

356.33:616-002.5-085.777[-00.5]

RACIONÁLNE POUŽITIE ANTITUBERKULOTÍK PRI LIEČENÍ TUBERKULÓZY U VOJAKOV

Podplukovník MUDr. Anton RÁKAY

Vojenský ústav pre choroby pľúcne v Novej Polianke
(náčelník: plk. MUDr. D. Skokňa, CSc.)

Boj proti tuberkulóze ako ochoreniu s obrovským spoločenským dosahom reprezentuje zložitý komplex problémov, v ktorom funkciu základne nepochybne má likvidácia sociálno-ekonomických podmienok a koreňov tuberkulózy v našej spoločnosti. V súbore nadstavbových faktorov popri iných (materiálne a kádrové zabezpečenie protitbc boja, preventívne očkovanie, depistáž a pokroky v rtg, bronchologickej a baktériologickej diagnostike), iste najvýznamnejšie miesto patrí antituber-

kulotikám. Ich objavenie bolo skutočným revolučným momentom, ktorý definitívne zmenil dovtedy vyslovene defenzívny charakter liečenia na ofenzívu sľubujúcu blízky a definitívny úspech.

Význam antituberkulotík pri liečení aktívnej tbc spočíva v tom, že

1. moderné antimykobakteriálne prostriedky rýchle zbavujú chorého klinických ťažkostí,
2. urychľujú ústup a stabilizáciu rtg zmien,

zabezpečujú dekontamináciu a spoľahlivú debacilizáciu chorého,

3. zabráňujú mimoplúcny komplikáciám a výrazne ovplyvňujú úmrtnosť na tuberkulózu,
4. umožňujú využiť pľúcne resekcie pre likvidáciu najzávažnejších a rozsiahlych tuberkulóz,
5. po dostatočne dlhom a správnom podávaní na minimum obmedzujú riziko recidív,
6. zreteľne predlžujú život bývalých tbc chorých,
7. podstatne skracujú ústavnú izoláciu i celkovú práceneschopnosť tbc chorých, ktorá svojou dĺžkou bola donedávna enormným psychologickým, existenčným i spoločenským handicapom,
8. pomohli v podstate vyriešiť problém tuberkulózy v armáde a umožnili zachrániť pre ďalšiu vojenskú službu početné úzko špecializované, vycvičené a vysoko kvalitné odborné kádre.

Antituberkulotiká dnes predstavujú celý rad tradičných a dokonale vyskúšaných, ale aj nových, perspektívnych preparátov. Hoci Waksman, Schatz a Bugieová objavili streptomycín presne pred 30 rokmi, predsa doteraz v podstate nepoznáme mechanizmus účinku na životné podmienky mykobaktérie ani u jedného lieku. Isté je len, že biologický účinok antituberkulotík nie je jednoduchý ani jednotný a každý preparát devitalizuje BK inými mechanizmami. Niektoré antituberkulotiká viažu základné prvky vitálnych enzýmových systémov BK (napr. INH viaže meď, Ethionamid železo a Viomycín fosfor a síru) a iné buď priamo blokujú metabolizmus primárnych stavebných látok tela mykobaktérie (napr. INH ruší metabolizmus vodíku), alebo zmenou permeability bunkovej steny umožňujú deštrukciu BK. Mnohé z antituberkulotík pôsobia na vitálne funkcie BK z viacerých strán. Napríklad Cykloserín nielenže narušuje koherenciu voskových štruktúr bunkovej steny BK, ale chemicky neutralizuje aj 3, 13, 19-trimethyltrikosanovú kyselinu, ktorá je jedným z cytotoxických najagresívnejších tuberkulotoxínov. Podobne p-amino-salicylová kyselina (PAS) jednak blokuje metabolizmus železa, meď a kyslíku BK a súčasne na seba viaže aj tzv. žltý pigment BK - phtiol, pričom sa tento toxín mení v biologicky indiferentný produkt. Baktericídny účinok najmodernejších antituberkulotík (Rifamycín, Ethambutol) je oveľa hlbší, pretože zasahuje do najzákladnejších genetických schopností BK na úrovni väzieb ich DRNK.

Z tohoto aspektu teda podávanie kombinácie účinných antituberkulotík v terapeutických dávkach zasahuje BK vo viacerých rovinách a devitalizuje ho pri súčasnej neutralizácii toxického pôsobenia jeho produktov na tkanivá ľudského tela.

