

Farmakoterapia gruźlicy

Dorota Michałowska-Mitczuk

Przychodnia Przykliniczna Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Gruźlica jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych na Ziemi chorób zakaźnych. Szacuje się, że około jednej trzeciej populacji świata jest zakażona prątkiem gruźlicy, z tego każdego roku choruje 7–8 mln ludzi, zaś 2–3 mln umiera [1]. W Polsce częstość zachorowań na gruźlicę od lat maleje. Liczba nowych przypadków zarejestrowanych w 2007 r. wyniosła 8624, co daje wskaźnik zapadalności 22,7 na 100 tys. ludności [2]. Mimo że gruźlica jest w dzisiejszych czasach uleczalna, w 2006 r. z jej powodu w Polsce zmarło 739 osób. Stanowi to jedynie 0,2% ogólnej liczby zgonów, natomiast aż 31,5% zgonów zarejestrowanych z powodu chorób zakaźnych i pasożytniczych [2].

W wielu chorobach zakaźnych możliwe jest zmniejszenie liczby zachorowań przez stosowanie zapobiegających zakażeniu szczepień ochronnych oraz leczenie chorych, którzy są potencjalnym źródłem zakażenia dla innych. Szczepienie przeciwko gruźlicy (BCG) nie chroni przed zakażeniem, zmniejsza jedynie ciężkość przebiegu choroby u dzieci. Dlatego jedynym obecnie skutecznym środkiem zwalczania gruźlicy jest jej wczesne wykrywanie i skuteczne leczenie [1, 3].

Robert Koch zidentyfikował prątek gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*), jako przyczynę choroby w 1882 r. W 1895 r. Roentgen odkrył promienie X i skonstruował aparat umożliwiający wykrywanie zmian chorobowych w płucach. Przez następne pół wieku jedyną znaną terapią gruźlicy było leczenie klimatyczne i zapadowe, czyli odmy. Uważano, że zmiana klimatu i dobre odżywianie, wzmacniając siły, sprzyjają zwalczaniu choroby. Leczenie zapadowe polegało na podawaniu do opłucnej powietrza, co powodowało, że płuco stawało się bezpowietrzne, zapadało się, a prątki ginęły wskutek braku tlenu [4]. W praktyce często nie udawało się ograniczyć choroby, a dodatkowo długotrwałe odmy powodowały nieodwracalne uszkodzenie płuca i prowadziły do znacznego inwalidztwa oddechowego.

Historia nowoczesnego leczenia gruźlicy zaczyna się od odkrycia streptomycyny (SM) w 1943 r. Pierwsze kuracje SM trwające 3 miesiące powodowały

Pharmacotherapy of tuberculosis · In the study pathogenesis of TB development and resulting from it rules of TB treatment are described. Pharmacological and clinical data concerning TB drugs and it's deployment in specific clinical situations are also presented.

znaczną poprawę kliniczną, radiologiczną i bakteriologiczną. Jednak dobry efekt leczenia był krótkotrwały. Większość prątków stawała się oporna na SM, a choroba rozwijała się mimo ponownego stosowania leku [3, 4]. Wynalezienie kolejnych leków – kwasu para-aminosalicylowego (PAS), izoniazydu (INH), etambutolu (EMB), pyrazynamidu (PZA) i etionamidu (ETA) umożliwiło zastosowanie terapii złożonej początkowo z dwóch, a następnie z trzech leków przeciwprątkowych. Leczenie było skuteczne u około 70–95% pacjentów, ale trwało 12–18, a nawet 24 miesiące [5–7]. Kolejnym przełomem w terapii gruźlicy było odkrycie rifampicyny (RMP) w 1965 r. Zastosowanie nowego leku umożliwiło skrócenie leczenia do 9 miesięcy. Dodanie w początkowym okresie leczenia PZA pozwoliło na dalsze skrócenie terapii do 6 miesięcy [3].

Do poprawy skuteczności leczenia przyczyniło się również poznanie patomechanizmu rozwoju gruźlicy i specyficznych cech prątków, różniących je od innych bakterii. Obecnie wiadomo, że nie wszystkie osoby, które zostały zakażone prątkiem gruźlicy chorują i wymagają leczenia.

Gruźlicą zakażamy się głównie drogą kropelkową. Wdychane prątki dostają się do płuc, gdzie w wyniku uruchomienia mechanizmu obronnego dochodzi do ograniczania infekcji z wytworzeniem typowych dla gruźlicy ziarniników, a z czasem zmian włóknistych, w których prątki mogą przetrwać w stanie uśpienia wiele lat [3]. Samoograniczenie infekcji powoduje, że zakażenie nie jest równoznaczne z chorobą. Wiadomo, że

Gruźlicą zakażamy się głównie drogą kropelkową. Wdychane prątki dostają się do płuc, gdzie w wyniku uruchomienia mechanizmu obronnego dochodzi do ograniczania infekcji z wytworzeniem typowych dla gruźlicy ziarniników, a z czasem zmian włóknistych, w których prątki mogą przetrwać w stanie uśpienia wiele lat.

Mimo że gruźlica jest w dzisiejszych czasach uleczalna, w 2006 r. z jej powodu w Polsce zmarło 739 osób. Stanowi to jedynie 0,2% ogólnej liczby zgonów, natomiast aż 31,5% zgonów zarejestrowanych z powodu chorób zakaźnych i pasożytniczych

choruje około 10% osób zakażonych prątkiem gruźlicy, połowa w ciągu 2 lat po zakażeniu (egzogenne pochodzenie choroby). Są to pacjenci, u których nie doszło do ograniczenia infekcji. Pozostałe 5% zachoruje w późniejszym okresie, czasem po wielu latach, w wyniku uczynnienia prątków uśpionych (infekcja endogenna) [3]. Uczynnieniu choroby sprzyjają zakażenie wirusem HIV, choroby krwi i układu chłonnego jak białaczki, chłoniaki, ziarnica złośliwa, stosowanie leczenia immunosupresyjnego, przeszczepy narządów, przewlekła niewydolność nerek, wyniszczenie, przewlekłe niedożywienie, pylica krzemowa, bardzo młody wiek i starszy wiek oraz okres połogu [1, 8].

