

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydział Farmaceutyczny

Centrum Kształcenia Podyplomowego

PRACA POGLĄDOWA W RAMACH SPECJALIZACJI Z FARMACJI KLINICZNEJ

# **Farmakoterapia gruźlicy wielolekoopornej — skuteczność i bezpieczeństwo leczenia**

Mgr farmacji Ewa Miączyńska

Kierownik specjalizacji:

Mgr farmacji Monika Mrozińska

Specjalista farmacji klinicznej

## **Spis treści:**

1. Wprowadzenie
2. Diagnostyka gruźlicy wielolekoopornej
3. Farmakoterapia
  - 3.1. Schematy leczenia
  - 3.2. Leki
4. Podsumowanie
5. Bibliografia

## 1. Wprowadzenie

Gruźlica (tuberculosis, TB) jest przewlekłą chorobą zakaźną wywoływaną przez bakterie należące do kompleksu *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC), przede wszystkim *Mycobacterium tuberculosis*. Mimo znacznego postępu w diagnostyce i leczeniu pozostaje jednym z najistotniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie. Choroba ta od wielu lat stanowi jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu zakażeń, a jej zwalczanie utrudniają liczne czynniki, takie jak nierówny dostęp do opieki zdrowotnej, ubóstwo, migracje ludności, współwystępowanie zakażenia wirusem HIV, choroby upośledzające odporność oraz narastająca oporność prątków na stosowane leki przeciwprątkowe.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) gruźlica nadal należy do najczęściej występujących chorób zakaźnych na świecie. Każdego roku rozpoznaje się około 10 milionów nowych zachorowań, natomiast liczba zgonów związanych z gruźlicą przekracza milion przypadków rocznie. Pomimo wdrażania globalnych programów kontroli choroby oraz sukcesywnego rozszerzania dostępu do nowoczesnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, gruźlica pozostaje poważnym wyzwaniem dla systemów ochrony zdrowia zarówno w krajach rozwijających się, jak i wysoko rozwiniętych.

Szczególnie niepokojącym zjawiskiem jest narastanie lekooporności prątków gruźlicy. Rozwój oporności stanowi konsekwencję spontanicznych mutacji genetycznych bakterii, które są następnie selekcyjonowane podczas nieprawidłowo prowadzonego leczenia. Do najważniejszych przyczyn rozwoju oporności należą niewłaściwy dobór schematu terapeutycznego, stosowanie zbyt małej liczby skutecznych leków, nieregularne przyjmowanie preparatów przez chorego, przedwczesne przerwanie terapii, nieodpowiednia jakość leków oraz ograniczony dostęp do diagnostyki mikrobiologicznej umożliwiającej szybkie wykrycie oporności. Znaczenie mają również transmisja szczepów już opornych na leki w populacji oraz opóźnienia w rozpoznaniu choroby.

Gruźlica wielolekooporna (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) definiowana jest jako postać choroby wywołana przez szczepy *Mycobacterium tuberculosis* wykazujące oporność co najmniej na dwa najważniejsze leki pierwszego rzutu – izoniazyd oraz ryfampicynę. Są to podstawowe leki stosowane w standardowym leczeniu gruźlicy wrażliwej na leki, dlatego utrata ich skuteczności znacząco ogranicza możliwości terapeutyczne. W praktyce klinicznej coraz częściej spotyka się również gruźlicę przedrozlegle lekooporną (pre-XDR-TB), obejmującą MDR-TB z dodatkową opornością na fluorochinolony, oraz rozlegle lekooporną (XDR-TB), charakteryzującą się jeszcze szerszym profilem oporności.

Gruźlica wielolekooporna wiąże się z istotnie większym ryzykiem niepowodzenia terapeutycznego, nawrotu choroby oraz zgonu w porównaniu z gruźlicą lekowrażliwą. Leczenie wymaga stosowania licznych leków drugiego rzutu, często przez wiele miesięcy, co wiąże się z większą toksycnością, większym ryzykiem interakcji lekowych oraz wyższymi kosztami terapii. Chorzy wymagają ścisłego monitorowania skuteczności leczenia, działań niepożądanych oraz przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W ostatnich latach nastąpił jednak znaczący postęp w leczeniu MDR-TB dzięki wprowadzeniu nowych leków przeciwprątkowych, takich jak bedakilina, delamanid i pretomanid, oraz opracowaniu krótszych, całkowicie doustnych schematów terapeutycznych.

Znaczące zmiany nastąpiły również w diagnostyce gruźlicy. Klasyczne metody mikrobiologiczne, obejmujące mikroskopię preparatu bezpośredniego i hodowlę prątków, pozostają podstawą rozpoznania choroby, jednak ich ograniczeniem jest stosunkowo długi czas oczekiwania na wynik hodowli oraz oznaczenia lekowrażliwości. W ostatnich latach coraz większe znaczenie zyskały szybkie metody biologii molekularnej, umożliwiające wykrycie materiału genetycznego *Mycobacterium tuberculosis* oraz najważniejszych mutacji odpowiedzialnych za oporność na ryfampicynę, izoniazyd i inne leki już w ciągu kilku godzin. Wdrożenie testów molekularnych znacząco skróciło czas do rozpoczęcia właściwego leczenia, co przekłada się na poprawę rokowania pacjentów oraz ograniczenie transmisji szczepów lekoopornych.

