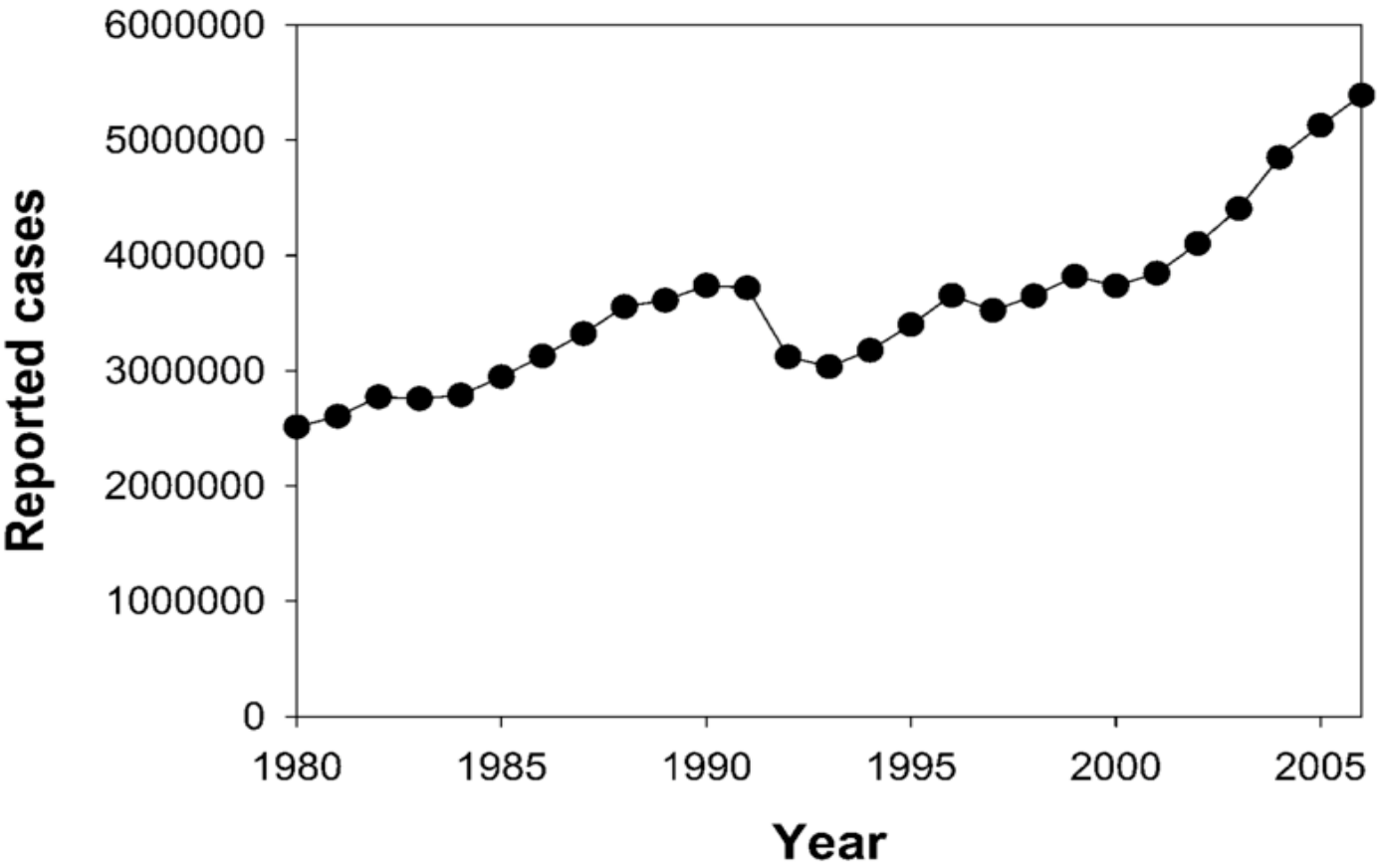
Doc. dr Olga Horvat

mart, 2014. godine

- Tuberkuloza (TB) (*jektika, sušica*) je zarazna bolest, jedna od najstarijih bolesti u svetu (na skeletima ljudi koje potiču 5000 god. p.n.e., na kostima faraona 3500 g. p.n.e.).
- Na prelazu XVIII-XIX vek u Londonu godišnje je umiralo i do 1000 osoba/100.000 stanovnika
- Pod izrazitim je uticajem socio-ekonomskih faktora (faktori koji doprinose TB: siromaštvo, beskućništvo, pothranjenost, nehigijenski uslovi života hronične bolesti, bolesti zavisnosti, hron. imunosupresivne terapije).
- uzrokovana je *Mycobacterium tuberculosis* – otkrio je Robert Koch 1882. godine