Dlhoročné štúdium výsledkov liečenia antituberkulotikami ukazuje, že dobrý a trvalý

efekt možno očakávať iba vtedy, ak sa presne a s maximálnou dôslednosťou dodržiavajú tieto základné zásady ich aplikácie:

1. dostatočne dlhá doba podávania, ktorá musí trvať spravidla najmenej 1 rok a podľa potreby i dlhšie. Táto zásada platí pre každý prípad aktívnej tbc. Kratšia aplikácia je možná iba napríklad vo forme 4týždňového až 6týždňového tzv. „terapeutického testu“ pri diferenciálnej diagnostike suspektných pľúcnych lézií, ďalej pri preventívnom podávaní (napríklad u kontaktov) alebo napríklad pri clonení operácie u bývalých tbc chorých;
2. dodržiavanie presných účinných denných dávok antituberkulotík, rozdelených podľa ev. lekárskeho rozhodnutia na niekoľko čiastkových dávok;
3. neprerušované denné užívanie liekov počas liečebnej doby, bez akýchkoľvek prestávok a prerušení. V súčasnej dobe sa už klinicky preverujú metódy tzv. intermitentného užívania antituberkulotík, pričom sa presne stanovuje rytmus aplikácie (napríklad obdeň, raz alebo dva razy do týždňa a pod.);
4. vhodné a racionálne kombinácie preparátov, zodpovedajúce forme a fáze ako i meniacej sa dynamike tbc procesu;
5. sledovanie citlivosti mykobaktérií na aplikované antituberkulotiká u všetkých BK pozitívnych chorých tak, aby sa zabránilo zbytočnému a neefektívnemu podávaniu takých preparátov, voči ktorým sú BK dokázateľne rezistentné;
6. včasná a pozorná prevencia komplikácií a prípadných nežiaducich vedľajších účinkov antituberkulotík;
7. systematická kontrola užívania antituberkulotík.

Z uvádzaných pravidiel významom prvoradá je zásada kontroly užívania liekov. Pretože stále pribúdajú asymptomatické tuberkulózy a u ostatných chorých antituberkulotiká rýchlo normalizujú klinický obraz, zmenila sa i mentalita tbc chorých. Hrôzu z diagnózy, depresie, defetizmus a bezvýhodiskové pocity čoraz častejšie vystriedava podceňovanie choroby, bezstarostnosť a ľahkomyselný vzťah k liečeniu. Preto je v ústave alebo v nemocnici nutné, aby chorý užíval lieky pred sestrou. V dlhom ambulantnom doliečení je však taká denná kontrola nemožná a trvalá spoľahlivá stabilizácia tbc procesu celkom závisí od svedomitosti a zodpovednosti samotného pacienta. Námatkové kontroly (napr. zisťovaním zvyšku lieku v moči) však buhužia! ukazujú, že veľká časť chorých ambulantne liečených užíva antituberkulotika nepravidelne, alebo ich vôbec neberie. V prehľade na tab 1. uvádzame dnes používané najtypickejšie antituberkulotika, ich denné dávky a možnosti ich aplikácie (intramuskulárne, intravenózne, orálne, rektálne, inhalačne a lokálne). Pre jednoduchosť tu neuvádzame lieky historické (Thiosemicarba-

zon), ani tie, ktoré sa v praxi neosvedčili (Isoxyl), a nehovoríme ani o derivátoch (Glunizid, Streptothénat), ani o kombinovaných preparátoch (Nidrapas, Isobenzoylpas). Zložitý názvy dnes užívaných liekov v ďalšom texte nahradíme bežnými skratkami, uvádzanými v tab. 1. Delenie liekov na antituberkulotiká I. až III. radu je odrazom ich histórie, postupnosti ich objavu a nie kritériom ich účinnosti. V súčasnosti za najúčinnnejšie sa považujú STM, INH, EMB a RFM. Denné dávky niektorých preparátov sú stanovené celkom presne, napríklad pri CS na 0,75 g, kým pri iných je

možnosť variácií. Napríklad u dospelých je možné podávať STM v dávke 0,5 g (v doliečovacej fáze, u starcov), ale aj v dávke 1,5 až 2 g denne pri hyperakútnych toxických prípadoch (kazeózna tbc pneumónia v prvých dňoch, miliárna ataka, bazilárna meningitída). Protituberkulózne antibiotiká (STM, VIO, KM, CM) sa nemôžu podávať dve súčasne pri riziku vzniku skríženej rezistencie a potencovania toxických, najmä neurotropných komplikácií.

