

TRATAMENTUL TUBERCULOZEI MULTIDROG REZISTENTE (MDR-TB)

Dr. Olimpia Nicolaescu¹, Dr. Manuela Gheorghiu-Brânu²

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

²Institutul Național de Pneumoftiziologie „Marius Nasta“, București

REZUMAT

MDR-TB este cel mai adesea o afecțiune „iatrogenă“ rezultată din utilizarea, direct sau indirect, a unei monoterapii. MDR-TB este o formă de tuberculoză care nu răspunde la regimurile terapeutice standardizate utilizate actual și se datorează, cel mai adesea, lipsei complianței la tratament, atât a medicilor, cât și a pacienților.

Problemele ridicate de tratamentul MDR-TB sunt legate de existența unui număr mic de medicamente eficiente și tolerabile folosite în tratamentul tuberculozei, de un răspuns slab la drogurile de linia I, o durată lungă a tratamentului care este mult mai scump și cu mai multe efecte secundare. Diagnosticul este complex iar bolnavii trebuie supravegheați și monitorizați riguros.

În cazul MDR-TB, Programul Național de Control al Tuberculozei recomandă folosirea tratamentelor individualizate, cu o fază inițială empirică, ulterior adaptate în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate.

Cuvinte cheie: tuberculoza multidrog rezistentă, tratament individualizat

ABSTRACT

MDR-TB is most frequently a „man-made phenomenon“ which results from using, directly or indirectly, a monotherapy. MDR-TB is a form of tuberculosis which doesn't respond to standardized treatment used nowadays and is due most often to the lack of compliance to the treatment, both of the doctors and the patients.

The problems posed by the treatment of MDR-TB are linked to the existence of a small number of efficient and tolerated drugs used in the treatment of tuberculosis, to a weak response to the first-line drugs, to a long duration of the treatment, which is much more expensive and has more side-effects. The diagnosis is complex and the patients must be strictly supervised and monitored.

In the case of MDR-TB, The TB National Control Programme recommends the use of individualised treatments, with an initial empiric phase and later adapted depending on the results of sensitivity tests.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, individualised treatment

DEFINIȚII

Multidrog rezistența (*multidrug resistance* – MDR) este un tip specific de polirezistență, ce se definește ca rezistența tulpinilor la drogurile majore HIN și RMP, însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.

Chimioresistența extinsă (XDR) reprezintă rezistența la HIN și RMP, la care se adaugă rezistența la oricare dintre fluoroquinolone și la cel puțin unul dintre următoarele droguri injectabile folosite în tratamentul TB: capreomicina, kanamicina și amikacina.

Recent a fost propus și termenul de **XXDR-TB** (*extremely extensive drug resistance*) pentru cazurile cu rezistență la toate drogurile de linia I și a II-a.

FACTORI DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA CHIMIOREZISTENȚEI

Factorii de risc pentru dezvoltarea chimioresistenței sunt imputabili pacienților, personalului medical și/sau sistemului sanitar.

Non-complianța la terapie (omisiune a unuia sau mai multor medicamente, omisiune a unor doze, abandonuri repetate), lipsa de educație a pacientului, tratamentul antituberculos anterior, efectele adverse, condițiile anatomice locale care nu permit realizarea unei concentrații minime inhibitorii intralezionale și bolile asociate (malabsorbție, imuno-depresie, alcoolism și dependența de droguri, boli psihice) se includ în categoria factorilor de risc care țin de pacient.

Personalul medical poate induce acest fenomen prin nerespectarea regimurilor standard (monoterapie,

subdozare, număr insuficient de medicamente asociate, durată prea scurtă a tratamentului), adăugare a câte unui medicament activ (monoterapie mascată, indirectă) și administrarea intermitentă a tratamentului la cazurile de MDR.

