



## Preporučeni protokoli u lečenju rezistentne tuberkuloze

### Recommended protocols in the treatment of resistant tuberculosis

Vesna Škodrić-Trifunović

Klinički centar Srbije, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Beograd,

#### Ključne reči:

tuberkuloza, rezistentna na više lekova; antituberkulotici; tuberkuloza; lečenje lekovima; protokoli, klinički.

#### Key words:

tuberculosis, multidrug-resistant; antitubercular agents; tuberculosis; drug therapy; clinical protocols.

#### Uvod

Lečenje rezistentne tuberkuloze (TB) predstavlja delikatan problem kako za pojedinca, tako i za društvo u celini zbog globalnog porasta rezistencije. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) objavljuje da broj obolelih od multirezistentne tuberkuloze iznosi 380 000 u 2002. godini<sup>1</sup>. Uzroke porasta rezistencije treba tražiti u neadekvatnom prethodnom lečenju tuberkuloze ili transmisiji rezistentnih sojeva *M. tuberculosis* sa obolelog. Lečenje multirezistentne tuberkuloze je dugotrajno, skupo, znatno manje efikasno, a krajnji ishod je neizvestan, uz brojne toksičke i alergijske reakcije<sup>2,3</sup>.

Zbog toga primena preporučenih protokola za lečenje multirezistentne tuberkuloze od strane SZO predstavlja veoma značajnu kariku u lancu borbe protiv ove bolesti, s ciljem da se postigne izlečenje obolelog i prekid širenja lanca infekcije<sup>1</sup>.

Lečenje obolelih od tuberkuloze sprovodi se u specijalizovanim pulmološkim ustanovama pod neposrednim nadzorom iskusnih stručnjaka. Strategija koja se primenjuje u lečenju multirezistentne tuberkuloze primenom antituberkulotika druge linije uz neposredni nadzor (*Directly observed treatment short course* – DOTS) naziva se DOTS-plus. Ova strategija podrazumeva visok nivo koordinacije između mikrobioloških laboratorija, specijalizovanih ustanova gde se sprovodi terapija, uz političku podršku u rešavanju ovog kompleksnog medicinskog, ali i društveno-ekonomskog problema<sup>2</sup>.

Odluka o započinjanju lečenja rezistentne tuberkuloze donosi se ukoliko se bakteriološkim ispitivanjem dokaže rezistencija na jedan ili više antituberkulotika, a u sklopu kliničke procene slučaja.

Terapija tuberkuloze započinje inicijalnom fazom lečenja uz primenu četiri leka, u trajanju od dva do tri meseca, odnosno do postizanja negativizacije mikroskopskog nalaza ispljuvka. Ukoliko se dokaže da je u pitanju multirezistentna TB, tada se u inicijalnoj fazi lečenja primenjuje 4–6 lekova

najmanje tri meseca i duže, u zavisnosti od terapijskog režima, odnosno do postizanja negativizacije mikroskopskog nalaza ispljuvka. U ovoj fazi lečenja dolazi do brzog ubijanja bacila tuberkuloze, sprečavanja širenja infekcije i sprečavanja selekcije rezistentnih sojeva.

Kontinuirana ili produžna faza lečenja tuberkuloze ima zadatak da uništi „poluuspavane“ bacile tuberkuloze i da sterilizuje lezije. Dužina trajanja zavisi od terapijskog režima i iznosi od četiri do šest meseci, primenom dva leka. Kada je u pitanju multirezistentna TB, produžna faza traje 18–24 meseca posle postizanja konverzije sputuma, primenom 3–4 leka, shodno preporučenom terapijskom režimu (tabela 1).

#### Principi planiranja terapijskih protokola

Planiranje adekvatnog protokola podrazumeva individualni pristup u njegovom kreiranju imajući u vidu verifikovanu rezistenciju, prateća oboljenja i druge individualne karakteristike<sup>1,2</sup>.

Analiza medicinske dokumentacije podrazumeva detaljan uvid u početak bolesti, njen tok, primenjenu terapiju, radiološki nalaz, bakteriološke nalaze sputuma, testove rezistencije, ishod lečenja i druge relevantne podatke.

Primena doktrinarnih stavova u pogledu lečenja multirezistentne tuberkuloze uz iskustvo stručnjaka neraskidivi su deo u procesu lečenja.

Uvođenje alternativnih lekova druge linije koji su manje efikasni i praćenje njihovih toksičkih i alergijskih reakcija predstavlja deo rutinskog rada.

Terapija multirezistentne tuberkuloze sprovodi se svakodnevnim uzimanjem lekova i ne primenjuje se intermitentno. Sprovodi se terapijski režim pod neposrednim nadzorom medicinskog osoblja, a radi praćenja neželjenih efekata i eventualnog uvođenja ili prilagođavanja doze alternativnih lekova<sup>2</sup>.