Prątki nie stanowią jednolitej grupy drobnoustrojów. Skuteczność poszczególnych leków przeciwprątkowych zależy od miejsca bytowania patogenów i nasilenia ich metabolizmu [1]. Najliczniejszą pulę stanowią prątki intensywnie namnażające się pozakomórkowo, głównie w jamach gruźliczych. Są wrażliwe na wszystkie podstawowe leki takie jak RMP, INH, EMB, SM. Druga grupa to prątki najaktywniejsze w pierwszym okresie choroby, rozwijające się wewnątrzkomórkowo. Najskuteczniej działają na nie RMP i INH, zaś jedynym lekiem działającym na prątki znajdujące się w kwaśnym środowisku w makrofagach jest PZA. Ostatnią pulę stanowią prątki o zmniejszonym metabolizmie i prątki uśpione. Leki przeciwprątkowe działają na nie tylko w chwili uczynnienia metabolizmu i wejścia w fazę namnażania. Dlatego tylko długie (kilkumiesięczne) podawanie leków takich jak RMP i INH daje szansę na wyjąłowanie zmian, co zapobiega wznowie choroby w przyszłości [7, 9].

Szczególną cechą prątków jest łatwość wytwarzania oporności na leki. Naturalnie odporny na RMP jest jeden prątek na 10^8 , na INH jeden prątek na 10^6 zaś na PZA jeden prątek na 10^3 [10]. W średniej wielkości jamie gruźliczej jest około 10^8 prątków [7]. Jest więc bardzo prawdopodobne, że w każdych zmianach chorobowych są prątki odporne na leki. Jedynym sposobem na ich eliminację jest stosowanie kilku leków przeciwprątkowych jednocześnie. Błędy w leczeniu, niesystematyczne leczenie oraz nieosiągnięcie stężeń terapeutycznych leków w zmianach chorobowych prowadzą do powstawania szczepów opornych [1, 10].

Powyższa wiedza pozwoliła sformułować podstawowe zasady leczenia przeciwprątkowego. Leczenie zawsze musi być skojarzone (wielolekowe), systematyczne i odpowiednio długie [3]. Składa się z dwóch etapów. Początkowo, przez 2–3 miesiące, stosuje się 3–4 leki. Jest to faza intensywnego leczenia, mająca na celu szybkie zmniejszenie liczebności prątków

w organizmie. Następnie przez 4–6 miesięcy stosuje się dwa leki. Jest to leczenie wyjąławiające, mające na celu zapobiegnięcie nawrotom choroby [1, 3]. Leki przeciwprątkowe wg WHO dzieli się na pięć grup w zależności od ich przydatności w leczeniu [11].

Grupa 1 to doustne leki przeciwprątkowe pierwszego rzutu. Są to najczęściej stosowane ze względu na dużą skuteczność przy niewielkich objawach niepożądanych leki przeciwgruźlicze. Należą do niej rifampicyna (RMP), rifabutyna, izoniazyd (INH), etambutol (EMB) i pyrazynamid (PZA).

Rifampicynę (RMP) stosuje się w dawce 10 mg/kg m.c./dobę nie przekraczając 600 mg/dobę [11]. Jest najsilniej działającym antybiotykiem przeciwprątkowym. Jej wprowadzenie pozwoliło znacząco poprawić wyniki leczenia przy jednoczesnym skróceniu czasu terapii przeciwprątkowej [3]. RMP hamuje DNA-zależną polimerazę RNA prątków, blokując transkrypcję [10]. Działa nawet przy minimalnym poziomie aktywności metabolicznej prątków, co czyni ją również jednym z najsilniejszych wyjąławiających leków przeciwprątkowych [7]. RMP dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego pod warunkiem, że jest przyjmowana na czczo [12]. Dobrze przenika do płynów ustrojowych. Jest wydalana głównie przez przewód pokarmowy, a tylko w niewielkiej części przez nerki [3]. Działania niepożądane powodowane przez RMP występują u 1,5–8% leczonych po raz pierwszy natomiast u pacjentów z przewlekłą gruźlicą (chroników) odsetek ten wynosi 6–40% [13–15]. RMP działa głównie hepatotoksycznie, powodując wzrost aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny oraz nudności, wymioty, zaburzenia łąknienia i biegunki. Może również powodować wysypkę, gorączkę, eozynofilię, trombocytopenię, anemię hemolityczną, a nawet ostrą niewydolność nerek i wstrząs [3, 6, 7]. Objawy niepożądane częściej dotyczą pacjentów z uszkodzeniem wątroby w wyniku nadużywania alkoholu, wirusowego zapalenia wątroby oraz przyjmujących inne leki hepatotoksyczne jak INH [16].

RMP indukuje enzymy mikrosomalne wątroby, powodując przyspieszenie metabolizmu wielu leków, co obniża ich działanie terapeutyczne. Dotyczy to takich leków, jak doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna), leki antyarytmiczne (dizopyramid, chinidyna, meksyletyna), β -adrenolityki, antagoniści wapnia (diltiazem, nifedypina, werapamil), glikozydy naparstnicy, kortykosteroidy oraz leki antykoncepcyjne, lewotyroksyna, doustne leki przeciw cukrzycowe, metyloksantyny, chinina, haloperidol, barbiturany, benzodiazepiny, tricykliczne antydepresanty (amitryptylina, nortryptylina), metadon, cyklosporyna, antybiotyki (chloramfenikol, klaritromycyna, doksyklina, fluorochinolony), leki przeciwgrzybicze (flukonazol, itraconazol, ketokonazol) oraz leki przeciwwirusowe z grupy inhibitorów proteaz (efawirenz, delawirdyna, newirapina) [3, 5, 17]. Efekt indukcji

enzymów wątroby ulega normalizacji po dwóch tygodniach od odstawienia RMP [10].