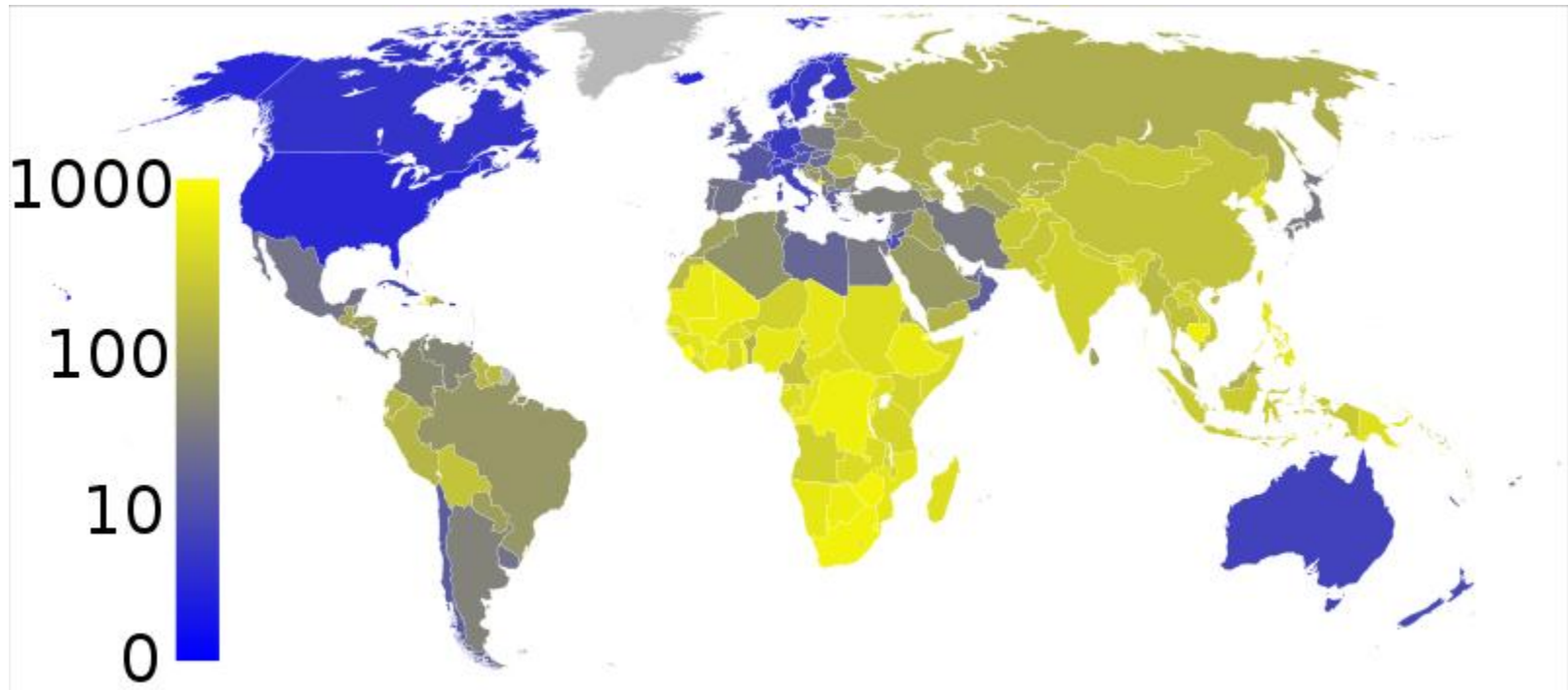
- Waksman 1944. godine – **streptomycin**
- Lehman 1946. godine – **paraaminosalicilna kiselina**
- Kucher 1949. godine - **pirazinamid**
- Robitzek i Selikoff 1952. – **izoniazid** (sintetisan 1912)
- 1961. godine – **etambutol**
- 1969 godine – **rifampicin**
- 1970. - povoljan trend smanjivanja tuberkuloze!