Tabela 1

## Preporučeni režimi lečenja rezistentne tuberkuloze

Rezistencija	Preporučeni režim Inicijalna faza (najmanje 3 meseca)	Kontinuirana faza	Dužina terapije (meseći)
INH, STR	rifampicin pirazinamid etambutol amikacin	rifampicin etambutol	do 12
INH i E (±STR)	rifampicin pirazinamid cipro/ofloksacin amikacin	rifampicin cipro/ofloksacin	do 12
INH i RF (±STR)	etambutol pirazinamid etionamid cipro/ofloksacin amikacin	etambutol etionamid cipro/ofloksacin	18–24 meseca posle konverzije sputuma
INH, RF i E (±STR)	etionamid pirazinamid cipro/ofloksacin amikacin cikloserin/PAS	etionamid ofloksacin cikloserin	24 meseca posle konverzije sputuma
INH, RF i PZA (STR)	etambutol ciprofloksacin amikacin etionamid cikloserin/PAS	etambutol cipro/ofloksacin etionamid	24 meseca posle konverzije sputuma
INH, RFX, PZA i E (±STR)	cipro/ofloksacin amikacin etionamid cikloserin PAS	etionamid cipro/ofloksacin cikloserin PAS	24 meseca posle konverzije sputuma

Parenteralna terapija se obično sprovodi 4–6 meseci, izuzev pri pojavi toksičnosti

INH – izoniazid; STR – streptomycin; E – etambutol; RF – rifampicin; PZA – pirazinamid; PAS – para-aminosalicilna kiselina

## Rezistencija na antituberkulotike prve linije

Ukoliko se dokaže rezistencija samo na izoniazid, primenjuje se kategorija ponovnog lečenja primenom četiri leka u inicijalnoj fazi do postizanja konverzije sputuma: rifampicin, pirazinamid, etambutol, streptomycin. Kontinuirana faza traje još šest meseci primenom rifampicina i etambutola.

Ukoliko postoji rezistencija na streptomycin, primeniti preostale lekove prve kategorije: izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol u inicijalnoj fazi do postizanja konverzije sputuma. Kontinuirana faza traje šest meseci uz primenu rifampicina i izoniazida.

Rezistencija na rifampicin je inače retka, sem pri čestoj upotrebi ovog leka kao monoterapije kod lečenja drugih nespecificnih oboljenja. U tom slučaju primenjuje se četvorna terapija u inicijalnoj fazi: izoniazid, pirazinamid, streptomycin i etambutol najmanje dva meseca, odnosno do postizanja konverzije sputuma. U kontinuiranoj fazi primenjuje se izoniazid i etambutol, tako da ukupno lečenje traje najmanje godinu dana.

Za navedene terapijske protokole važi opšte pravilo da se, ukoliko je iz terapije isključen bilo koji od navedenih lekova prve kategorije (izoniazid, rifampicin ili pirazinamid), ne može primeniti šetomesečni režim lečenja, već lečenje mora da traje duže 9–12 meseci<sup>4,5</sup>.

## Opšta pravila pri primeni antituberkulotika druge linije

Multirezistencija podrazumeva rezistenciju na najmanje izoniazid i rifampicin ili i više lekova pored ova dva.

Lečenje treba započeti sa najmanje četiri leka za koje nije utvrđena rezistencija, a najefikasnije je da to bude od četiri do šest lekova. Poželjno je da se jedan lek daje parenteralno, svakodnevno od 4–6 meseci, izuzev pri pojavi toksičnosti. Po postizanju konverzije sputuma lekovi se mogu davati intermitentno (2–3 puta nedeljno).

Ukoliko je potrebna promena terapije moraju se uvesti najmanje tri nova leka za koje se pretpostavlja da nije došlo do razvoja rezistencije.

Preporučuje se postupno uvođenje lekova, jedan po jedan, sa postepenim povećanjem doze počev od 1/6 doze pa do planirane, u toku 1–2 nedelje.

Ukoliko se pojave značajne komplikacije, treba obustaviti primenu leka i primeniti alternativni lek. Saradnja bolesnika podrazumeva prihvatanje terapije, pa i kada postoje neprijatna neželjena dejstva s ciljem da se postigne izlečenje<sup>2,4,5</sup>.

## Najčešće korišćeni antituberkulotici druge linije

Primena ovih lekova predstavlja kompleksan problem koji proističe iz podatka da postoji bakteriološki utvrđena

multirezistencija. Dugotrajna upotreba, visoka cena, brojna neželjena dejstva, toksičnost, slabiji terapijski efekat iziskuju da se ova terapija primenjuje u specijalizovanim centrima, pod nadzorom iskusnih stručnjaka.