Rifabutyne, stosowana w dawce 300 mg/dobę, ma podobne do RMP działanie przeciwpłatkowe [11]. Rifabutyne w mniejszym stopniu wpływa na wątrobowy metabolizm innych leków [10]. Z tego względu jest zalecana jako zamiennik RMP u pacjentów zakażonych wirusem HIV, leczonych niektórymi lekami przeciwwirusowymi, jak didanozyna [3]. Przy stosowaniu takich leków jak nelfinawir, indinawir i amprenawir dawka rifabutyny powinna być zmniejszona o połowę. Natomiast przy podawaniu sakwinawiru i delawiridyny rifabutyna jest przeciwwskazana [6].

U chorych na gruźlicę oporną na RMP rifabutyne jest stosowana pod warunkiem potwierdzenia wrażliwości płatków na ten lek [11]. Stosowana przy pierwszym zachorowaniu u 244 chorych spowodowała objawy niepożądane u 17% pacjentów, ale tylko u 5 osób (1%) konieczne było odstawienie leku. Natomiast wśród chronicznie leczonych po raz kolejny objawy niepożądane wystąpiły u 33% chorych [15]. Objawy niepożądane występują statystycznie równie często w trakcie leczenia rifabutyną, jak i RMP [15]. Oba leki działają hepatotoksycznie. Poza tym rifabutyne może powodować leukopenię, rzadziej wysypkę i bóle stawów. U pacjentów przyjmujących większe dawki leku łącznie z klarytromycyną i/lub flokonazolem obserwuje się zapalenie jagodówki [6].

Izoniazyd (INH) jest stosowany w dawce 5 mg/kg m.c./dobę, nie przekraczając dawki 300 mg/dobę [1]. Efekt przeciwpłatkowy INH wynika z hamowania syntezy kwasów mikołowych, wchodzących w skład ściany komórkowej płatków. Działa również jako antymetabolit NAD i fosforanu pirydoksalu [16]. INH działa tylko na płątki intensywnie namnażające się, powodując szybkie zmniejszenie ich populacji już w pierwszych dniach leczenia [1, 7].

Lek dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jego wchłanianie pogarsza przyjmowanie razem z jedzeniem oraz zawierającymi glin lekami neutralizującymi sok żołądkowy [12, 16]. Dobrze penetruje do wszystkich tkanek, również do ośrodkowego układu nerwowego szczególnie w stanie zapalnym [16]. Jest metabolizowany w wątrobie, dlatego jego uszkodzenie pogarsza metabolizm leku. Objawy niepożądane występują u 0,45–7% pacjentów przyjmujących INH [13, 14]. Najczęściej występują objawy uszkodzenia wątroby. Działanie to nasila się z wiekiem oraz u osób nadużywających alkoholu. Główne objawy to bóle brzucha, nudności, wymioty, zaburzenia łąknienia, wzrost aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny [6, 16]. INH jest antymetabolitem pirydoksyny, może powodować objawy polineuropatii w postaci parestezji dłoni i stóp, a w skrajnych przypadkach drgawki czy uszkodzenie mózgu. Objawy neurologiczne częściej występują u osób niedożywionych, nadużywających alkoholu, chorych na cukrzycę, oraz kobiet

w ciąży. INH obniża próg drgawkowy, może indukować ataki padaczkowe u chorych na padaczkę [3, 16]. INH bywa przyczyną tocznia polekowego z gorączką, bólami stawów oraz obecnością przeciwciał przeciwpłatkowych we krwi [16].

Pyrazynamid (PZA) stosowany w dawce 30–40 mg/kg m.c./dobę jest znany od 1952 r., ale dopiero badania z lat 70. wykazały, że stosowanie go łącznie z RMP pozwala skrócić czas leczenia do 6 miesięcy. Od lat 80. podstawą leczenia gruźlicy jest zestaw RMP, INH i PZA [3]. PZA działa bakteriobójczo w środowisku kwaśnym, jakie występuje w zmianach zapalnych i wewnątrz makrofagów. Stąd kluczowe znaczenie tego leku w pierwszym okresie choroby. Mechanizm działania przeciwpłatkowego PZA nie jest jasny [7].

PZA wchłania się z przewodu pokarmowego niezależnie od posiłku, dobrze penetruje do tkanek w tym do ośrodkowego układu nerwowego [10, 12]. Działanie niepożądane stwierdza się u 4,85–15% leczonych [13, 14]. Najczęściej występuje uszkodzenie wątroby, objawiające się zaburzeniem łąknienia, nudnościami i wymiotami oraz wzrostem aktywności transaminaz. Hepatotoksyczność PZA jest proporcjonalna do dawki leku: występuje u 15% pacjentów przyjmujących dawkę 3 g/dobę oraz u 0,2–2,8% pacjentów przy dawce 1,5–2 g/dobę [16, 18]. Dolegliwości występują częściej u pacjentów z chorobami wątroby oraz przyjmujących inne leki hepatotoksyczne.

Lek zmniejsza wydalanie kwasu moczowego z moczem, powodując wzrost jego stężenia w surowicy i objawy dny moczanowej [10]. Zawarty w moczu może powodować różowobrunatne zabarwienie jakościowych testów paskowych na aceton, imitując obecność acetonu w moczu chorych na cukrzycę [18].

