

Antituberkulotika

Jan Strojil
Ústav farmakologie LF UP



16. listopadu 2011

Jan Strojil

Antituberkulotika

Úvod

- **Tuberkulóza**
– *Mycobacterium tuberculosis complex*
- **Lepra**
– *Mycobacterium leprae*

Přežívají po fagocytóze v lysozomech makrofágů
Velmi dlouhý čas replikace

Jan Strojil

Antituberkulotika

Tuberkulóza

- **Tuberkulóza**
 - *Mycobacterium tuberculosis*
 - nevyčísitelná → vyléčitelná → ??
 - rezistentní kmeny (MDR TB, XDR TB)
 - 2 miliony zemřou každý rok
 - synergie mezi TBC a HIV

Jan Strojil

Antituberkulotika

Léčba

• První linie

- isoniazid (H)
- rifampicin (R)
- ethambutol (E)
- pyrazinamid (Z)
- streptomycin (S)

• Druhá linie

- aminoglykosidy
- polypeptidy
- fluorochinolony
- tionamidy
- cycloserin
- p-aminosalicylová kyselina

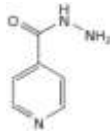
Jan Strojil

Antituberkulótika

Isoniazid – H

• Isoniazid

- působí jen na mykobakterie
- vstupuje do buněk
- inhibice syntézy kyseliny mykolové
- rezistence snížením aktivity
- nemá zkříženou rezistenci



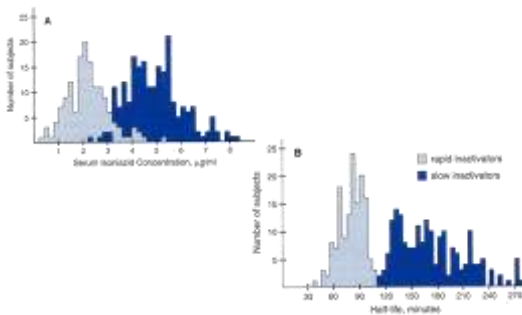
Kinetika a NŮ

- perorální podání, prostupuje do CNS
- pomalí a rychlí acetylátory (poločas 1-3 hodin)
- alergie, interakce (antiepileptika)
- hepatotoxicita, CNS toxicita (pyridoxinem)

Jan Strojil

Antituberkulótika

Isoniazid – rychlí a pomalí acetylátory



Jan Strojil

Antituberkulótika

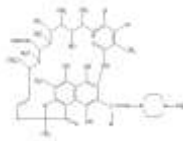
Rifampicin – R

• Rifampicin (Rifampin)

- inhibuje DNA dependentní RNA polymerázu
- působí jen v prokaryotech
- nejúčinnější ze všech antituberkulotik
- rychlý rozvoj rezistence (single step)

Kinetika a NÚ

- perorální podání
- rychlá distribuce
- mohutný induktor CYP
- barví tělní tekutiny do oranžova



Jan Strojil

Antituberkulotika

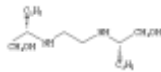
Etambutol – E

• Etambutol

- působí jen na mykobakterie
- inhibice arabinosyl transferázy
- vstupuje do buněk a 24 hod. inhibuje růst bakterií
- v monoterapii rychle rezistence

Kinetika a NÚ

- perorální podání
- akumuluje se a v erytrocytech
- optická neuritis
- poruchy barvocitu



Jan Strojil

Antituberkulotika

Pyrazinamid – Z

• Pyrazinamid

- inaktivní při neutrálním pH, tuberculostatický při kyselém
- fagolysosomy mají nízké pH
- velké tablety

Kinetika a NÚ

- perorální podání
- rychlé vstřebání
- dna
- poškození jater (hlavně vysoké dávky)

Jan Strojil

Antituberkulotika

Druhá linie

- Streptomycin

- první, dnes méně užívaný
- toxický

- Kapreomycin

- peptidové antibiotikum
- poškození ledvin, ototoxicita
- nelze kombinovat s aminoglykosidy

- Cycloserin

- širokospektré antibiotikum
- zabráňuje tvorbě dipeptidu D-Ala D-Ala
- CNS NÚ

Jan Strojil

Antituberkulótika

Reservní linie

- p-aminosalicylová kyselina

- jedno z prvních, nutno ve vysokých dávkách

- Protionamid

- derivát kyseliny isonikotinové
- mykobakteriostatický
- rychlá rezistence

- Terizidon

- dva serinové zbytky, nic o něm nevím

Jan Strojil

Antituberkulótika

Léčebné režimy

	Úvodní fáze	Pokračovací fáze
zkrácený režim (6-7 měsíců)	izoniazid + rifampicin + pyrazinamid + etambutol či streptomycin po 2 až 3 měsíce	izoniazid + rifampicin po 4 měsíce
9-12měsíční léčba	izoniazid + rifampicin + etambutol či streptomycin či protionamid po 2 či 3 měsíce	izoniazid + rifampicin po 7-10 měsíců

Jan Strojil

Antituberkulótika

- WHO DOTS

- 2HREZ/4HR₃

- Compliance

- **moč „+“ na H i R** – nejspíše plně compliantní

- **moč „+“ jen na H** – pacient užil medikaci v posledních dnech, ale nikoliv dnes

- **moč „+“ jen na R** – pacient několik dní neužíval léky, ale vzal si je v den kontroly

- **moč „-“ na H i R** – pacient několik dní neužil léky