Závažnou negatívnou stránkou liečenia inak vysoko účinnými antituberkulotikami sú rela-

Tabuľka 1

Rad	Liek	Názov	Dávky		Metóda aplikácie						Skrížená rezist.
			mg/kg	Denná v gr	IM	IV	OR	REK	INH	LOK	
I	STM	Streptomycín	15	1	+		—	—	+	+	VIO, KM
	INH	Isonicotinylhydrazid	5–10	0.4	—		+	+	+	+	
	PAS	AC.P-Aminosalicilicum	200	10–12	—	+	+	—	—	+	
II	VIO	Viomycín	15	1	+	—	—	—	+	+	STM, KM, CM
	KM	Kanamycín	15–20	1	+	+	—	—	+	—	STM, VIO, CM
	PZA	Pyrazinamid	25–40	1.5	—	—	+	—	—	—	
	CS	D-Cykloserín	15	0.75	—	—	+	—	—	—	
	ETH	Ethionamid	15	0.75	—	+	+	+	+	+	TSC
III	RFM	Rifampicín	10	0.6	—	—	+	—	—	+	
	EMB	Ethambutol	20	1	—	—	+	—	—	—	
	CM	Capreomycín	15	1	+	—	—	—	+	+	VIO, STM, KM

Tabuľka 2

Rad	Liek	Nerv.	Koža	Pečeň	Ľadv.	Git	Krvn.	Zhyby	Alerg	Kontraindikácie
I	STM	+++	+						+++	Lézie 8. nervu
	INH	+	+	+			+		+	Epilepsia
	PAS		++	+	+	++	+		++	Vredová choroba Hepatopatie
II	VIO	+++			+					Renál. insufic.
	KM	+++			++					Renál. insufic.
	PZA			+++		++	+	+		Dna, hepatopatie
	CS	+++							+	Epil. psychózy
	ETH	+	+	+		+++				Epil, diabetes
III	RFM					+				Hepatopatie
	EMB	+		+		+	+			Deti do 13 rokov
	CM	+			+					Renál. insufic.

tívne časté vedľajšie účinky a najmä intoxikačné komplikácie a alergické prejavy. Najznámejšie sú toxické poškodenia statického alebo akustického komponentu VIII. nervu, vyvolávané najmä STM, KM i VIO, ďalej hepatopatie zapríčinené najmä PZA, zažívacie ťažkosti pri podávaní PAS alebo ETH, renálne komplikácie po aplikácii VIO, KM a CM alebo provokačné účinky INH, ETH a CS na epilepsiu. Na tabuľke 2 uvádzame v prehľade najčastejšie komplikácie pri podávaní jednotlivých antituberkulotík ako aj základné kontraindikácie ich použitia. Klasickým príkladom vedľajšieho toxického účinku inak výborného antituberkulotika CS sú akútne dramatické delirantné psychotické stavy, najmä pri súčasnem používaní alkoholu.

Pri voľbe liekových kombinácií treba tieto vedľajšie pôsobenia antituberkulotík brať do úvahy. Ako príklad poslúži ordinácia nižších dávok STM u starcov alebo u chorých profesionálne exponovaných nadmernému hlu ku (napr. leteckí mechanici, delostrelci a p.). Súčasné moderné liečenie antituberkulotikami je v podstate strategickým umením správne určiť druh, množstvo a kombináciu preparátov s nevyhnutnou pružnou, taktickou alteráciou systému liečby podľa meniacej sa dynamiky a charakteru tbc ochorenia.

Nejestvuje žiadna jednotná schéma liečenia tuberkulózy, hoci v mnohých prípadoch je systém voľby preparátov zdanlivo celkom zhodný. Naopak, krédom súčasnej antimykobakteriálnej terapie je absolútne individuálne riešenie každého jednotlivého prípadu. Preto aj uvádzané liečebné schémy (tab. 3) sú iba príkladom. Terapia závažných toxických stavov (kazeózna tbc pneumónia, rozsiahla deštruktívna tbc s rozsevom) sa môže začať štvorkombináciou STM — INH — PAS v infúziách — PZA alebo použitím vysoko efektívnej kombinácie STM — INH — EMB. Po odoznení akútnych prejavov a po zreteľnom ústupe exsudatívno-deštruktívnej fázy pľúcnej tbc sa zvyčajne po 2 až 4 mesiacoch počet liekov redukuje na 3 až 2 preparáty, na ktorých chorý ostáva až do ukončenia práceschopnosti, spravidla do 6. až 12. mesiaca od začiatku liečby, kedy začína zaisťovacia kúra monoterapiou INH, trvajúca do 12. až 18. mesiaca a podľa potreby i dlhšie. Pri stredne rozsiahlych procesoch liečenie zväčša začína trojkombináciou STM — INH — PAS. Pri menších tbc procesoch alebo napríklad pri výpotkovom tbc zápale pohrudnice zvyčajne vystačíme iba s dvojkombináciou antituberkulotík (pri pleuritíde STM — INH a kortikoidy). Monoterapia, t. j. aplikácia jediného antituberkulotika, má svoje presné indikácie. Jej typickým príkladom je dlhodobé ambulantné podávanie samotného INH v doliečovacej fáze aktívnej pľúcnej tbc.