Etambutol (EMB) jest stosowany w dawce 15–25 mg/kg m.c./dobę [1]. U osób otyłych dawka leku powinna być obliczana według należnej masy ciała [19]. Stosowany w mniejszych dawkach działa bakteriostatycznie, w większych bakteriobójczo. Jednak jego główna rola to zapobieganie powstaniu oporności na RMP i INH. Lek działa przez hamowanie wbudowywania cukrów i kwasów mikołowych do ściany komórkowej płątki [7, 16].

EMB dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego niezależnie od posiłku, choć sole glinu pogarszają jego wchłanianie [10, 16]. Penetracja przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy EMB nawet w stanie zapalnym jest niewielka (10–15%) [16]. Jest wydalany przez nerki, dlatego niewydolność nerek może powodować kumulację leku w surowicy, natomiast niewydolność wątroby nie wpływa na stężenie leku we krwi [3, 7].

Szczególną cechą płatków jest łatwość wytwarzania oporności na leki. Naturalnie odporny na RMP jest jeden płątek na 10^8 , na INH jeden płątek na 10^6 , zaś na PZA jeden płątek na 10^3 [10]. W średniej wielkości jamie gruźliczej jest około 10^8 płatków.

Występowanie objawów niepożądanych zależy od czasu leczenia i dawki leku. Opisano wystąpienie objawów niepożądanych u 15–18% pacjentów leczonych ponad dwa miesiące dawką ponad 35 mg/kg m.c./dobę, u 5–6% leczonych dawką 25 mg/kg m.c./dobę oraz u mniej niż 1% pacjentów leczonych dawką 15 mg/kg m.c./dobę [19, 20]. Najpoważniejsze dolegliwości wiążą się z zapaleniem nerwu wzrokowego. Objawiają się zmniejszeniem ostrości widzenia, zaburzeniem pola widzenia (niedowidzenie centralne lub obwodowe) oraz zaburzeniem widzenia barw, głównie czerwonej i zielonej. W skrajnych przypadkach może dojść do utraty wzroku wskutek zaniku nerwu wzrokowego [3, 16]. Nieprawidłowości w badaniu okulistycznym mogą znacznie wyprzedzać zaburzenia widzenia odczuwane przez chorego, dlatego w trakcie leczenia EMB konieczne jest regularne przeprowadzanie kontroli pola widzenia i czytania barw. Są to badania wymagające współpracy chorego, toteż małe dzieci, osoby bez kontaktu lub niewspółpracujące nie mogą przyjmować EMB [16, 20].

Lek zwiększając stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi może powodować objawy dny moczowej [16]. U osób leczonych EMB opisano również kazuistyczne przypadki żółtaczkii zastoinowej, śródmiąższowego zapalenia nerek, trombocytopenii oraz neutropenii [10].

Grupa 2 – są to leki przeciwprątkowe do stosowania parenteralnego. Wszystkie podaje się w dawce 15 mg/kg m.c./dobę, nie przekraczając 1 g/dobę [11]. Leki tej grupy mogą być podawane jedynie parenteralnie. Mają zastosowanie w szczególnych sytuacjach, takich jak nawrót gruźlicy, nietolerancja leków podstawowych, gruźlica oporna na podstawowe leki przeciwprątkowe [1, 11]. Działają bakteriobójczo, blokując rybosomy i zaburzając syntezę białek prątków [16]. Należą do niej aminoglikozydy **streptomycyna (SM)**, **kanamycyna (KM)** i **akmikacyna (AM)** oraz polipeptydy **kapreomycyna (CAP)** i **wiomycyna (VM)**. W leczeniu gruźlicy lekiem z wyboru jest SM. W przypadku stwierdzonej oporności prątków na SM kolejne polecane to KM lub AM, a następnie CAP i VM. Siła działania przeciwprątkowego wszystkich powyższych leków jest podobna [21], dlatego przydatność poszczególnych leków w terapii wyznacza tolerancja leku oraz jego skłonność do oporności krzyżowej.

Wiadomo, że oporność krzyżowa występuje między CAP i KM, KM i VM, KM i AM, ale może wystąpić również między innymi lekami tej grupy [6, 11].

Parenteralne leki przeciwprątkowe działają na prątki znajdujące się pozakomórkowo, dobrze penetrując do płynów ustrojowych, znacznie słabiej do ośrodkowego układu nerwowego [6]. Są prawie w całości wydalane przez nerki w postaci niezmienionej, dlatego

u pacjentów z obniżonym przesączaniem kłębkowym nerek dochodzi do kumulacji leku i nasilenia objawów niepożądanych. Dotyczy to zwłaszcza osób starszych, odwodnionych i chorych z niewydolnością nerek [6].

W latach 90. standardem było stosowanie przy pierwszym zachorowaniu czterech leków przeciwprątkowych: RMP, INH, PZA i EMB lub SM. Objawy niepożądane stwierdzano u 8% pacjentów przyjmujących zestaw zawierający SM i tylko u 3% przyjmujących EMB jako czwarty lek [22]. Znacznie częściej działania niepożądane obserwuje się po parenteralnych lekach przeciwprątkowych przy kolejnej terapii. Wśród choraków stwierdzono je u 44% chorych leczonych SM, 50% chorych leczonych CAP i 55% chorych leczonych AM [15]. Aminoglikozydy i polipeptydy powodują podobne działania niepożądane [10]. Wszystkie działają ototoksycznie przez uszkodzenie nerwu słuchowego i aparatu przedsionkowego. Najczęściej obserwuje się zawroty głowy, oczopląs, zaburzenia równowagi, szum w uszach oraz uszkodzenie słuchu, objawiające się początkowo niedostuchem tonów wysokich, a w skrajnych przypadkach całkowitą utratą słuchu [7, 23].

