

Šiandienos žvilgsnis į tuberkuliozę

Dr. Vida Butkuvienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika,
KMUK filialas Romainių tuberkuliozės ligoninė

Reikšminiai žodžiai: Tarptautinė tuberkuliozės diena, sergamumo pokyčiai, atspari tuberkuliozė.

Santrauka. 1882 m. didysis vokiečių gydytojas R. Kochas atrado tuberkuliozės sukėlėją. Diagnozuojant ir gydant tuberkuliozę žmonija nuėjo ilgą ir sudėtingą kelią. 1944 m. atrastas pirmas vaistas nuo tuberkuliozės – streptomocinas. 1993 m. PSO tuberkuliozę paskelbė pasauline problema, tuberkuliozės kontrolę – prioritetine veikla, tiesiogiai kontroliuojamo gydymo strategiją – viena efektyviausių tuberkuliozės kontrolės priemonių. Neregularus vaistų vartojimas, gydymo nutraukimas sudarė prielaidas atsirasti vaistams nuo tuberkuliozės atsparioms tuberkuliozės mikobakterijoms (TM). Siekiant sumažinti atsparios tuberkuliozės plitimą, itin aktualėja atsparios tuberkuliozės strategija ir tinkamas gydymas.

Kasmet kovo 24-ąją pasaulis mini tuberkuliozės dieną. Ši diena siejama su vokiečių gydytojo Roberto Kocho vardu. 1882 metais, būtent kovo 24 dieną, didysis vokiečių gydytojas R. Kochas Berlyno fiziologų draugijos posėdyje padarė istorinį pranešimą – jis įrodė, kad atrado tuberkuliozės sukėlėją. Praėjus daugiau kaip 20 metų, R. Kochas už tuberkuliozės mikobakterijos atradimą buvo apdovanotas Nobelio premija. Diagnozuojant ir gydant tuberkuliozę, nueitas ilgas ir gana sudėtingas kelias. 1895 m. vokiečių gydytojui V. C. Rentgeniui atradus rentgeno spindulius, atsirado galimybė nustatyti pakitimus plaučiuose: židinius, infiltratus, irimo ertmes ir t. t.

1944 m. amerikietis S. Vaksmanas atranda pirmąjį vaistą nuo tuberkuliozės – streptomociną. Už šį atradimą S. Vaksmanui taip pat skirta Nobelio premija. Praėjus 10 metų po streptomocino atsiradimo, jau 1954 m. klinikinėje praktikoje pradėti vartoti kiti vaistai nuo tuberkuliozės: paraaminosalicilo rūgštis (PASR), tibonas, hidrazido nikotino rūgšties preparatai (izoniazidas, ftivazidas, saliuzidas, metazidas), o 1960 m. Italijoje atrastas efektyviausias vaistas tuberkuliozei gydyti – rifampicinas.

Nuo R. Kocho laikų praėjo daugiau kaip 120 metų. Kas pasikeitė? Tuberkuliozę gydomė pirmos eilės standartiniais ir antrios eilės rezerviniais vaistais. Tačiau PSO jau 1993 m. tuberkuliozę paskelbė pasauline problema, tuberkuliozės kontrolę – prioritetine veikla, o tiesiogiai kontroliuojamo

gydymo strategiją – viena efektyviausių tuberkuliozės kontrolės priemonių, padėsiančių įveikti ligą.

1985–1992 metais ekonomiškai stiprioje šalyse sergamumas tuberkulioze didėjo dėl emigrantų bei narkomanijos ir ŽIV infekcijos plitimo. Nuo 1993 metų sergamumas Vakarų Europos, Skandinavijos šalyse, Australijoje, JAV mažėja ir yra mažesnis nei 25 atvejai 100 tūkst. gyventojų.

Nuo 1990 metų sergamumas sparčiai didėjo Rytų ir Vidurio Europos bei buvusios Sovietų Sąjungos šalyse dėl pablogėjusios socialinės ir ekonominės padėties. Sergamumas Vidurio Europoje – 25–49 atvejai 100 tūkst. gyv., Rusijoje – 100–299 atvejai 100 tūkst. gyv., panašus sergamumas Lotynų Amerikos šalyse, visame Azijos kontinente. Minėtuose kraštuose tuberkuliozės paplitimas didelis dėl skurdo ir bado. Sergamumas Afrikoje viršija 300 atvejų 100 tūkst. gyv. (išskyrus jos siaurinę teritoriją). Priežastys – skurdas, badas, staigus ŽIV ir AIDS plitimas.