Klinický i epidemiologický charakter tuberkulózy a nezvyčajná dĺžka a zložitost liečenia si vyžadujú, aby sa chorý ihneď po zistení ochorenia hospitalizoval na príslušnom odbor-

Tabuľka 3

Počet liekov	Kombinácia	Príklady indikácií
4	STM + INH + PAS + PZA	Rozsiahle deštruktívne toxické TBC procesy
3	STM + INH + PAS STM + INH + EMB INH + EMB + RFM	Rozsiahle a stredne rozsiahle TBC (úvodná kombinácia) Rozsiahle TBC procesy Rozsiahle čerstvé toxické
2	STM + INH INH + PAS INH + PZA INH + EMB	Pleuritída TBC (+ kortikoidy) prvoliečba stredne a menej rozsiahlych TBC procesov Stredne a menej rozsiahle TBC procesy Dlhodobé doliečovanie TBC
1	STM INH	Operačná clona Nešpecifické infekcie Preventívne u zdravých kontaktov (deti TBC rodičov a p.) Dlhodobé doliečovanie (zaisťovacia fáza liečenia TBC)

nom oddelení (oddelenie tbc a respiračných ochorení ÚVN Praha-Bulovka, VN Ružomberok alebo VÚCHP Nová Polianka-Vysoké Tatry). V aktívnej fáze tbc procesu odborný lekár — ftizeológ indikuje liečenie antituberkulotikami, rozhoduje o dávkach a kombinácii použitých preparátov a kontroluje priebeh a výsledky liečenia.

U tuberkulózných vojakov z povolania sa časť doliečovacieho procesu realizuje najprv v krátkom domácom doliečení, ktoré je akousi adaptačnou fázou prechodu od liečebného k pracovnému režimu. Zvyšok dlhodobého ambulantného doliečenia chorý absolvuje popri výkone vojenskej služby.

Pri zabezpečovaní kontinuálneho účinného ambulantného doliečenia antituberkulotikami, ktoré u vojakov má zaistiť trvalé a spoľahlivé zhojenie tbc procesu, pripadá významná úloha aj na útvarových lekároch, ktorých povinnosť spočíva v tom, že

1. zabezpečujú, aby sa u doliečovaných vojakov v pravidelných intervaloch, stanovených dispensárnou skupinou, realizovali odborné kontroly na príslušnom tbc oddelení,
2. kontrolujú systematickosť a pravidelnosť režimu užívania antituberkulotík;
3. sledujú zdravotný stav doliečovaných chorých s osobitným dôrazom na prejavy vedľajších účinkov antituberkulotík,

4. dôsledne presadzujú, aby vojak doliečovaný pre tbc vykonával službu v rozsahu a zaradení zodpovedajúcom stanovenej (zväčša zníženej) klasifikácii;
 5. zaisťujú nekompromisné liečenie interkurentných nešpecifických respiračných ochorení (chrípka, akútna tracheobronchitída a pod.), ohrozujúcich stabilitu tbc procesu;
 6. vykonávajú cielenú zdravotnícku výchovu u bývalých tbc chorých, zameranú na boj proti zlozvykom (fajčenie, alkoholizmus), na zlepšenie pracovnej a životnej hygiény, na správne zloženie potravy a na využívanie všetkých foriem otužovania a preventívnej starostlivosti o zdravie (športovanie, pobyt na čerstvom vzduchu, dovolenky, rekreácie a preventívne rehabilitácie).
- Ak sa antituberkulotiká v súčasnosti použí-

vajú zodpovedne a racionálne, potom sú skutočne efektívnym prostriedkom spoľahlivej likvidácie pľúcnej tuberkulózy. V podmienkach armády znamenajú výrazne priaznivý obrat v služobnej, pracovnej i existenčnej prognóze každého vojaka postihnutého tuberkulózou.

Súhrn

Autor predkladá súhrn základných poznatkov o význame antituberkulotík pri liečení tuberkulózy a o zásadných podmienkach ich správnej aplikácie. Uvádza prehľad ich dávkovania, liekových kombinácií a vedľajších účinkov jednotlivých preparátov a súčasne formuluje požiadavky, kladené na útvary lekárov pri zabezpečovaní dlhodobého ambulantného doliečenia antituberkulotikami u vojakov v priebehu služby.