- Početakom 80-tih godina dolazi do porasta incidence TB u svetu usled eksplozivnog širenja **HIV** virusa (**h**uman **i**mmunodeficiency **v**irusa) na Aziju, Južnu Ameriku i Afriku



Grafikon 1. Incidenca tuberkuloze u svetu po godinama

TUBERKULOZA



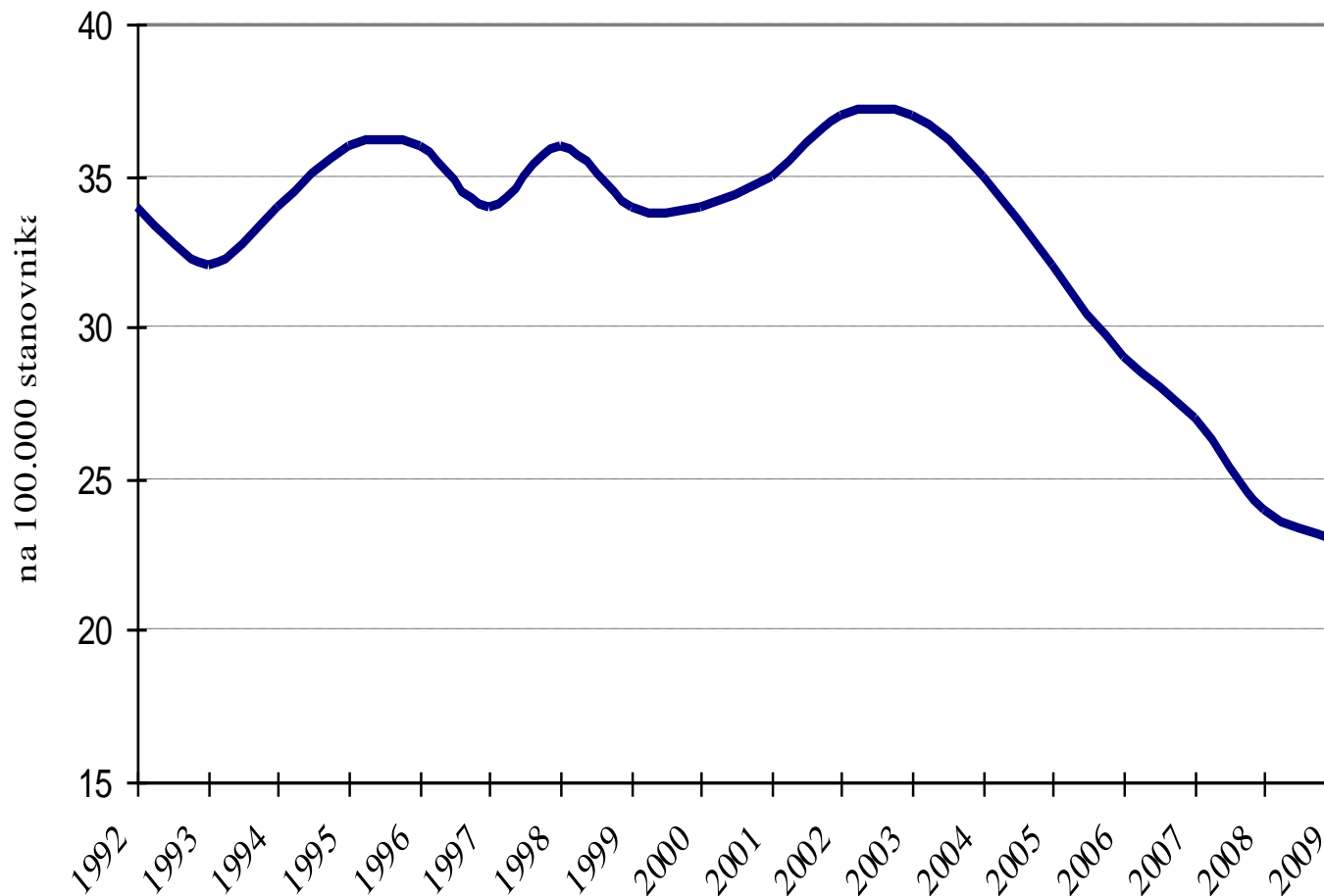
Grafikon 2. Rasprostavljenost tuberkuloze u svetu