În ultimă instanță, toți acești factori țin de un program național de control al tuberculozei deficitar prin neutilizarea tratamentului sub directă observare (DOTS), diagnostic tardiv, lipsa accesului la resurse (scheme neadecvate din cauza aprovizionării deficitare cu medicamente antituberculoase, medicamente de calitate inferioară cu biodisponibilitate scăzută) precum și de condiții improprii de izolare a pacienților cu MDR (MDR în spații ventilate necorespunzător, circuite comune).

În concluzie, rezistența *M. tuberculosis* la drogurile antituberculoase este mai degrabă o *iatrogenie*. Tulpinile sălbatice de *M. tuberculosis* care nu au fost niciodată expuse la droguri antituberculoase nu sunt aproape niciodată clinic rezistente. *MDR-TB este mai degrabă un fenomen social decât unul biologic, alături de reemergența TB cauzată de HIV*. Forțele sociale care acționează negativ sunt: neimplicarea politică, sărăcia, rasismul, discriminarea sexuală, religioasă etc. Persoanele cu acces limitat la DOTS (persoane fără adăpost, șomeri, deținuți, refugiați etc.) din cauza barierelor sociale, economice și culturale reprezintă categoria cea mai expusă.

IDENTIFICAREA CAZURILOR MDR-TB

Strategiile de identificare a cazurilor de MDR-TB constau în identificarea grupelor de risc precum și testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase.

Există șase categorii cu risc pentru MDR-TB: 1) eșecuri ale regimurilor de retratament; 2) contactul cu un caz cunoscut MDR-TB; 3) eșecuri ale regimului I de tratament; 4) recidive sau pacienți cu retratament după abandon; 5) expunere la germeni rezistenți în instituții cu prevalența mare a MDR și 6) pacienții cu comorbidități asociate.

Bolnavii cronici (eșecul unui regim de retratament) au cel mai înalt risc de a fi dobândit rezistență la antibiotice. Riscul ca un astfel de bolnav să fie MDR poate ajunge până la 80%.

Contactii apropiați ai pacienților cu MDR-TB care dezvoltă TB au în cele mai multe cazuri MDR. În aceste situații se va ține seama de antibiogramă (de preferat pentru linia a II-a) iar tratamentul empiric inițial va fi efectuat în funcție de spectrul de rezistență al sursei.

Se consideră eșecuri ale regimului I de tratament bolnavii care prezintă sputa pozitivă după a 4-a lună de tratament standard regim I (T4) cu atenționarea că nu toate cazurile de eșec al primului tratament înseamnă MDR. Alte cauze posibile de eșec pot fi leziunile extinse, alte forme de chimiorezistențe și incorectitudinea efectuării tratamentului. În aceste situații se solicită antibiograma din cultura de la sfârșitul lunii a 2-a de tratament (T2).

Cele mai multe cazuri de recidive și de retratament după abandon nu au risc de MDR, cu excepția recidivelor precoce care trebuie examinate cu atenție în acest sens.

Angajații din secții, laboratoare în care se diagnostichează și tratează MDR-TB sunt expuși în permanență la acest tip de bolnavi și au o incidență a TB de 8 ori mai mare decât la populația generală. Contactul prelungit cu cazuri MDR tratate cu scheme ineficiente conduce la o contagiozitate mult prelungită față de cazurile cu sensibilitate. În aceeași categorie pot fi încadrați pacienții fără locuință din aziluri, adăposturi și prizonierii.

Comorbiditățile asociate care duc la creșterea incidenței MDR-TB sunt: sindromul de malabsorbție, diareea cronică și imunosupresia (cel mai frecvent prin HIV/SIDA).

Situațiile în care se recomandă testarea sensibilității sunt: 1) pentru toate tulpinile de *M. tuberculosis* izolate de la bolnavii la retratament; 2) pentru cazurile noi din culturile pozitive din spută de la T2 dacă microscopia este pozitivă la T4 (eșec al primului tratament); 3) la toate tulpinile izolate după 3 luni de tratament; 4) la caz de nou contact cu MDR din cultura efectuată din spută recoltată înainte de începerea tratamentului (T0); 5) pentru pacienții MDR (culturi pozitive la T0, T6 și T12, orice cultură pozitivă apărută după conversia bacteriologică). Dacă posibilitățile materiale permit, ar fi recomandabilă și testarea tuturor tulpinilor provenite de la pacienții infectați HIV.