PSO duomenimis, kasmet tuberkulioze suserga daugiau nei 8 mln. žmonių, apie 3 mln. miršta. Trečdalis pasaulio gyventojų yra užsikrėtę tuberkuliozės mikobakterijomis. Spartus ŽIV plitimas skatina sergamumo tuberkulioze didėjimą. Pasaulyje yra apie 40 mln. ŽIV užsikrėtusių asmenų. Įvertinus tai, kaip pastaraisiais metais plinta ŽIV, ir tai, kad Rytų Europos šalyse tuberkuliozė gana dažna liga, spėjama, kad per kelerius ateinančius me-

tus tuberkuliozės ir ŽIV infekcijos derinio atvejų padaugės. ŽIV užsikrėtusių asmenų, infekuotų tuberkuliozės mikobakterijomis, aktyvios tuberkuliozės raidos tikimybė siekia 5–10 proc. per metus, o ŽIV neužsikrėtusių asmenų – 5–10 proc. per visą gyvenimą.

Tuberkuliozės epidemiologinę būklę sunkina vis labiau plintanti atsparioji tuberkuliozė, kai tuberkuliozės mikobakterijos atsparios vienam ar keletui vaistų nuo tuberkuliozės. PSO duomenimis, įvairiose šalyse atsparios tuberkuliozės paplitimas svyruoja nuo 1 iki 14 proc. PSO Europos regione yra didžiausias pasaulyje tuberkuliozės dauginio atsparumo vaistams (DAV-TB) paplitimas: dešimtyje iš vienuolikos pasaulio valstybių, kuriose DAV-TB dažnumas viršija 6 proc. naujų TB atvejų, priklauso šiam regionui (Azerbaidžanas, Moldavija, Ukraina, Rusija, Uzbekija, Estija, Latvija, Lietuva, Armėnija, Gruzija).

EPIDEMIOLOGINĖ TUBERKULIOZĖS SITUACIJA LIETUVOJE

Tuberkuliozės epidemiologinė situacija Lietuvoje kito: nuo 1990 m. iki 1998 m. blogėjo – sergamumo rodikliai artėjo prie 1970 m., vėliau pradėjo gerėti (stabilizavosi) ir po truputį mažėja. Sergamumas, kuris atspindi infekcijos plitimo spartą, didėjo nuo 39,4 atvejų 100 tūkst. gyv. 1990 m. iki 81,7 atvejų 100 tūkst. gyv. 1998 m. Vėlesniais metais sergamumo rodikliai pradėjo mažėti: 2000 m.

siekė 64,7 100 tūkst. gyv., o 2008 m. – 56,2 100 tūkst. gyv. (pav.).

Igyvendinus tiesiogiai kontroliuojamo gydymo strategiją, sergamumas tuberkulioze Lietuvoje stabilizavosi ir palaipsniui mažėja. Nuo 1999 m. gydymo rezultatai gerėjo, tačiau daug ligonių nutraukia gydymą, būtent ši ligonių grupė sudarė prielaidas atsirasti atsparioms vaistams tuberkuliozės mikobakterijoms. Epidemiologijos požiūriu ypatingą reikšmę įgauna DAV pasižymintios tuberkuliozės mikobakterijos. Padažnėjo atvejų, kai tuberkuliozės mikobakterijos atsparios aštuoniems ar devyniems vaistams nuo tuberkuliozės. Lietuvoje DAV-TB anksčiau negydytų ligonių grupėje yra 9,28 proc., gydytų ligonių – 48 proc. (2006 metų duomenimis). Šalyse, kuriose naujai diagnozuotos ir negydytos tuberkuliozės DAV-TB didesnis nei 3 proc., PSO rekomenduoja organizuoti savitą atsparios tuberkuliozės valdymą. Todėl, norint sumažinti atsparios tuberkuliozės paplitimą, itin aktualu atsparios tuberkuliozės strategija ir tinkamas gydymas.

TUBERKULIOZĖS MIKOBAKTERIJŲ ATSPARUMO VAISTAMS CHARAKTERISTIKA

Tuberkuliozės mikobakterijų atsparumas – tai tuberkuliozės mikobakterijų savybė nereaguoti į vaistus nuo tuberkuliozės. Klinikinėje praktikoje skiriamos dvi tuberkuliozės mikobakterijų atsparumo kategorijos:

- pirminis atsparumas vaistams – niekada nuo tuberkuliozės negydyti asmenys užsikrečia jau atsparios vaistams padermės tuberkuliozės mikobakterija;
- įgytas atsparumas vaistams – jau gydymuisi nuo tuberkuliozės ligoniams susiformuoja atsparumas vienam ar keliems vaistams;

TM atsparumas medikamentams:

- **monorezistentiškumas** – atsparumas vienam preparatui;
- **polirezistentiškumas** – atsparumas dviem ir daugiau vaistų, bet nėra atsparumo izoniazidui ir rifampicinui;
- **multirezistentiškumas** – atsparumas izoniazidui ir rifampicinui, galimas atsparumas ir kitiems preparatams;
- **XDR-TB** – atspari tuberkuliozė, tuberkuliozės mikobakterijos atsparios ne tik rifampicinui ir izoniazidui, bet ir fluorochinolonų grupės preparatams ir mažiausiai vienam iš II eilės leidžiamųjų preparatų (K, amikacinui ir kapreomicinui);
- **XXDR-TB** – ypatingas atsparumas visiems I ir II eilės vaistams nuo tuberkuliozės.

ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS ETIOLOGIJA IR PRIEŽASTYS

Tuberkuliozės mikobakterijų atsparumas vaistams – tai įgytas ligos sukėlėjo gebėjimas išlaikyti gyvybingumą veikiant vaistiniams preparatams. Atsparių padermių mikobakterijos geba daugintis veikiamos ir mažų, ir didelių vaistinio preparato koncentracijų. Susiformuojantis mikroorganizmų atsparumas vaistams, skirtiems juos sunaikinti, yra fundamentali biologinė savybė – prisitaikymas prie kintančios išorinės aplinkos sąlygų. Šis reiškinys buvo aprašytas atsiradus pirmiems antibakteriniams vaistiniams preparatams.

Pastaruoju metu TM atsparumas vaistams – vienas svarbiausių tarptautinių tuberkuliozės tyrimų klausimų. Tuberkuliozės atsparumo vaistams rezultatas – pakitusi TM, kuriai būdinga įvykusi mutacija atskirose chromosomų vietose, ne chromosomose esančių elementų įtaka atsparumui, specifinis branduolių pažeidimas, susijęs su atsparumu I eilės vaistui. Genetinės inžinerijos tyrimais yra nustatytos TM mutacijos, susijusios su atsparumu vaistams.

Klinikiniais tyrimais nustatytas savaiminis TM atsparumas vaistams, išreikštas laipsniu. Savaiminė TM mutacija, lemianti atsparumą daugiau kaip vienam vaistui, retai pasitaiko. Pirmiausia, gydant TB, buvo pastebėtas atsparumas streptomycinui. Gydymas vienu preparatu skatina formuotis atsparias TM padermes. Šį reiškinį galima paaiškinti savaiminių mutacijų dažnumu (TM atsparios streptomycinui) monoterapijos atveju.

Savaiminis TM atsparumas vaistams:

- izoniazidui – 1 iš 10^6 ;
- rifampicinui – 1 iš 10^8 ;
- streptomycinui – 1 iš 10^5 .

Dauginio atsparumo vaistams profilaktika – standartizuotas kontroliuojamas gydymas (DOTS).

Pagrindinės MDR (multirezistentinės tuberkuliozės) atsiradimo priežastys:

- nereguliarus vaistų vartojimas;
- gydymas vienu vaistu;
- nepakankamos vaistų dozės;

- per trumpas gydymo kursas (mažiau kaip 6 mėn.);
- savavališkas gydymo nutraukimas;
- blogas gydytojo ir ligonio tarpusavio ryšys, lemiantis ligonio nenorą pasveikti (alkoholikai, narkomanai, benamiai).

Daug reikšmės turi šalutinis vaistų poveikis. Radiometrinis mikobakterijų kultūrų auginimas BACTEC aparate sutrumpina TM augimo laiką. Nežinant TM atsparumo vaistams mėginio rezultatų, ligonis gydomas akiai. Jei TM atsparios keliems preparatams, gydoma tik vienu vaistu, o monoterapija toliau skatina TM atsparumą dar efektyviems vaistams.

DAV-TB REGISTRAVIMO KATEGORIJOS

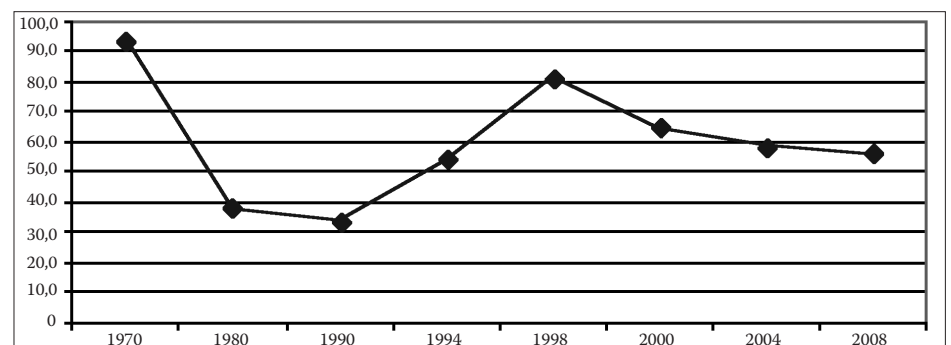
Visi pacientai, sergantys DAV-TB, yra griežtai registruojami.