Dowodzono, że SM przenikając przez łożysko powoduje uszkodzenie nerwu słuchowego płodu. Z tego względu wszystkie leki z tej grupy są bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży [18]. Parenteralne leki przeciwprątkowe działają również nefrotoksycznie, mogą powodować ostrą martwicę cewek nerkowych [6]. Działanie to częściej występuje przy długim podawaniu leków, po podaniu większej łącznej dawki leku oraz przy jednoczesnym stosowaniu innych leków uszkadzających nerki [24]. Znacznie rzadsze objawy niepożądane aminoglikozydów i peptydów to reakcje alergiczne w postaci wysypki skórnej i eozynofilii oraz zaburzenia w obrazie krwi – leukocytoza, leukopenia czy trombocytopenia [6, 10]. Opisano również zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego po aminoglikozydach. Z tego względu leki te są przeciwwskazane u pacjentów z miastenią oraz chorobą Parkinsona [16].

Grupa 3 – fluorochinolony działają bakteriobójczo na prątki gruźlicy, hamując gyrazę DNA przez zaburzanie budowy kwasu DNA prątków [16]. Obecnie mają zastosowanie w leczeniu gruźlicy odpornej na podstawowe leki przeciwprątkowe oraz przy nietolerancji leków pierwszego rzutu [11]. Coraz więcej badań wykazuje, że chinolony działają na prątki szybko namnażające się z siłą porównywalną do siły INH [25, 26], co daje nadzieje na ich szersze zastosowanie w przyszłości. Ograniczeniem przydatności chinolonów w leczeniu gruźlicy może być narastanie oporności będące wynikiem coraz szerszego stosowania tych leków w infekcjach bakteryjnych. Wytworzenie oporności na jeden z leków tej grupy skutkuje opornością na wszystkie fluorochinolony ze względu na oporność krzyżową [27].

INH dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jego wchłanianie pogarsza przyjmowanie razem z jedzeniem oraz zawierającymi glin lekami neutralizującymi sok żołądkowy.

Do fluorochinolonów należą uważane za najsukcesyjniejsze **moksyflokscyna** i **gatiflokscyna** (stosowane w dawce 400 mg/dobę), mniej skuteczna **lewoflokscyna** (stosowana w dawce 750 mg/dobę), oraz najstarsze **oflokscyna** (dawka 800 mg/dobę) i **ciproflokscyna** (dawka 1500 mg/dobę) [11, 26, 28].

Fluorochinolony dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego i przenikają do wszystkich płynów ustrojowych, poza płynem mózgowo-rdzeniowym [3, 29]. Wchłanianie z przewodu pokarmowego pogarszają leki zobojętniające kwas solny oraz dwu- i trójwartościowe kationy, np. żelaza, magnezu, wapnia, cynku [16]. Fluorochinolony są metabolizowane w wątrobie i wydalane przez nerki w większej części w stanie niezmienionym. U chorych z niewydolnością nerek dawki leku powinny być zredukowane [5].

Fluorochinolony rzadko powodują objawy niepożądane [15]. Głównie są to dolegliwości ze strony układu pokarmowego: nudności, wymioty, biegunka oraz objawy neurologiczne, jak niepokój, drgawki, zawroty głowy, bezsenność [16, 27]. Mogą również powodować zaburzenia w układzie przewodzącym serca, co objawia się wydłużeniem zespołu QT w zapisie EKG [15, 27]. Wiadomo, że uszkadzają chrząstkę kości w okresie wzrostu. Z tego względu są przeciwwskazane u dzieci, u których wzrost się nie zakończył, tzn. do 18 roku życia oraz u kobiet w ciąży [16].

Stosując fluorochinolony należy pamiętać o ich interakcjach z innymi lekami. Probenecid zmniejsza wydalanie ciproflokscyny przez nerki, zwiększając jej poziom w surowicy [6]. Ciproflokscyna oraz w mniejszym stopniu oflokscyna, przez hamowanie metabolizmu wątrobowego metyloksantyn i kofeiny zwiększają ich stężenie w surowicy [10]. Ciproflokscyna stosowana z warfaryną powoduje wydłużenie czasu protrombinowego [6]. Interakcji tych nie wykazano między lewoflokscyną a teofiliną i warfaryną [6].

Fluorochinolony jako inhibitory GABA podawane łącznie z CS nasilają objawy z ośrodkowego układu nerwowego [27]. Lewoflokscyna i gatiflokscyna po długim (ponad 30 dni) podawaniu mogą powodować hipoglikemię oraz hiperglikemię [30].

Grupa 4 to doustne leki przeciwprątkowe drugiego rzutu. Mają potwierdzoną skuteczność przeciwprątkową, jednak częściej niż leki grupy 1 powodują objawy niepożądane. Z tego względu są stosowane do leczenia gruźlicy odpornej na leki podstawowe lub przy ich nietolerancji [11].

Etionamid (ETA) jest stosowany w dawce 15 mg/kg m.c./dobę, nie przekraczając 750–1000 mg/dobę [11]. Lek hamuje syntezę kwasów miksowych, które są składnikiem błony komórkowej prątków [16]. Działa na prątki bytujące wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając w tkankach, w tym w płynie mózgowo-rdzeniowym, stężenie równe stężeniu we krwi [3].

Lek jest metabolizowany w wątrobie. Z moczym wydalą się w głównie postaci nieczynnych metabolitów, tylko 1% w postaci niezmienionej i 5% w postaci czynnych metabolitów [16]. Działa hepatotoksycznie, powodując takie objawy, jak bóle brzucha, zaburzenia łaknienia, nudności, wymioty, biegunki, a w skrajnych przypadkach niewydolność wątroby. W badaniach obserwuje się hiperbilirubinemię oraz wzrost aktywności transaminaz [6]. Objawy te często udaje się ograniczyć, podając lek w dawkach podzielonych lub redukując dawkę dobową [3, 6].