În interpretarea rezultatelor antibiogramei, clinicianul trebuie să fie avertizat că rezultatele testelor de sensibilitate, indiferent cât de corect efectuate, rămân orientative întrucât testarea *in vitro* a sensibilității se face în condiții diferite față de condițiile realizate *in vivo*. Din acest punct de vedere, pot exista uneori neconcordanțe între testul de sensibilitate și evoluția bolii sub tratament. Pentru HIN și RMP rezultatele testelor de sensibilitate sunt cele mai confidente, întotdeauna de luat în considerare dacă sunt efectuate în laboratoare care asigură controlul de calitate intern și extern. Pentru celelalte medicamente și în special pentru cele de linia a II-a, rezultatele testelor sunt mult mai frecvent grevate de erori.

PRINCIPII TERAPEUTICE

Problemele apărute în tratamentul MDR-TB sunt multiple și uneori greu de rezolvat: răspuns slab la drogurile de linia I, diagnostic complex, durată lungă a tratamentului, mult mai scump, mai multe efecte secundare, necesită supravegherea și monitorizarea riguroasă a bolnavilor.

În cazul MDR-TB, Programul Național de Control al Tuberculozei recomandă folosirea tratamentelor individualizate, cu o fază inițială empirică, ulterior adaptate în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate. La pacienții la care nu se poate întocmi o schemă empirică cu cel puțin 3 medicamente neutilizate anterior pe baza datelor de anamneză terapeutică, pentru a evita riscul de monoterapie, este preferabil să nu se inițieze tratamentul empiric și să se aștepte rezultatul antibiogrammei.

SELECTAREA DROGURILOR PENTRU TRATAMENT (TABELUL 1)

GRUP 1 – Droguri de linia I cu administrare orală.

- Sunt cele mai potente și mai bine tolerate droguri antituberculoase.
- Vor fi utilizate numai la pacienții la care ABG sau anamneza terapeutică sugerează faptul că ele mai sunt încă eficiente.
- Pacienții cu tulpini rezistente la niveluri joase de HIN dar susceptibili la concentrații înalte, ar putea beneficia teoretic de tratamentul cu doze înalte din acest medicament. Întrucât beneficiul clinic este însă scăzut, HIN nu poate fi considerată în aceste situații unul din cele 4 droguri de bază ale regimului terapeutic.
- Noile rifamicine sunt considerate ineficiente atunci când ABG evidențiază rezistența la RMP (rezistență încrucișată).

- PZM poate fi utilizată pe întreaga durată a tratamentului dacă se estimează că ea este eficientă. Datorită efectului său sterilizant potent, în special pe germeni intracelulari și la pH acid, se poate utiliza la bolnavi cu leziuni alterative extinse, unde teoretic mediul este acid și în consecință și eficacitatea ei este maximă.

GRUP 2 – Droguri cu administrare parenterală.

- Vor fi utilizate la toți pacienții la care susceptibilitatea este documentată sau suspectată în ordinea ierarhică bazată pe eficacitate (SM>KM =AK>CM=VM), toxicitate și cost.
- Schema va cuprinde un medicament injectabil (SM, KM, AK, CM), pentru o perioadă de cel puțin 6 luni, sau cel puțin 4 luni după ce s-a obținut negativarea în culturi. Când riscul de toxicitate este crescut, după 2-3 luni de terapie zilnică, poate fi luată în considerare terapia intermitentă (de 3 ori pe săptămână).
- Dacă tulpinile sunt sensibile, SM este drogul de elecție.
- KM și AK reprezintă a doua alegere, prin eficacitatea recunoscută și prețul relativ scăzut. Tulpinile rezistente la SM pot fi sensibile la KM și AK, între cele două droguri există însă rezistență încrucișată.
- Dacă o tulpină este rezistentă atât la SM cât și la KM, va fi utilizată capreomicina.
- Viomicina este similară capreomicinei, față de care prezintă rezistență încrucișată.