Skiriamos šios registravimo kategorijos:

1. **Naujas DAV-TB ligonis** – anksčiau negydytas vaistais nuo tuberkuliozės arba gydytas trumpiau nei 1 mėnesį.
2. **DAV-TB ligonis, anksčiau gydytas tik I eilės vaistais nuo tuberkuliozės** – gydytas vieną mėnesį ar ilgiau tik I eilės vaistais nuo tuberkuliozės. Į šią registracijos kategoriją įtraukiami ligoniai, anksčiau priklausę šioms gydymo kategorijoms: nesėkmingas gydymas, atkrytis, nutrauktas gydymas.
3. **DAV-TB ligonis, anksčiau gydytas II eilės vaistais nuo tuberkuliozės** – gydytas vieną mėnesį ar ilgiau vienu II eilės vaistu nuo tuberkuliozės ar daugiau (kartu su I eilės vaistais arba be jų). Į šią registracijos kategoriją įtraukiami ligoniai, anksčiau priklausę šioms gydymo kategorijoms: nesėkmingas gydymas, atkrytis, nutrauktas gydymas.

DAV-TB registravimo kategorijos baigus gydymą

Tuberkuliozės mikobakterijų dauginio atsparumo vaistams nuo tuberkuliozės gydymo rezultatų registravimo kortelė, forma Nr. 081-4a, pildoma visais atvejais, pradėjus nustatyto DAV-TB ligonio gydymą bet kurioje, Lietuvos sveikatos prie-



Pav. SERGAMUMAS TUBERKULIOZE LIETUVOJE 1970–2008 METAIS (100 TŪKST. GYVENTOJŲ)

žiūros įstaigoje, baigus gydyti stacionare/ baigus gydymą ambulatoriškai arba esant bet kokiam gydymo rezultatui (pvz., nutrauktam gydymui, nesėkmingam gydymui). Kortelę pildo gydantysis gydytojas ftiziatras ar gydytojas pulmonologas ir siunčia į Tuberkuliozės duomenų bazę (Vilnius, Antakalnio g. 77).

- Išgydytas** – DAV-TB ligonis, baigęs gydymo kursą pagal šalyje priimtą DAV-TB gydymo protokolą, šiai gydymo kategorijai bus priskirtas, jei:
 - mažiausiai 5 kartotiniai pasėlio tyrimai, atlikti paeiliui kas mėnesį, per paskutinius 12 mėnesių buvo neigiami;
 - paskutinį gydymo mėnesį pasėlio tyrimas buvo neigiamas ir nebuvo nei klinikinių, nei radiologinių ligos progresavimo požymių;
 - per paskutinius 11 gydymo mėnesių pasėliai buvo neigiami;
 - per paskutinius 12 mėnesių viename pasėlyje išaugo mažiau nei 10 TM kolonijų.

PASTABA. Po teigiamo pasėlio turi eiti mažiausiai 3 neigiami pasėliai (atlikti kas mėnesį).

- Gydymas baigtas** – ligonis, sergantis DAV-TB, gydymą baigė pagal šalyje priimtą DAV-TB gydymo protokolą, bet nepriskiriamas išgydyto ir nesėkmingo gydyto kategorijoms dėl bakteriologinių skreplių tyrimų trūkumo.
- Gydymas nutrauktas:**
 - DAV-TB ligonio, nutraukusio gydymą daugiau kaip po 2 arba daugiau paeiliui mėnesių, pasėlio tyrimo rezultatas teigiamas;
 - atsižvelgiama į dažnus trumpalaikius gydymo nutraukimus, trunkančius mažiau nei 2 mėnesius.
- Nesėkmingas gydymas:**
 - per paskutinius 12 mėnesių iš DAV-TB ligoniui atliktų daugiau nei 4 pasėlių tyrimų daugiau nei vienas teigiamas;
 - vienas iš paskutinių trijų DAV-TB ligoniui atliktų pasėlio tyrimų teigiamas;
 - DAV-TB ligonio pasėlio tyrimai nuolat išlieka teigiami ir gydytojai nusprendžia netęsti gydymo, atsižvelgdami į gydymo trukmę;
 - DAV-TB ligonį atsisakoma gydyti dėl vaistų netoleravimo.
- Mirė** – mirtis DAV-TB gydymo metu, nesvarbu priežastis.
- Ligonis išvyko iš** – DAV-TB sergantis ligonis išvyko iš Lietuvos į kitą šalį ir gydymo rezultatai nežinomi.
- Ligonis išvyko į** – DAV-TB sergantis ligonis išvyko tęsti gydymo į kitą Lietuvos rajoną, miestą. Čia reikėtų nurodyti konkretų Lietuvos miestą, rajoną, į kurį pacientas išvyko.

ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS DIAGNOZAVIMAS

Svarbiausias atsparios tuberkuliozės diagnostikos kriterijus – atsparios vaistams tuberkuliozės mikobakterijų nustatymas. Dauginį atsparumą vaistams reikia įtarti, kai pagal standartinę schemą gydomam pacientui kartotinai randama TM, yra klinikinių ir radiologinių tuberkuliozės progresavimo požymių, nepaisant skiriamo standartinio gydymo, bendra paciento savijauta negerėja, išlieka karščiavimas, didėja rentgeniniai pokyčiai plaučiuose.

Laboratorinė atsparios TB diagnostika yra viena svarbiausių nustatant atsparios tuberkuliozės formas ir nulemianti tolesnę šios kategorijos ligonių gydymo stebėseną ir prognozę. Dauginis atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės patvirtinamas atlikus TM jautrumo vaistams mėginį ir nustatius TM atsparumą izoniazidui ir rifampicinui. TM jautrumo vaistams mėginys atliekamas prieš pradėdant gydyti pacientus, kuriems diagnozuojama tuberkuliozė.

ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMAS

Atsparia tuberkulioze sergantys pacientai gydomi specializuotuose atsparios tuberkuliozės skyriuose. Pagrindinis tikslas – izoliuoti ligonį, kuris skiria atsparias tuberkuliozės mikobakterijas, neleisti plisti šiai infekcijai. Atsparia tuberkulioze sergantys ligoniai Lietuvoje gydomi Vilniaus tuberkuliozės ir infekcinių ligų universitetinės ligoninės, KMUK filialo Romainių tuberkuliozės ligoninės, Šiaulių tuberkuliozės ir plaučių ligų ligoninės bei Klaipėdos tuberkuliozės ligoninės atsparios tuberkuliozės skyriuose ir laisvės atėmimo vietų ligoninėje.

2007-09-17 d. LR SAM įsakymu Nr. 730 pratęsta valstybės apmokamo vaistams atsparios tuberkuliozės gydymo stacionare trukmė.

Sergant DAV tuberkulioze, intensyvi gydymo fazė prailginta iki 180 dienų. Jei bakteriologiniais tyrimais TM nustatomos po 180 dienų ir nėra galimybių užtikrinti ambulatorinio kontroliuojamo gydymo, gydymas stacionare gali būti pratęsiamas iki 24 mėn. gydytojų konsultacinės komisijos sprendimu, suderinus su Teritorine ligonių kasa (TLK).

Sergant atsparia vaistams tuberkulioze, intensyvi gydymo fazė – iki 90 dienų, jei bakteriologiniais tyrimais TM nustatoma po 90 d., intensyvi fazė gali būti pratęsiama dar 30 d. gydytojų konsultacinės komisijos sprendimu, suderinus su Teritorine ligonių kasa. Tuo siekiama apsaugoti šalies gyventojus nuo atsparios DAV tuberkuliozės plitimo ir užtikrinti nepertraukiamą šia liga

sergančių ligonių sveikatos priežiūrą.

Gydant sergančiuosius atspariomis tuberkuliozės formomis, ypač DAV tuberkulioze, specializuotuose atsparios tuberkuliozės skyriuose būtina įvertinti ir užtikrinti tris pagrindines sąlygas:

- tinkamai apsaugoti personalą;
- izoliuoti ligonius;
- taikyti reikiamą gydymo režimą, kontroliuojamą gydymą.

Sergančiam atsparia tuberkulioze ligoniui taikomas individualus gydymo režimas, priklausomai nuo tuberkuliozės mikobakterijų jautrumo, skiriami rezerviniai antros eilės preparatai. Šie preparatai neįeina į pagrindinę standartinių preparatų nuo tuberkuliozės grupę, kuriai priklauso rifampicinas (R), streptomocinas (S), etambutolis (E), pirazinamidas (Z) ir izoniazidas (H). Rezerviniai preparatai yra daug brangesni, mažiau efektyvūs, sukelia daugiau šalutinių toksinių reakcijų nei standartiniai pirmos eilės preparatai. Gydymas rezerviniais antros eilės vaistais nuo tuberkuliozės turi būti itin atsakingas, kad tuberkuliozė nepereitų į nepagydomą formą.

Nustačius atsparią tuberkuliozė, svarbu ligonį stebėti visą gydymo laikotarpį, todėl būtinas:

- klinikinis ligonio ištyrimas prieš pradėdant gydymą;
- gydymo režimo nustatymas;
- gydymo veiksmingumo stebėjimas;
- kontroliuojamo gydymo užtikrinimas;
- šalutinių reakcijų, sukeltų vaistų nuo tuberkuliozės gydymas;
- simptominis gydymas.