- TB je postala vodeći uzrok smrti među obolelim od HIV-a, dok je infekcija sa HIV-om najveći riziko faktor za latentnu TB infekciju koja može da se preobrazi u aktivnu formu.
- Sredinom devedesetih godina prošlog veka pojavljuje se rezistencija na veći broj antituberkulotika prve linije i nastanak novog vida tuberkuloze - **multirezistentna tuberkuloza** – „Multidrug resistant tuberculosis“ (**MDR-TB**) u zemljama bivšeg komunističkog bloka.
- Procenjuje se da je u 2009.g., 3,3% svih novih slučajeva TB je MDR-TB.

- Godine 2006. pojavio se novi termin kod tuberkuloze koji glasi: **ekstremno/ekstenzivno rezistentna TB (XDR TB)**-rezistencija na antituberkulotike druge linije
- XDR TB pojavila se na prostoru bivših sovjetskih republika a koji su se već borili sa prisutnom MDR TB
- XDR-TB je potvrđen u 58 zemalja sveta 2010. godine

- Prema poslednjim dostupnim podacima (2009.) globalna incidenca je pala za 1 % u odnosu na prethodnu godinu.
- U svim regionima je trend smanjivanja, čak i u Africi koji je dugi niz godina imao konstantan rast podstaknut epidemijom HIV-a i nepovoljnim socijalnim i ekonomskim prilikama.

*Grafikon 1. Kretanje tuberkuloze u Srbiji od 1992.-
2009. (na 100.000 stanovnika)*



Miroslav Ilić. Karakteristike tuberkuloze u Vojvodini na prelazu dva veka (XX - XXI) sa trendom kretanja do 2020. godine. Doktorska teza. 2011. godina.

LEČENJE TUBERKULOZE

- XVIII vek – sanatorijumi, higijesko-dijeteski režim života, sunčeva svetlost, toplota
- Krajem XIX veka i početkom XX veka primenjuju se različite kolapso-terapijske metode lečenja (pneumotoraks) kao i resekciono-hirurški zahvati.
- Otkrićem streptomicina (Waksman, 1944.) počinje nova era u lečenju tuberkuloze.
- Od 1964. g. počinje da se primenjuju intermitentni režimi (2-3 puta nedeljno se primenjuje lek umesto svaki dan).
- Uvođenjem kratkotrajnih režima **1982. g.** - dolazi do nove prekretnice u terapiji tuberkuloze jer se lečenje svodi na šestomesečni tretman bez smanjenja terapijskog učinka

- *M. tuberculosis* je sporo rastuća aerobna bakterija - deobni ciklus duži 16-20 sati – ***spor metabolizam***
- Lipidi (**mikolična kiselina**) čine najveći deo ćelijskog zida, koji je neprodoran za mnoge lekove.
- U nepovoljnim uslovima raste intermitentno ili ostaje “spavajuća” na duže razdoblje (miruje).
- Postoji visok stepen ***spontane mutacije*** uz nastanak rezistencije na antituberkulotike: u 1:10⁶ deoba dolazi do genetskih mutacija koje dovode do rezistencije na 1 antituberkulotik
- Ove osobine ih čini relativno rezistentnim na antituberkulotike, zato je potrebno produženo kombinovano lečenje
- Dijagnoza TB: “zlatni standard” za postavljanje dijagnoze je izolacija *Mycobacterium tuberculosis* u bolesničkom materijalu (najčešće ispljuvku)