GRUP 3 – Fluorochinolone.

- Se utilizează dacă tulpinile sunt susceptibile.
- Bazat pe ordinea descendentă a eficacității *in vitro*, cele mai eficiente fluorochinolone sunt: **moxifloxacină = gatifloxacină > levofloxacină > ofloxacină = ciprofloxacină**

Tabelul 1

Gruparea drogurilor antituberculoase

GRUPUL	DROGUL (ABREVIERE)
GRUP 1 - Droguri de linia I cu administrare orală	Isoniazidă (HIN, H); Rifampicină (RMP, R); Pirazinamidă (PZM, Z); Etambutol (EMB, E)
GRUP 2 - Droguri cu administrare parenterală	Streptomicină (SM, S); Kanamicină (KM); Amikacină (AK, A); Capreomicină (CM, C); Viomicină (VM, V)
GRUP 3 - Fluorochinolone	Ciprofloxacină (CPX, Q); Ofloxacină (OFX, O); Levofloxacină (LVX); Moxifloxacină (Moxi); Gatifloxacină (Gati); Sparfloxacină (Spar)
GRUP 4 - Droguri de linia a II-a cu administrare orală	Ethionamida (ETM, N); Prothionamida (PTM); PAS; Cicloserină (CS); Terizidonă (Trd); Tiacetazona (THZ)
GRUP 5 – Droguri cu acțiune neclară (nerecomandate de OMS pentru tratamentul de rutină)	Clofazimină (CFZ); Amoxicilină/clavulanat (Amx/Clv); Claritromicină (CLR); Linezolid (Lzd)

- Eficacitatea și siguranța pe termen lung a noilor generații de fluorochinolone nu au fost încă în întregime evaluate.

GRUP 4 – Droguri de linia a II-a cu administrare orală

- Se folosesc pe baza susceptibilității estimate, anamneză terapeutică, eficacitate, efecte adverse și cost.
- Ordinea în care se adaugă aceste droguri este: **ETM/PTM** sau **PAS, CS**.
- Dacă sunt necesare două droguri, **CS** poate fi folosită împreună cu **ETM/PTM** sau **PAS**-ul.
- Deoarece asocierea ETM/PTM + PAS produce o incidență crescută a efectelor gastro-intestinale adverse, ea va fi utilizată numai când toate cele 3 droguri ale acestui grup (**ETM/PTM, PAS, CS**) sunt necesare.
- Terizidona conține două molecule de **CS** și, deși se suspicionează că eficacitatea lor este similară, acest lucru nu a fost demonstrat.
- Utilizarea Tiacetazonci este limitată de apariția rash-ului, mai frecvent la pacienții HIV pozitivi, care poate conduce la sindrom Stevens-Johnson și deces. În plus, determină rezistență încrucișată cu ETM/PTM și este considerat un drog cu eficacitate redusă.

GRUP 5 – Droguri cu acțiune neclară.

- Acest grup nu este recomandat de către OMS pentru tratamentul de rutină al MDR-TB deoarece contribuția lor la regimurile terapeutice este neclară.
- Totuși, ele pot fi utilizate în cazurile în care nu se pot alcătui regimuri adecvate cu medicamentele din grupele 1-4.

PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT

1. **Folosiți cel puțin 4 droguri cu eficacitate sigură sau înalt probabilă** la care ABG arată sensibilitate, NU a fost înregistrat un eșec terapeutic cu medicamentul respectiv și NU există contact cu o sursă cu rezistență dovedită. De asemeni, datele de supraveghere a chimiorezistenței indică o incidență scăzută a acesteia iar drogul nu se utilizează de regulă în regiunea respectivă. Dacă nu există date sigure asupra eficacității a cel puțin 4 droguri, utilizați 5-7, în funcție de gradul de incertitudine.
2. **Evitați drogurile pentru care există rezistență încrucișată.** Toate rifamicinele (rifampicină, rifabutin, rifapenten, rifalazil) au

un înalt nivel de rezistență încrucișată, deci în momentul în care se instalează rezistența la rifampicină, nici celelalte nu mai pot fi utilizate. Fluorochinolonele au o rezistență încrucișată variabilă; studii efectuate *in vitro* arată că sensibilitatea la unele fluorochinolone de ultimă generație se păstrează, în timp ce la chinolonele din primele generații există rezistență. În ceea ce privește aminoglicozidele, nu toate prezintă rezistență încrucișată; practic, aceasta este prezentă 100% numai între KM și AK.

3. **Evitați drogurile care nu sunt sigure pentru pacient.** În acest sens, recunoașteți de urgență alergiile severe și reacțiile de intoleranță precum și reacțiile adverse majore: insuficiența renală, surditatea, hepatitele, depresia și/sau psihozele. Nu utilizați droguri de o calitate îndoielnică.
4. **Includeți drogurile din grupele 1-5 în ordinea ierarhică a eficacității lor.** Utilizați drogurile din grupa 1 ori de câte ori puteți dovedi că acestea sunt eficiente. Utilizați un aminoglicozid injectabil. Utilizați o fluorochinolone. Utilizați drogurile din grupa a 4-a pentru a întocmi un regim de cel puțin 4 droguri. Numărul drogurilor utilizate depinde de gradul de incertitudine. Utilizați drogurile din grupa a 5-a numai dacă nu puteți întocmi un regim cu cel puțin 4 droguri aparținând primelor 4 grupe.
5. **Fiți pregătiți să preveniți, monitorizați și tratați efectele adverse la oricare dintre drogurile folosite.** Pentru realizarea acestui deziderat, asigurați-vă că aveți acces la laboratoare de hematologie, biochimie, imunologie și audiometrie. Efectuați investigații paraclinice de bază înainte de începerea tratamentului. Inițiați tratamentul gradual pentru drogurile cu toleranță dificilă. Divizați doza zilnică de ETM/PTM, CS și PAS. Asigurați-vă că aveți medicamente adjuvante cu care puteți trata eventualele efecte adverse. Implementați tratamentul sub directă observare pentru toate dozele.

MOD DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR

- Drogurile se vor administra cel puțin de 6 ori pe săptămână.
- Pe cât posibil, PZM, EMB și fluorochinolonele se vor administra în priză unică, deoarece nivelurile serice atinse în acest mod sunt cele mai eficiente. Tot în priză unică se

pot administra și alte droguri de linia a II-a, ținând seama de toleranța pacientului. În mod obișnuit însă, ETM/PTM, CS și PAS-ul se vor diviza.

- Dozajul medicamentelor se va face pe kg/corp iar dozele folosite vor fi doze maximale.
- Durata tratamentului este de 18 luni după conversia în cultură.
- Tratamentul se va face în spital sau la Centrul MDR până la conversia în cultură (minim 2 culturi consecutive negative).
- Atât în spital, cât și în ambulatoriu tratamentul se va face obligatoriu sub directă observare, consemnându-se fiecare priză.

TRATAMENTUL MDR-TB ÎN SITUAȚII PARTICULARE

Sarcina și alăptarea

Toate femeile aflate la vârsta fertilă vor face testul de sarcină înainte de începerea tratamentului. Deoarece majoritatea efectelor teratogene survin în primul trimestru, începutul terapiei poate fi amânat când boala nu este prea agresivă și nu pune în pericol viața mamei pentru al doilea trimestru.