Pradedant gydyti atsparią tuberkuliozė, būtina skirti tris, keturis ar penkis preparatus, kuriems TM yra jautrios, tai yra parenkami tie preparatai, kurių ligonis anksčiau nevertėjo. Rekomenduojama skirti injekcinės formos preparatus aminoglikozidą ir pirazinamidą (kad ir vartotus anksčiau), kadangi atsparumas jiems mažai tikėtinas. Šis vaistų derinys pasižymi stipriu bakteriocidiniu aktyvumu. Kai bakterioskopiniai skreplių tyrimų rezultatai tampa neigiami, galima atsakyti vieno ar kelių silpniau veikiančių preparatų, provokuojančių šalutines reakcijas. Nesvarbu, kokia gydymo antituberkulioziniais preparatais schema taikoma, ligonis vaistus turi gerti kasdien kontroliuojamas medicinos personalo.

Atspariai tuberkuliozei gydyti taikomi 2 pagrindiniai režimai: empirinis ir individualus.

Gydymo režimo parinkimą lemia turimi antros eilės vaistai nuo tuberkuliozės, TM jautrumo I ir II eilės preparatams tyrimo rezultatai, atsparumo vaistams laipsnis vietovėje ir patirtis gydant II eilės preparatais. Privalomos gydymo režimų taikymo taisyklės:

- gydymo schemoje turi būti ne mažiau

1 lentelė. VAISTAI, VARTOJAMI ATSPARIAI TUBERKULIOZEI GYDYTI

Vaistai	Kūno svoris			
	< 33 kg	33-50 kg	51-70 kg	> 70 kg
I GRUPĖ. I EILĖS GERIAMIEJI VAISTAI				
Izoniazidas (H) (100, 300 mg)	4-6 mg/kg per d. arba 8-12 mg 3 x sav.	200-300 mg 450-600 mg 3 x sav.	300 mg 600 mg 3 x sav.	300 mg 600 mg 3 x sav.
Rifampicinas (R) (150, 300 mg)	10-20 mg/kg per d.	450-600 mg	600 mg	600 mg
Etambutolis (E) (100, 400 mg)	25 mg/kg per d.	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Pirazinamidai (500 mg)	30-40 mg/kg per d.	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg
2 GRUPĖ. INJEKCIJINIAI VAISTAI				
Streptomocinas (S) (1 g)	15-20 mg/kg per d.	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Kanamocinas (Km) (1 g)	15-20 mg/kg per d.	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacinas (Am) (1 g)	15-20 mg/kg per d.	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Kapreomicinas (Cm) (1 g)	15-20 mg/kg per d.	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
3 GRUPĖ. FLUORCHINOLONAI				
Ciprofloksacinas (Cfx) (250, 500, 750 mg) dienai	20-30 mg/kg	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Ofloksacinas (Ofx) 200, 300, 400 mg)	gydant MDR-TB įprastinė dozė 800 mg	800 mg	800 mg	800-1000 mg
Levofloksacinas (Lfx) (250, 500 mg)	gydant MDR-TB įprastinė dozė 750 mg	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Moksifloksacinas (Mfx) 400 mg	gydant MDR-TB 400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Gatifloksacinas (Gfx)	gydant MDR-TB įprastinė dozė 400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
4 GRUPĖ: GERIAMIEJI BAKTERIOSTATINIAI II EILĖS VAISTAI				
Etionamidai (Eto) 250 mg/kg	15-20 mg/kg per d.	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Protionamidai (Pto) 250 mg)	15-20 mg/kg per d.	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Cikloserinas (Cs) (250 mg)	15-20 mg/kg per d.	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Terizidonai (Trd) (300 mg)	15-20 mg/kg per d.	600 mg	600 mg	900 mg
Paraaminosalicilinė rūgštis (PAS)	150 mg/kg per d.	8 g	8 g	8 g
5 GRUPĖ. Gali būti vartojami tuberkuliozei gydyti, bet nėra rekomenduojami PSO įprastiniam DR TB gydymui				
Makrolidai – klaritromicinas, azitromicinas				
Oksazolidonas – linezolidas				
Penicilinas su β laktamazės inhibitoriais – amoksicilinas/klavulano rūgštis				
Riminofenazina – klofaziminas				

kaip keturi preparatai, kurių efektyvumas patvirtintas arba spėjamas;

- preparatai turi būti vartojami ne mažiau kaip 6 dienas per savaitę;
- dozės skiriamos atsižvelgiant į ligonio svorį;
- vienas preparatas turi būti injekcinis (aminoglikozidas ar kapreomicinas) ne mažiau kaip 6 savaites;
- gydymo kursas – 18–24 mėn.;
- visą laiką gydymas turi būti griežtai kontroliuojamas.

Empirinis gydymo režimas

Empirinis gydymo režimas skiriamas tiems pacientams, kurių jautrumo vaistams tyrimo rezultatų dar nėra gauta. Daugumos tyrimų rezultatų tenka laukti keletą mėnesių, todėl empirinį gydymo režimą rekomenduojama skirti iki tiriant jautrumą, kad būtų išvengta ligos progresavimo ir tuberkuliozės mikobakterijų padermių, atsparių keletui vaistų, plitimo. Gavus jautrumo vaistams rezultatus, empirinis gydymo režimas gali

būti pakeistas individualiu.