- Kultivisanja mikobakterije je oko 4-8 nedelja – **DEFINITIVNA DG.**
- U Srbiji, Nacionalna referentna laboratorija radi testove visoke osetljivosti i specifičnosti (komercijalni kitovi za identifikaciju kulture mikobakterija). Rezultati za dva dana.
- Lečenje TB se započinje nakon bakteriološke potvrde bolesti, u skladu sa preporukama :
 - SZO
 - Ministarstva zdravlja Republike Srbije : Stručno-metodološko uputstvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji

<http://www.ivonazivkovic.net/suzbijanje-tuberkuloze.pdf>

Osnovni ciljevi lečenja su:

1. brza eradikacija bakterija,
2. sprečavanje stvaranja rezistencije ,
3. sprečavanje stvaranja recidiva.

- Antutuberkulotici (AT) se dele u dve grupe:

1. AT prve linije su (per os uglavnom):

Izonijazid

Etambutol

Rifampicin

Pirazinamid

Streptomycin (injekcioni oblik)

2. AT druge linije su:

Cikloserin

Etionamid

Protionamid

Kapreomicin

Kanamicin

Amikacin

Linezolid

Paraaminosalicilna kiselina

Ofloksacin

Levofloksacin

Zvanična podela AT:

Oralni antituberkulotici prve linije

Izonijazid, Rifampicin, Pirazinamid, Etambutol

Injekcioni AT – Streptomycin, Kanamicin, Amikacin,
Kapreomicin

Fluorohinoloni - Ofloksacin, Levofloksacin,
Moksifloksacin

Antituberkulotici druge linije– Etionamid/Protionamid,
Paraaminosalicilna kiselina, Cikloserin, Linezolid

Lečenje se odvija u 2 faze:

1. Tokom prve, **inicijalne faze**, postižu se smirivanje tegoba, obeskličavanje i znatna rezolucija promena.
2. Druga, **produžna faza lečenja**, služi da se stabilizuje proces i spreči pogoršanje bolesti.

Terapijski režim za lečenje tuberkuloze u Srbiji

Inicijalno lečenje (2 meseca)		Produženo lečenje	
Lekovi	Ritam davanja lekova	Lekovi	Ritam davanja lekova
Izonijazid Rifampicin Etambutol Pirazinamid	SVAKODNEVNO	4 meseca Izonijazid Rifampicin ili 6 meseci Izonijazid Etambutol	SVAKODNEVNO

Intermitentni režim: 2 ili 3 puta nedeljno, doze AT povećati do 1/3 od standardnih. To je efektivan način lečenja TB ali SZO ga ne odobrava, jer ako pacijent AT uzima npr. 2 puta nedeljno, u slučaju preskakanja jedne doze, lečenje je neefikasno.

Pacijent je izlečen kada je:

Bolesnik sa negativnim razmazom sputuma u poslednjem mesecu lečenja i najmanje jedanput pre toga.

Prva linija AT

IZONIJAZID

MD:

- baktericidno na mikobakterije u fazi deobe,
- bakteriostatski u fazi “mirovanja” (spavanja)
- inhibiše kiseonik zavisne puteve sinteze mikolične kiseline sprečava sintezu ćelijskog zida

FK:

- C_{\max} = 1-2h nakon per os primene
- dobro se raspoređuje u svim kompartmanima
- konc. likvor = 1/5 konc. plazmi
- metaboliše se acetilacijom, izlučuje se bubrezima - acetilizonijazid
- aktivnost *N* - acetiltransferaze je genetski određena
- **spori** ($t_{0.5}$ = 3 sata) i **brzi acetilatori** ($t_{0.5}$ = 90 min)!

IZONIJAZID

ND:

1. Nervni sistem

- periferna neuropatija– spori acetilatori (kod malnutricije, hroničnog alkoholizma ili šećerne bolesti gde postoji opasnost od neuropatije, uz izonijazid treba svakodnevno dodati 10 mg piridoksina-B₆)
 - nadražaj CNS – nesanica, nemir, konvulzije!