Vor fi evitate drogurile injectabile și Etionamida. Deoarece incidența ototoxicității la făt pentru Capreomicină este necunoscută, ea poate deveni drogul de elecție atunci când un agent injectabil nu poate fi evitat. Etionamida agravează greșurile asociate sarcinii și are efecte teratogene dovedite prin studii efectuate pe animale.

Deoarece multe dintre medicamentele folosite în tratamentul TB cu germeni chimiorezistenți provoacă anomalii fetale sau nu au fost încă suficient studiate din acest punct de vedere, femeile aflate la vârsta fertilă cu TB cu germeni polichimiorezistenți vor fi sfătuite să folosească mijloace contraceptive. Siguranța contraceptivelor orale este diminuată la femeile care primesc tratament

cu RMP. O bolnavă activă sexual va fi sfătuită să utilizeze două mijloace contraceptive, dintre care unul mecanic.

O femeie care alăptează și are o MDR-TB va primi regimul terapeutic complet, cea mai bună cale de a împiedica transmiterea TB la făt. Majoritatea medicamentelor se regăsesc în laptele matern, în concentrații subterapeutice pentru nou-născut. Nu s-au descris efecte secundare adverse asupra acestuia la aceste concentrații.

Mama bK prezent este preferabil să fie separată de copil; când acest lucru nu este posibil, ea va purta o mască chirurgicală în timpul manevrelor de îngrijire a copilului, până când va deveni negativă.

Tratamentul MDR-TB la copii

Copiii tolerează de regulă bine drogurile de linia a II-a. Medicamentele vor fi dozate pe kg/corp, la doza maximă admisă, cu excepția EMB care va fi dozat la 15 mg/kg, și nu la 25 mg/kg ca la adulți, deoarece este mai dificil de monitorizat nevrita optică la copii. Când copiii câștigă în greutate, dozele vor fi ajustate corespunzător.

Datorită particularităților TB la copii, monitorizarea tratamentului este mai dificil de făcut pe criterii bacteriologice, iar persistența modificărilor radiologice nu semnifică obligatoriu o lipsă de răspuns la tratament. Scăderea ponderală, sau, și mai frecvent, faptul că bolnavii nu câștigă în greutate sub tratament, reprezintă criterii mai bune de monitorizare a terapiei.

Diabetul zaharat (DZ)

DZ și MDR-TB reprezintă o asociere de boli reciproc dezavantajoasă. TB pulmonară se întâlnește de două ori mai frecvent la diabetici față de nedietetici, iar unele situații au arătat o rată de 5 ori mai mare pentru MDR-TB.

Prezența DZ poate potența efectele adverse ale drogurilor anti-tuberculoase, în special insuficiența

Tabelul 2

Regimuri de tratament individualizat propuse

Rezultate ABG: spectrul de rezistență	Asocieri recomandate (faza inițială)	Asocieri recomandate (faza de continuare)
H, R	E, Z, S, Q, PTM, (\pm CS)	E, Q, PTM, (\pm CS)
H, R, S	E, Z, K/AK, Q, PTM, (\pm CS)	E, Q, PTM, (\pm CS)
H, R, S, E	Z, K/AK, Q, PTM, CS	Q, CS, PTM, (\pm Z)
H, R, S, E, CS	Z, K/AK, Q, PTM, PAS	Q, PTM, PAS (\pm Z)
H, R, S, E, K	Z, CM, Q, PTM, CS	Q, PTM, CS (\pm Z)
H, R, S, E, K, Q	Z, CM, PTM, CS, PAS	PTM, CS, PAS (\pm Z)
H, R, S, E, K, PTM	Z, CM, Q, CS, PAS	Q, PAS, CS, (\pm Z)
H, R, S, E, K, CS	Z, CM, Q, PTM, PAS	Q, PTM, PAS, (\pm Z)

NB – în alcătuirea regimurilor au fost respectate principiile de mai sus și rezultatele ABG

renală și neuropatia periferică. Utilizarea antidiabeticelor orale nu este contraindicată în cursul tratamentului MDR-TB, dar necesită creșterea dozelor acestora. Utilizarea ETM și PTM face mai dificil controlul dozelor de insulină. Se vor monitoriza nivelurile de creatinină și potasiu săptămânal, în prima lună de tratament, și ulterior, lunar.