Empirinio gydymo režimą rekomenduojama skirti ligoniams, kuriems yra didelė DAV-TB rizika. 2 lentelėje pateikti empirinio gydymo režimo pavyzdžiai.

Individualus gydymo režimas

Individualus gydymo režimas skiriamas įvertinus TM jautrumą vaistams. Numatant individualų gydymo režimą būtina:

- gydymo planą aptarti konsiliume;
- skirti pačių stipriausių vaistų, kuriems išlikęs TM jautrumas;
- skirti vaistus maksimaliomis dozėmis;
- gydymą pradėti šešių ar septynių vaistų deriniu;
- niekada nepridėti vaistų po vieną.

DAV-TB gydymo protokolas

1. Gydymo kursas – 24 mėn.
2. Jei procesas plaučiuose ribotas, gautas ankstyvas abaciliariškumas – 18 mėn.
3. Intensyvi fazė – 6 mėn. arba iki pasėlio konversijos.
4. Tęsimas fazė – 18 mėn. po pasėlio

konversijos, gydant 4 geriamaisiais vaistus nuo tuberkuliozės.

Gydant atsparią tuberkuliozę, labai svarbu gydymo efektyvumo stebėseną.

Ligoniai, sergantys atsparių formų tuberkulioze, dažnai pažeidžia gydymo režimą ir nutraukia gydymą. 4 lentelėje patariama, kaip elgtis, jei ligonis nutraukia gydymą.

Pabaigus gydymą, pacientas mažiau siai 2 metus turi būti gydytojų aktyviai stebimas. Reguliariai tiriama, ar skrepliuose nėra TM: kas 3 mėn. pirmaisiais metais nuo gydymo pabaigos ir kas 6 mėn. antraisiais. Rekomenduojama, kad 6-ą, 12-ą ir 24-ą mėn. pacientą apžiūrėtų gydytojas.

Chirurginio gydymo galimybės – operuojama tais atvejais, kai yra ribotas destruktijos procesas, TM yra dar jautrios dviem ar trimis preparatams, kompensuota kvėpavimo funkcija. Operuojama po 2 intensyvaus gydymo mėnesių, po to tęsiamas palaikomasis gydymas 18 mėn.

2 lentelė. EMPIRINIO GYDYMO REŽIMO SCHEMA

Registracijos kategorija	Gydymo režimas
1. Gydymo nesėkmė (buvo gydyta pagal I GK) DAV-TB tikimybė nėra didelė	H, R, E, Z, S (Km), PQ, Pt arba Cs
2. Gydymo nesėkmė (buvo gydyta pagal I GK) DAV- TB tikimybė didelė	E, Z, S (Km), PQ, Pt, Cs (jei atsparumas vietovėje didelis, PQ, Pt, galima pridėti PAS)
3. Lėtinė tuberkuliozė (daug kartų buvo gydyta pagal I ir II GK)	Z, S, PQ, Pt, Cs, PAS, jei atsparumas vietovėje PQ ir Pt didelis, pridedama amox/clav
4. Susirgę asmenys, kontaktavę su žinomu DAV-TB ligoniu	Jei kontaktinio asmens DAV-TB jautrumo vaistams duomenys žinomi, empirinis režimas skiriamas atsižvelgiant į juos

3 lentelė. GYDYMO REŽIMAI, KAI TM ATSPARIOS VIENAM AR KELIEMS VAISTAMS

TM atsparios	Numatomas gydymo režimas	Minimali gydymo trukmė (mėn.)	Pastabos
H (± S)	R, Z ir E	6–9	Pridėti fluorochinolonų kliniškai labai sunkios TB atveju
H ir Z	R, E ir fluorochinolonai	9–12	Rekomenduojama ilgesnė gydymo trukmė esant sunkiai TB
H ir E	R, Z ir fluorochinolonai	9–12	Rekomenduojama ilgesnė gydymo trukmė esant sunkiai TB
R	H, E, fluorochinolonai + Z mažiausiai 2 mėn.	12–18	Esant sunkiai TB rekomenduojami injekciniai vaistai
R ir E (± S)	H, Z, fluorochinolonai+ injekciniai vaistai mažiausiai 2–3 pirmuosius mėn.	18	Sunkios TB atveju injekcinius vaistus skirti 6 mėn.
R ir Z (± S)	R, fluorochinolonai+ injekciniai vaistai mažiausiai 2–3 pirmuosius mėn.	18	Sunkios TB atveju injekcinius vaistus skirti 6 mėn.
H, E, Z (± S)	R, vaistai + injekciniai fluorochinolonai + geriamieji II eilės vaistai pirmuosius 2–3 mėn.	18	Sunkios TB atveju injekcinius vaistus skirti 6 mėn.