2. Jetra

- na početku Th izonijazidom, prolazno povećanje jetrenih enzima
- hepatotoksičnost kod pacijenata > 35 god. (toksični metabolit)

IZONIJAZID

ND:

- kod sporih acetilatora - produkcija antinuklearnih antitela- sindrom sličan lupusu
- Kod osoba sa deficitom G-6-PDH - hemolizna anemija
- inhibitor mikrozomalnih enzima jetre CYP2C19 i CYP3A4 (interakcije: oralni antikoagulansi, benzodiazepini, neuroleptici, narkotici,oralni kontraceptivi, antikonvulzivi)

IZONIJAZID

KI:

- epilepsija, psihoze, neuritisi
- teška oboljenja jetre i bubrega
- alergije

ETAMBUTOL

MD:

- Bakteriostatik!!!
- inhibiše sintezu *arabinogalaktana* - sastavni deo ćelijskog zida MT

FK:

- C_{\max} = 4h nakon per os primene
- Kod meningitisa konc. u likvoru iznose 25 – 50% u odnosu na konc. u plazmi
- uglavnom se izlučuje bubrezima nepromenjen

ETAMBUTOL

Th primena:

Efikasan AT, ali se prema etambutolu vrlo brzo razvija rezistencija – UVEK u kombinaciji sa drugim AT

ND:

Kod 2-3% pacijenta - reverzibilna retrobulbarna neuropatija:

- ✓ nemogućnost razlikovanja **crvene** i **zelene** boje,
- ✓ suženje vidnog polja, skotomi

KONTROLA VIDA svake 4 nedelje tokom Th!

RIFAMPICIN

MD:

- baktericidno delovanje
- inhibiše DNK zavisnu RNK polimerazu i tako sprečava sintezu RNK osetljivih bakterija
- deluje na MT, viruse, G+, G-

FK:

- C_{\max} = 2h nakon per os primene, hrana ↓ resorpciju
- Kod TB meningitisa konc. u likvoru iznose 50% u odnosu na konc. u plazmi
- MTB se deacetilacijom - aktivni metaboliti - podležu EHR
- izlučuje se najvećim delom putem žuči

RIFAMPICIN

vrlo brzo razvija se rezistencija – UVEK u kombinaciji sa drugim AT

ND:

hepatotoksičnost,

hemolitička anemija, trombocitopenija

bolovi u zglobovima i mišićima, groznica

narandžasto prebojavanje suza, urina i znoja – jednostavan

i jeftin test bolesnikove saradnje

Induktor CYP 3A4, 2C9 i 2C19

PIRAZINAMID

MD:

- a) prolek → pirazinoičnu kiselinu, koja snižavajući pH inhibiše aktivnost enzima koji su ključni za održavanje vitalnih funkcija mikobakterija.
- b) inhibiše sintezu masnih kiselina u mikobakterijama

FK:

- dobro se raspoređuje u svim kompartmanima, prodire u CNS
- MTB se u jetri
- izlučuje se putem urina kao neaktivni metaboliti

PIRAZINAMID

UVEK u kombinaciji sa drugim AT, tokom inicijalne faze

ND:

- oštećenje jetre, kontrola transaminaza mesečno!
- inhibiše izlučivanje urata – oprez kod gihta
- slabost, bolovi u mišićima
- mučnina i povraćanje

STREPTOMICIN

Druga linija AT

ETIONAMID i PROTIONAMID

- sintetski derivati izonikotinske kiseline

MD: srodni izoniazidu

FK:

per os, brzo se resorbuju, dobro se raspoređuju u kompartmanima

ND:

GIT tegobe, hepatitis, ginekomastija, artralgijske

depresija, nemir, pospanost,

parestezije – vit B₆, konvulzije,

CIKLOSERIN

MD: strukturni analog D-alaninu, dobijen iz *Streptomyces orchidaceus*

aktivna samo D konfiguracija (D-cikloserin)

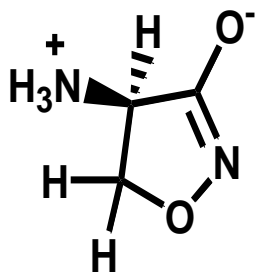
zbog strukturne sličnosti sa D-alaninom, ugrađuje se umesto njega u peptidoglikan i na taj način se remeti permeabilitet ćelijskog zida mikobakterije

Cikloserin inhibira enzime **alanin racemazu** i **D-alanin ligazu**, koji učestvuju u sintezi **mureina** koji ulazi u sastav peptidoglikanska ćelijskog zida MT.