Bolile hepatice

Drogurile de linia I, H, R, și Z sunt toate hepatotoxice, cu mențiune aparte pentru Z, cea mai hepatotoxică dintre ele. Dintre drogurile de linia a II-a, PTM, ETM și PAS pot fi hepatotoxice, deși mai puțin decât drogurile de linia I. Hepatita survine rar în tratamentul cu fluorochinolone. Reacțiile hepatotoxice sunt mai frecvente la pacienții cu antecedente de hepatită acută și cronică, purtători de virursuri hepatice sau la alcoolici.

Antecedentele de boli hepatice nu contraindică tratamentul, necesită însă o monitorizare atentă. Este de preferat totuși ca bolnavii cu hepatită cronică să nu primească PZM.

În cazul în care în timpul tratamentului unei TB survine o hepatită acută și tratamentul anti-TB nu poate fi amânat până la vindecarea hepatitei, se vor selecta 4 droguri cu potențial non-hepatotoxic. Insuficiența hepatică severă contraindică introducerea în schema inițială de tratament a tioamidelor și a CS.

Insuficiența renală

Aminoglicozidele necesită ajustarea dozelor și/sau a intervalului dintre administrări în funcție de clearance-ul creatininei. La vârstnici se reduc dozele chiar în prezența unor teste renale uzuale în limite normale.

Pentru chinolone și claritromicină creșterea concentrațiilor serice, posibilă la un clearance al creatininei mai mic de 20 ml/min, impune ajustarea dozelor și/sau a intervalului dintre administrări. CPX este preferată în insuficiența renală, întrucât are o rată de excreție renală mai mică decât levofloxacină sau ofloxacină. CS, PAS sunt contraindicate în insuficiența renală severă. Pentru CS este necesară menținerea unei concentrații serice < 30 mcg/ml în situația unei funcții renale deficitare.

Boli psihice

Este necesară o evaluare psihică înainte de tratament, pentru a putea diferenția ulterior între tulburările psihice apărute sub tratament și cele preexistente. Depresia și anxietatea sunt tulburări frecvente, în conexiune cu cronicitatea și factorii

socio-economici legați de boală. Tratamentul cu medicație psihiatrică, terapia individuală sau de grup pot veni în ajutorul celor cu boli psihice preexistente sau cauzate de medicație.

CS nu este absolut contraindicată, beneficiile ei depășind de multe ori efectele potențiale adverse. Se recomandă însă monitorizarea strânsă a tratamentului. Este necesară recunoașterea și tratarea urgențelor psihiatrice: psihoze, tendințe de suicid sau orice alte situații care pun în pericol bolnavul și pe cei din jurul său.

Tratamentul concomitent al TB și HIV/SIDA

Regimurile terapeutice sunt aceleași ca pentru pacienții imunocompetenți, exceptând Thiacetazona, care nu va fi indicată la bolnavii HIV/SIDA. Pacienții sunt monitorizați timp de 24 de luni de la încetarea tratamentului, din 4 în 4 luni. Este obligatoriu DOTS, chiar și în faza de continuare. Terapia antiretrovirală (ARV) asociată crește supraviețuirea acestor bolnavi și încetinește evoluția. Tratamentul este mult mai dificil și reacțiile adverse mai frecvente: neuropatie periferică (stavudină, aminoglicozide, CS, PZM), reacții cutanate și de hipersensibilizare care pot fi mortale (Thiacetazona), efecte gastrointestinale adverse, toxicitate renală (injectabile), efecte neuropsihice (CS, efavirenz).