TB GYDYMO SVARBA

Kuo daugiau yra ligonių, skiriančių atsparias vaistams TM, tuo didesnė rizika jomis užsikrėsti sveikiems žmonėms ir atsirasti naujiems pirminio atsparumo atvejams.

Lietuvoje situacija itin sudėtinga, kadangi dauginis atsparumas vaistams anksčiau negydytų ligonių grupėje sudaro 9,28 proc. (2006 m. duomenimis). Vienintelis kelias apsaugoti visuomenę nuo grėsmingo DAV-TB užkrato – tinkamas, kontroliuojamas tuberkuliozės gydymas. Jei užtikrinti kontroliuojamo gydymo neįmanoma (alkoholizmas, nuolatinis gydymo nutraukėjimas), būtina ligonį izoliuoti ir gydyti priverstinai Alytaus tuberkuliozės ligoninėje. Su DAV-TB ligoniais kontaktavę asmenys turi būti profilaktiškai tikrinami, tinkamai ir išsamiai informuojami apie tuberkuliozę, bet nėra sutarta, ar reikia chemoprofilaktinio gydymo. Prioritetinis uždavinys – užkirsti kelią DAV-TB atvejams, o ne gydyti ligonį, sergantį polirezistentinės formos tuberkulioze.

4 lentelė. GYDYMO REŽIMAI, KAI TM ATSPARIOS VIENAM AR KELIEMS VAISTAMS

Gydymo trukmė iki jo nutraukimo	Paskutinio iki gydymo nutraukimo atlikto pasėlio, skirto nustatyti, ar nėra TM, ar tepinėlio, atlikto prieš pradedant vėl gydyti, rezultatas	Gydymas
Trumpiau kaip 3 mėn.	Teigiamas ar neigiamas	Visus pacientus gydyti iš naujo, atsižvelgiant į ankstesnio JVT rezultatus
Tarp 3 mėn. ir 12 mėn.	Teigiamas	Gydymą tęsti. Jei manoma, kad TM yra atsparios vaistams, skirti naują gydymo schemą. Visais atvejais atlikti naują JVT. Gavus jo rezultatus, jei būtina, keisti gydymo schemą
	Neigiamas	Tęsti gydymą tol, kol bus gauti neigiami dviejų pasėlių tiriant, ar nėra TM, rezultatai. Visus pacientus gydyti mažiausiai 24 mėn., skaičiuojant nuo pirmojo neigiamo tyrimo rezultato datos
Ilgiau kaip 12 mėn.	Teigiamas	Atlikti JVT ir pradėti visiškai naują gydymo kursą
	Neigiamas	Tęsti gydymą

GYDYMO EFEKTYVUMO STEBĖSENA

Priemonė	Laikas
Klinikinis stebėjimas: nusiskundimai, simptomai	Kasdien
Ligonio kūno svorio nustatymas	Kas mėnesį
Klinikiniai tyrimai, kol stabilizuosis procesas (kraujo tyrimai, kepenų, inkstų veikla)	Kas mėnesį
Mikrobiologiniai skreplių tyrimai (mikroskopija, pasėliai)	Intensyvi fazė – kas mėnesį; tęsimo fazė – kartą per 3 mėn.
Krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas	3 mėn. vieną kartą per mėnesį iki abaciliariškumo, po to – kas 6 mėn.
Vaistų šalutinio poveikio įvertinimas	Kasdien
Gydymo vykdymo kontrolė	Kasdien

TUBERCULOSIS TODAY

VIDA BUTKUVIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: World TB day, changes of morbidity, MDR-TB.

Summary. German doctor R.Koch had founded mycobacterium tuberculosis in 1882. There was a long way of humankind in the diagnostics and treatment of TB. Streptomycin was the first antituberculous drug founded in 1944. WHO declared tuberculosis as a worldwide problem, TB control as a priority action, DOTS strategy as the most effective measure of TB control. Irregular drug using, treatment interruption were the reasons of developing of MDR – TB. Appropriate strategy of treatment becomes very actual in decreasing of MDR-TB.

LITERATŪRA

- Naudžiūnas A., Sakalauskas R. Kvėpavimo sistemos tuberkuliozė. Mokymo knyga. Kauno medicinos universitetas. Kaunas, 2001.
- WORLD Health organisation, the European Health Report 2002. WHO regional publications. Europens series No 97
- Čaplinskas S., Davidavičienė E. ir bendr. Dvejopos tuberkuliozės ir ŽIV infekcijos priežiūra ir gydymas. Mokomoji metodinė medžiaga. Vilnius, 2008.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 10).