Najčešće se primenjuju sledeće grupe lekova: fluorirani hinoloni (ciprofloksacin, ofloksacin, sparfloksacin, moksifloksacin itd.), aminoglikozidi (amikacin, kapreomicin, kanamicin), etionamid, protionamid, cikloserin, PAS, rifabutin, rifapentin, tiacetazon, klofazimin i drugi lekovi za koje nije pouzdano utvrđen koristan efekat, kao što su makrolidi itd.<sup>1, 2, 5-13</sup>

### Terapijski protokoli za lečenje multirezistentne tuberkuloze

Preporučeni terapijski protokoli u inicijalnoj i kontinuiranoj fazi lečenja, kao i dužina lečenja prikazani su u tabeli 1<sup>5, 8, 9</sup>.

Ukoliko je prethodno testom osetljivosti na antituberkulotike prve generacije dokazana rezistencija na izoniazid i streptomycin, u inicijalnoj fazi, tokom najmanje tri meseca, odnosno do postizanja konverzije sputuma treba primeniti: rifampicin, pirazinamid, etambutol, amikacin. U kontinuiranoj fazi može se primeniti rifampicin i etambutol. Ukupna dužina terapije bi trebalo da traje do 12 meseci.

Ukoliko se dokaže rezistencija na izoniazid i etambutol i/ili streptomycin u inicijalnoj fazi treba primeniti: rifampicin, pirazinamid, hinolone (cipro/ofloksacin) i amikacin. U kon-

tinuiranoj fazi mogu se primeniti rifampicin i hinoloni. Lečenje bi trebalo da traje do 12 meseci.

Ukoliko je dokazana rezistencija na izoniazid i rifampicin i/ili streptomycin, u inicijalnoj fazi treba primeniti (do postizanja konverzije sputuma): pirazinamid, etambutol, etionamid, hinolone i amikacin. U kontinuiranoj fazi primeniti: etambutol, hinolone, etionamid u trajanju od 18 do 24 meseca (po postizanju konverzije sputuma).

Ukoliko je dokazana rezistencija na izoniazid, rifampicin, pirazinamid i etambutol i/ili streptomycin, u inicijalnoj fazi primeniti: hinolone, amikacin, etionamid, cikloserin, PAS. U kontinuiranoj fazi daju se hinoloni, etionamid, cikloserin i PAS. Kontinuirana faza treba da traje 24 meseca po postizanju konverzije sputuma<sup>4, 5</sup>.

### Zaključak

Uspesna kontrola multirezistentne tuberkuloze ima za cilj brzo otkrivanje obolelih i adekvatno lečenje shodno mestu rezistencije i preporučenim režimima za lečenje od strane SZO.

Primena terapijskih protokola za lečenje multirezistentne tuberkuloze se zbog brojnih neželjenih reakcija sprovodi u visokospecijalizovanim pulmološkim ustanovama pod neposrednim nadzorom iskusnih stručnjaka i ta strategije se naziva DOTS. Ukoliko se u lečenju primenjuju i antituberkulotici druge linije, ovaj vid nadzora se naziva DOTS-plus.

Lečenje multirezistentne tuberkuloze je znatno manje efikasno, dugotrajno je i skupo.

### L I T E R A T U R A

1. *World Health Organization*. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. 3rd ed. Geneva: WHO Stop TB Department; 2003.
2. *Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A*. Strategies against multi-drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J Suppl* 2002; 36: 66s-77s.
3. *Reichman LB, Hopkins Tanne J*. Timebomb. The global epidemic of multidrug-resistant tuberculosis. New York: McGraw-Hill; 2001.
4. *Lambregt van Weezenbeeke CS*. Drug-resistant tuberculosis. *Eur Resp Monog* 1997; 2(4): 298-326.
5. *Long R*. Drug-resistant tuberculosis. *CMAJ* 2000; 163(4): 425-8.
6. *Cole ST, Telenti A*. Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Eur Respir J Suppl* 1995; 20: 701s-713s.
7. *Fattorini L, Iona E, Ricci ML, Thoresen OF, Orru G, Oggioni MR, et al*. Activity of 16 antimicrobial agents against drug-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. *Microb Drug Resist* 1999; 5(4): 265-70.
8. *Johns Hopkins Center for Tuberculosis Research*. Potential regimens for patients with tuberculosis with various patterns of drug resistance. Baltimore: John Hopkins Center for Tuberculosis Research. Available from: [http://www.hopkins-tb.org/treatment\\_special/mdr\\_4.html](http://www.hopkins-tb.org/treatment_special/mdr_4.html).
9. *Crofton J, Chaulet P, Maher D*. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 1997.
10. *WHO*. Report 2004. Global Tuberculosis Control. Geneva: WHO/CDS/TB2004.331; 2004.
11. *Espinal MA, Dye C, Raviglione M, Kochi A*. Rational 'DOTS plus' for the control of MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(7): 561-3.
12. *Iseman MD*. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993; 329(11): 784-91.
13. *Dye C, Williams BG, Espinal MA, Raviglione MC*. Erasing the world's slow stain: strategies to beat multidrug-resistant tuberculosis. *Science* 2002; 295(5562): 2042-6.

Rad je primljen 27. III 2006.