Inne objawy niepożądane obserwowane w trakcie stosowania ETA, to bóle stawów, hipoglikemia, ginekoma, metaliczny smak w ustach oraz objawy neurologiczne, jak bóle i zawroty głowy, senność, obwodowa neuropatia, zaburzenia węchu, drgawki [6, 15]. ETA nasila działania niepożądane innych leków przeciwprątkowych, jak CS, INH, EMB, aminoglikozydy i CAP [16].

Cykloseryna (CS) jest stosowana w dawce 15 mg/kg m.c./dobę, nie przekraczając 750–1000 mg/dobę [11]. Działa bakteriostatycznie przez hamowanie funkcjonowania enzymów racemazy alaninowej i syntetazy-D-alanyl-D-alaniny, zaburza syntezę peptoglikanu, będącego składnikiem ściany komórkowej prątków [3]. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając w płynach ustrojowych, w tym w płynie mózgowo-rdzeniowym, stężenie bliskie stężeniu w surowicy [16]. 65% leku wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej.

U pacjentów z niewydolnością nerek CS ulega kumulacji w organizmie, co skutkuje nasileniem objawów niepożądanych [3, 31]. Działania niepożądane dotyczą ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdza się je u 15–40% pacjentów [3, 15]. Są to głównie bóle i zawroty głowy, bezsenność, nadmierna senność, koszmarne sny, dezorientacja, splątanie, zaburzenia pamięci, depresja, pobudzenie, drgawki, śpiączka a nawet psychoza [6, 16]. Uważa się, że objawy niepożądane częściej występują przy stosowaniu dawki większej niż 500 mg/dobę lub przy stężeniu leku w surowicy >30 µg/ml, a także u alkoholików, osób z niewydolnością nerek oraz pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w przeszłości [16].

Stosowanie wraz z CS fluorochinolonów, INH, ETA lub fenytoiny zwiększa nasilenie neurologicznych objawów niepożądanych [10]. Objawy neurologiczne, takie jak niepokój czy drgawki zmniejsza stosowanie wraz z CS pirydoksyny (witaminy B₆) w dawce 10–300 mg/dobę [6].

Kwas para-aminosalicylowy (PAS), stosowany w dawce 8 g/dobę jest tuberkulostatykiem, działającym pozakomórkowo [6, 11]. Podawany z jedzeniem lub napojami o pH < 5 łatwo wchłania się

Nieprawidłowości w badaniu okulistycznym mogą znacznie wyprzedzać zaburzenia widzenia odczuwane przez chorego, dlatego podczas leczenia EMB konieczne jest regularne przeprowadzanie kontroli pola widzenia i czytania barw.

z przewodu pokarmowego. Dobrze penetruje do płynów ustrojowych, znacznie gorzej do płynu mózgowo-rdzeniowego. Jest szybko metabolizowany w wątrobie i wydalany przez nerki. Niewydolność nerek powoduje kumulację leku w organizmie [6].

PAS jest lekiem hepatotoksycznym, często powoduje nudności, wymioty, biegunki, bóle brzucha i brak łaknienia, a nawet niewydolność wątroby [3]. Może być przyczyną zaburzeń wchłaniania tłuszczów, witaminy B₁₂ i żelaza [10]. Inne objawy niepożądane powodowane przez PAS, to zapalenie naczyń, bóle stawów, zaburzenia obrazu krwi, jak eozynofilia, leukopenia, trombocytopenia oraz zespół chłoniakopodobny z wysypką, powiększeniem węzłów chłonnych i wątroby [10].

Grupa 5 to leki o niejasnej skuteczności przeciwprątkowej, które nie są zalecane do leczenia gruźlicy. Należą do niej klofazymina – lek przeciwtrądowy, działający również bakteriostatycznie na prątki gruźlicy, a także leki stosowane w leczeniu zakażeń prątkami niegruźliczymi, nieprzydatne w leczeniu infekcji powodowanych przez prątki gruźlicy. Są to amoksylicyna z kwasem klawulanowym, klarytromycyna i linezolid [3, 11].

Klofazymina jest stosowana początkowo w dawce 300 mg/dobę, po trzech miesiącach dawkę zmniejsza się do 100 mg/dobę [3]. Lek działa na prątki bytujące wewnątrzkomórkowo [10]. Łatwo wchłania się

z przewodu pokarmowego szczególnie z wysokotłuszczowym pożywieniem, dobrze przenika do tkanek, szczególnie do skóry, tkanki tłuszczowej i siateczkowo-śródbłonkowej, natomiast nie przenika przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. Mechanizm metabolizmu klofazyminy nie jest znany [10]. Objawem niepożądanym klofazyminy jest, występujące u wszystkich leczonych, ceglastoczerwone zabarwienie skóry i wydzielin (potu, łez),

ustępujące w ciągu 6–12 miesięcy po zakończeniu stosowania leku [16]. Inne działania niepożądane to zaostrzenie choroby wrzodowej, zaburzenia łaknienia, nudności, bóle brzucha, biegunka [3, 11].

Według aktualnych wytycznych WHO o doborze leków przeciwprątkowych decydują lokalizacja zmian, ciężkość choroby, wstępne badanie bakteriologiczne oraz leczenie stosowane w przeszłości [1]. Na podstawie tych danych wyznaczono schematy postępowania dla wyodrębnionych czterech kategorii chorych.