Reacția paradoxală (refacerea imunitară) întâlnită în cursul terapiei concomitente ARV și anti-TB se datorează refacerii imunității organismului ca efect al ARV. În primele 2 săptămâni de la începerea ARV, se poate constata o agravare a stării generale, febră înaltă, creșterea ganglionilor periferici și mediastinali și extensia leziunilor radiologice. Reacția paradoxală apare mai frecvent la pacienții cu TB diseminată, la cei cu valori CD4 mai scăzute și la cei care au început ARV în primele 2 luni de tratament antituberculos. Tratamentul reacției paradoxale severe constă în administrarea de corticosteroizi în doză mare: Prednison 1-2 mg/kgcorp, 2-3 săptămâni, cu scădere progresivă timp de o lună.

În tratamentul acestor bolnavi, o atenție deosebită trebuie acordată interacțiunilor medicamentoase. RMP scade nivelul inhibitorilor de protează și pe cel al inhibitorilor de non-nucleozid-transcriptază, contribuind la dezvoltarea rezistenței la aceste droguri. Rifabutina poate fi utilizată în aceste situații, având cel mai redus efect asupra ARV dintre toate rifamicinele. Drogurile anti-retrovirale cresc nivelul de RMP și riscul de toxicitate. Didanosina scade concentrația plasmatică a CPX din cauza antiacidului folosit ca excipient; acest

lucru poate fi evitat prin administrare chinolonei cu 2 ore înainte sau la 6 ore după administrarea didanosinei. Indinavirul și ritonavirul (inhibitori

de proteaze) cresc concentrația plasmatică a claritromicinei, însă ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu funcție renală normală.

BIBLIOGRAFIE

1. ***Ministerul Sănătății Publice: Ghid metodologic de implementare a Programului Național de Control al Tuberculozei 2007-2011, Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București, 2007
2. ***Ministerul Sănătății: Implementarea strategiei DOTS de control al tuberculozei în România; Managementul cazurilor de tuberculoză multidrog rezistentă, Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”, România, 2005
3. **Jaramillo E** – DOTS-Plus and the Green Light Committee, Improving access to second-line anti-TB drugs, Meeting of national managers of the tuberculosis control programmes in the eastern mediterranean region, Damascus, Syrian Arab Republic, September 2002
4. ***World Health Organization: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2006
5. ***World Health Organization: Raport of the meeting of the WHO Global Task Force on XDR-TB, Geneva, Switzerland, 9-10 October 2006
6. ***World Health Organization: Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing; WHO Report 2007
7. ***World Health Organization: The STOP-TB strategy, 2006

BANCA TRANSILVANIA SUȘTINE SECTORUL MEDICAL DIN ROMÂNIA

BANCA TRANSILVANIA a lansat, special pentru sectorul medical românesc, o divizie care îi este dedicată în exclusivitate – DIVIZIA PENTRU MEDICI, cu scopul de a sprijini și încuraja inițiativa de privatizare a acestuia.

DIVIZIA PENTRU MEDICI înseamnă produse și servicii financiare concepute astfel încât toți medicii să aibă acces la finanțare, o echipă formată din MEDICI ȘI CONSULTANȚI FINANCIARI, unități dedicate, precum și consultanță juridică și asistență economico-fiscală.

Pachetele de produse și servicii financiare sunt diferențiate în funcție de gradul profesional al medicilor – Rezident, Specialist și Praxis – fiind acordate pe baza unor criterii socio-profesionale. Astfel, medicii vor putea accesa credite imobiliare pentru achiziția de locuințe, sedii de birouri, cabinete medicale, credite pentru nevoi nenominalizate cu ipotecă, credit pentru nevoi profesionale fără garanții materiale, respectiv, exclusiv pentru pachetele Specialist și Praxis, credite pentru achiziția de echipamente medicale și credite pentru achiziția de autovehicule.

Pentru mai multe informații, apălați 0800.8.BTMED (28633); *BTMED (*28633) serviciu disponibil în rețelele Vodafone și Orange sau accesați www.diviziapentrumedici.ro.