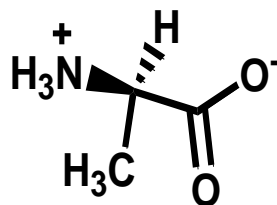
Primenjuje se per os

ND:psihotične reakcije!

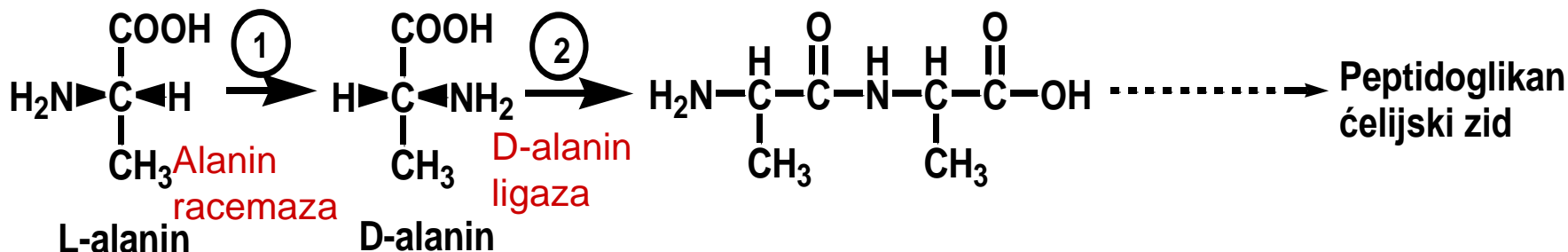
Cikloserin inhibira enzime **alanin racemazu** i **D-alanin ligazu**, koji učestvuju u sintezi **mureina** koji ulazi u sastav peptidogliganska ćelijskog zida MT.



D-cikloserin



D-alanin



PARA-AMINOSALICILNA KISELINA

slična je PABA i sulfonamidima

Sprečava sintezu folne kisline

bakteriostatik

daje se retko, samo u slučajevima rezist. na izoniazid i

Streptomycin

Daje se per os u velikim dozama – teška ND od strane

GIT-a, poremećaj funkcije štitne žlezde

TIOCETAZON

- bakteriostatik
- daje se retko, samo u slučajevima rezist. na izoniazid
- ne sme se davati HIV pozitivnim osobama

OBJASNITE PACIJENTU DA JE VEOMA VAŽNO DA UZIMA LEKOVE PRAVILNO I DOVOLJNO DUGO!

- SZO sada nacionalnim programima preporučuje DOTS strategiju ("**D**irectly **O**bserved **T**reatment, **S**hort-course").
- DOTS znači Direktno Opservirana Terapija – kratkog (Short) trajanja.
- Svaka doza leka koja je primenjena u toku tretmana nadgledana je od strane zdravstvenih radnika, drugih edukovanih radnika ili edukovanih volontera.

Shodno preporukama Svetske zdravstvene organizacije, cilj je da se u našoj zemlji kada se za to steknu uslovi, pređe na primenu preparata sa stalnim kombinacijama doza lekova (engleski: *fixed-dose combination, FDC*).
(npr. izoniazid 150mg + rifampicin 300mg)

Prednosti *FDC* su:

- jednostavnije uzimanje zbog manjeg broja tableta,
- poboljšanje saradnje bolesnika (adherenca),
- sprečavanje mogućnosti da izostavljanje nekog leka pospeši pojavu rezistencije.

Fluorografisanje pluća



Fluorografisanje pluća



U izlaganju korišćeni su najnoviji podaci o kretanju i lečenju tuberkuloze u Srbiji dobijeni ljubaznošću Dr sc. med. Miroslava Ilića, spec. interne medicine i pneumoftiziologije

Miroslav Ilić. Karakteristike tuberkuloze u Vojvodini na prelazu dva veka (XX - XXI) sa trendom kretanja do 2020. godine. Doktorska teza. 2011. godina.



HVALA NA PAŽNJI.

Marineta 2008