Kategoria I. W nowo wykrytej gruźlicy potwierdzonej bakteriologicznie, gruźlicy płuc o ciężkim przebiegu klinicznym oraz w gruźlicy pozapłucnej o ciężkim przebiegu (jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu czy zapalenie osierdzia) stosuje się zestaw RMP, INH, PZA oraz EMB lub SM przez

dwa miesiące następnie RMP i INH przez cztery miesiące. Łącznie leczenie trwa 6 miesięcy.

Kategoria II. Przy wznowie gruźlicy, niepowodzeniu terapii lub podjęciu leczenia po przerwie trwającej ponad miesiąc, czyli w sytuacji gdy istnieje niebezpieczeństwo wytworzenia oporności na stosowane wcześniej leki, wskazane jest podanie RMP, INH, PZA, EMB i SM przez 2 miesiące, następnie RMP, INH, PZA i EMB przez miesiąc, a następnie RMP, INH i EMB przez 5 miesięcy. Łącznie leczenie trwa 8 miesięcy.

Kategoria III. W nowo wykrytej gruźlicy nieopowiedzianej bakteriologicznie oraz lżejszych postaciach gruźlicy pozapłucnej (gruźlica węzłów chłonnych czy układu moczowego) zaleca się stosowanie RMP, INH i PZA przez 2 miesiące oraz RMP i INH przez 4 miesiące. Łącznie leczenie trwa 6 miesięcy.

Kategoria IV. Do tej kategorii zaliczani są wysocy chorzy przewlekle prątkujący – nie odprątkowani mimo stosowania prawidłowego, nadzorowanego leczenia. Ponieważ chorzy ci często wykrztuszają prątki odporne na leki, schemat leczenia ustala się na podstawie badania lekowności. Leczenie intensywne 3–4–5 lekami trwa nie krócej niż 3 miesiące (często do odprątkowania), faza wyjąłająca to 18 miesięcy po odprątkowaniu [11].

Wymienione wyżej kategorie stosuje się do pacjentów nieobarczonych dodatkowymi chorobami. Pacjenci z niewydolnością nerek, chorobami wątroby, osoby po przeszczepach narządowych oraz kobiety w ciąży wymagają doboru leków według specjalnych zasad.

Pacjentom z niewydolnością nerek nie należy podawać parenteralnych leków przeciwprątkowych. Dawkowanie EMB, CS i fluorochinolonów zależy od stopnia uszkodzenia nerek, którego miarą jest klirens kreatyniny. Obniżanie się klirensu wymaga obniżania dawki leku, wydłużenia odstępu między poszczególnymi dawkami lub, w skrajnych sytuacjach, odstawienia leku. Lekami zalecanymi do stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek są RMP, INH, PZA i ETA, wydalające się drogą pozanerkową lub wydalane przez nerki w postaci nieczynnych metabolitów [1, 18, 31].

Pacjentom z chorobami wątroby nie należy podawać PZA i ETA. Zalecane jest stosowanie INH, EMB, SM i jeśli to możliwe RMP. Jednak RMP powinna być stosowana bardzo ostrożnie, pod kontrolą aktywności transaminaz oraz stężenia leku w surowicy [3]. Jeśli w stosowanym zestawie leków jest INH i RMP, ale brakuje PZA, kuracja powinna trwać 9 miesięcy. Jeśli zestaw nie zawiera RMP i PZA konieczne jest wydłużenie leczenia do 12 miesięcy lub dłużej [1,18].

Pacjenci po przeszczepach narządowych przyjmują przewlekle sterydy i leki immunosupresyjne. Należy to uwzględnić przy doborze leków przeciwprątkowych. Ponieważ RMP obniża stężenie kortykosteroidów oraz cyklosporyny i takrolimusa, co może

Parenteralne leki przeciwprątkowe działają na prątki bytujące pozakomórkowo dobrze penetrując do płynów ustrojowych, znacznie słabiej do ośrodkowego układu nerwowego.

skutkować odrzuceniem przeszczepu, zalecane jest stosowanie ryfabutyny zamiast RMP. Jeśli nie jest to możliwe, zalecane jest dwukrotne zwiększenie dawki steroidów oraz 3–5-krotne zwiększenie dawki leków immunosupresyjnych, co naraża pacjenta na nasilenie działań niepożądanych. Inną opcją jest zrezygnowanie z RMP i stosowanie leczenia dłużej niż 6 miesięcy [32].

Drugim problemem u pacjentów po przeszczepach narządowych jest hepatotoksyczność leków przeciwgruźliczych. Szczególnie narażeni są pacjenci po przeszczepach wątroby. Według różnych autorów cechy uszkodzenia wątroby stwierdza się w trakcie leczenia przeciwprątкового u 41–50% pacjentów po przeszczepie wątroby, 9–37% chorych po przeszczepie nerki i 10% osób z przeszczepionym sercem [8, 32]. Najskuteczniejsze i najkrótsze jest zastosowanie typowego leczenia RMP/ryfabutina, INH, PZA jednak ze względu na powyższe zastrzeżenia leki muszą być dobrane indywidualnie dla każdego chorego. Wielu autorów podkreśla, że ze względu na dobrą tolerancję i wysoką skuteczność, fluorochinolony powinny być zaliczane do leków pierwszego rzutu dla tej grupy chorych [8, 32].

Kobiety w ciąży nie mogą być leczone parenteralnymi lekami przeciwprątkowymi ze względu na ich ototoksyczne działanie na płód. Również ETA jest bezwzględnie przeciwwskazany, gdyż wykazano jego działanie teratogenne. Inne leki przeciwprątkowe są uważane za bezpieczne. Zalecane leczenie u kobiet w ciąży to RMP, INH i PZA we wstępnej fazie oraz RMP i INH przez następne 4 miesiące [11, 18].

W dobie skutecznego leczenia antybiotykami leczenie chirurgiczne gruźlicy ma znaczenie tylko w szczególnych przypadkach. Dotyczy to pacjentów z gruźlicą przewlekłą oraz oporną na jeden lub więcej leków przeciwprątkowych. Skuteczność farmakoterapii w tej grupie chorych wynosi około 60%. Uzupelnienie antybiotykoterapii leczeniem operacyjnym zwiększa odsetek trwałych wyleczeń do ponad 90% [33]. Do leczenia operacyjnego mogą być zakwalifikowani pacjenci z ograniczonymi zmianami chorobowymi i dobrymi parametrami oddechowymi, stwierdzonymi w badaniu spirometrycznym [5]. Leczenie operacyjne można zastosować najwcześniej po dwóch miesiącach leczenia przeciwprątkowego. Farmakoterapia powinna być stosowana przez 18 miesięcy po operacji [3].

Piśmiennictwo

- Institut Gruźlicy i Chorób Płuc. Podręcznik gruźlicy – zalecenia NPZG Warszawa, 2001.
- Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2007r. red. Szczuka I. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa, 2008.167.ISSN 1507-8159
- Rowińska-Zakrzewska E. Gruźlica w praktyce lekarskiej. PZWL, Warszawa 2000.
- Misiewicz J. Ftyzjatria. PZWL Warszawa 1958
- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2003, 167, 603-62.
- Cynamon M.H.: Chemotherapeutic agents for mycobacterial infection. W: Friedman L.N.: Tuberculosis: Current Concepts and Treatment. 2ed. CRC Press, Boca Raton: 200. 301-332.
- Khan A.E., Kimerling M.E.: Chemotherapy of Tuberculosis. W: Schlossberg D.: Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections 5 ed. McGraw-Hill New York 2006,77-90.
- Saggar R. Kubak B.M., Ross D.J., Lynch J.P.III: Mycobacterial infections complicating organ transplantation.W: Lynch J.P.III, Ross D.J.: Lung and Heart-lung transplantation. Taylor and Francis New York 2006, 623-659.
- Yee D.,Valiquette C.N., Pelletier M. i wsp. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 167, 1472-7.
- Peloquin C.A.: Clinical pharmacology of the anti-tuberculosis drugs. W: Davies P.D.O. Clinical tuberculosis 3ed. Arnold London, 2003,171-190.
- Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO/HTM/TB/2006.361.2006.174.ISBN 92-4-154695-6.
- Zent C., Smith P.: Study of the effect of concomitant food on the bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide. *Tuber Lung Dis.* 1995, 76, 109-13.
- Ormerod L.P., Horsfield N.: Frequency and type reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis.* 1996, 77, 37-42.
- Schaberg T., Rebhan K., Lode H.: Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 1996, 9, 2026-30.
- Michałowska-Mitczuk D., Kuś J.: Leczenie chorych na gruźlicę płuc przewlekłe prątkujących – dobór i tolerancja leków. *Pneumonol. Alergoz. Pol.* 1997, 65, 172-180.
- Barber P.G., Goldman W.M., Stahl Avicoli A.J. i wsp.: Antitubercular drugs. W: Lutwick L.I.: Tuberculosis. Chapman and Hall Medical, London,1995.252–294.
- Boulle A., Van Cutsem G., Cohen K. i wsp.: Outcomes of nevirapine- and efavirenz – based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008, 300, 530-9.
- Michałowska-Mitczuk D., Kuś J.: Trudności w leczeniu przeciwprątkowym chorych na gruźlicę ze współistnieniem cukrzycy, uszkodzenia wątroby, choroby alkoholowej, uszkodzenia nerek oraz podczas ciąży i karmienia piersią. *Nowa Med.* 1997, 4, 10, 10-14.
- Hasenbosch R.E., Alffenaar J.W.C., Koopmans S.A. i wsp.: Ethambutol-induced optical neuropathy: risk of overdosing in obese subjects. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008, 12, 967-71.
- Citron K.M., Thomas G.O.: Ocular toxicity from ethambutol. *Thorax.* 1986, 41, 737-9.
- Heifets L., Lindholm-Levy P.: Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin and capreomycin against *Mycobacterium avium* and *M.tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989, 33, 8, 1298-1301.
- American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, 149, 1359-74.
- De Jager P., Van Altena R.: Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2002, 6, 622-7.
- Gulbay B.E., Gurkan O.U., Yildiz A.O. i wsp.: Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir. Med.* 2006, 100, 1834-42.
- Johnson J.L., Hadad D.J., Boom W.H. i wsp.: Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006, 10, 605-12.
- O'Brien R.J., Spigelman M.: New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. *Clin Chest Med.* 2005, 26, 327-340.
- Berning S.E.: The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs.* 2001, 61, 9-18.
- Rustonjee R., Lienhardt C. Kanyok T. i wsp.: A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008, 12, 128-38.

Ograniczeniem przydatności chinolonów w leczeniu gruźlicy może być narastanie oporności będące wynikiem coraz szerszego stosowania tych leków w zakażeniach bakteryjnych. Wytworzenie oporności na jeden z leków tej grupy skutkuje opornością na wszystkie fluorochinolony ze względu na oporność krzyżową.

29. Peloquin C.A., Hadad D.J., Molino L.P.D. i wsp.: Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008, 52, 852-7.
30. Park-Wyllie L.Y., Juurlink D.N., Kopp A. i wsp. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 1352-61.
31. Malone R.S. Fish D.N., Spiegel D.M. i wsp.: The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylate and clofazimine. *Chest.* 1999, 116, 984-90.
32. Munoz P., Rodriguez C., Bouza E.: Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin. Infect Dis.* 2005, 40, 581-7.
33. Iseman M.D. *A Clinician's Guide to Tuberculosis*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000, 323-53.