Istotnym elementem diagnostyki pozostają również badania immunologiczne, takie jak odczyn tuberkulinowy oraz testy uwalniania interferonu gamma (IGRA), które pozwalają na identyfikację zakażenia prątkiem gruźlicy, szczególnie w postaci utajonej. Chociaż metody te nie umożliwiają rozróżnienia zakażenia latentnego od aktywnej choroby ani oceny lekowrażliwości prątków, stanowią ważne narzędzie diagnostyczne u osób z grup ryzyka. Coraz większą rolę odgrywają także nowe testy antygenowe stosowane u wybranych grup pacjentów, zwłaszcza osób zakażonych HIV i chorych z głęboką immunosupresją.

Diagnostyka obrazowa pozostaje niezbędnym elementem procesu rozpoznawania i monitorowania leczenia gruźlicy. Podstawowym badaniem jest radiografia klatki piersiowej, która umożliwia wykrycie zmian mięszszowych, jam gruźliczych, nacieków oraz włóknienia. W przypadkach budzących wątpliwości diagnostyczne lub wymagających dokładniejszej oceny rozległości zmian stosowana jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, charakteryzująca się znacznie większą czułością niż klasyczne badanie rentgenowskie.

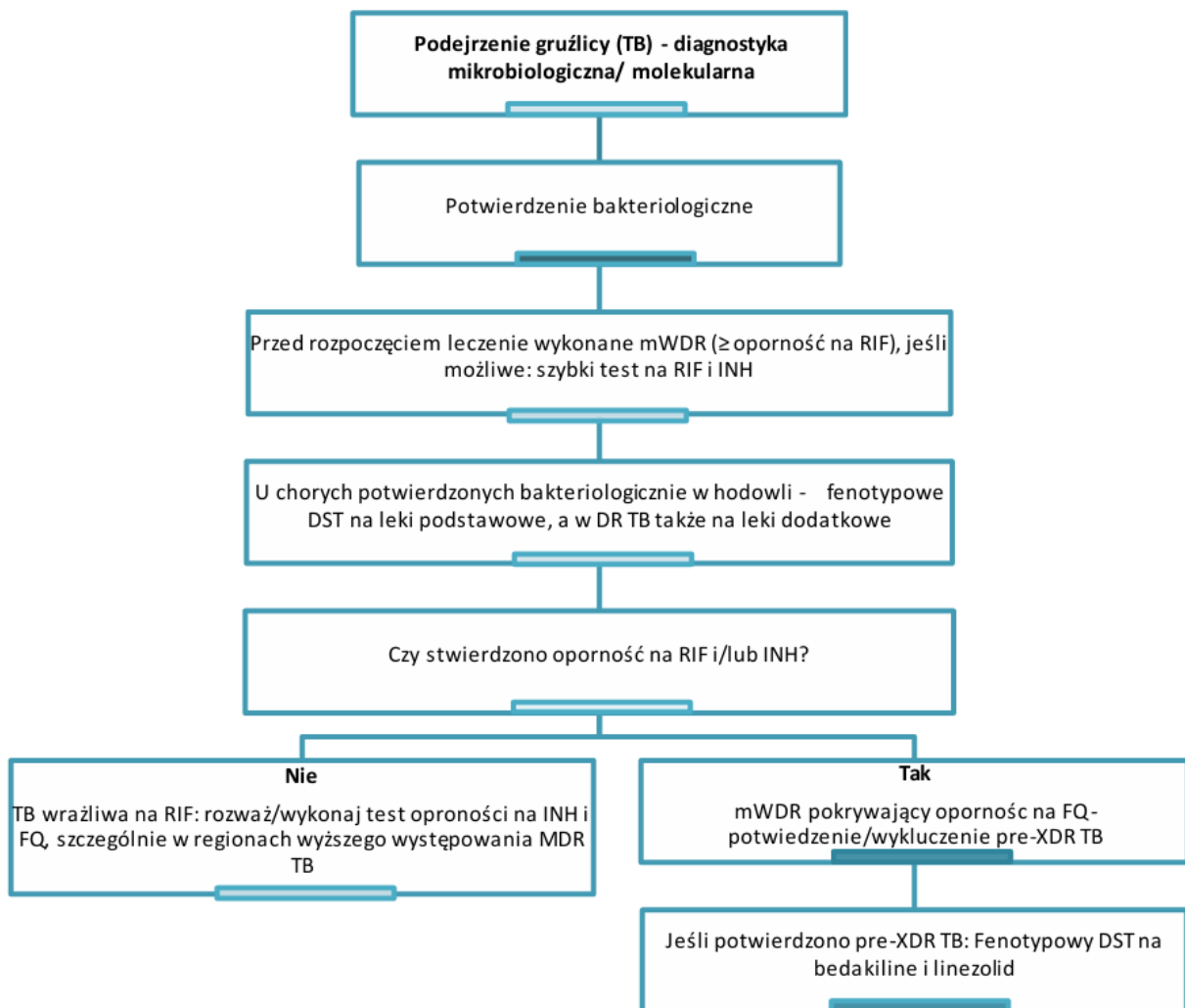
W ostatniej dekadzie nastąpiła istotna zmiana podejścia do leczenia MDR-TB. Tradycyjne schematy terapeutyczne, trwające 18–24 miesiące i obejmujące leki podawane pozajelitowo, zostały w znacznym stopniu zastąpione krótszymi, całkowicie doustnymi schematami opartymi na nowych lekach przeciwprątkowych. Aktualne zalecenia WHO rekomendują stosowanie sześciomiesięcznych schematów zawierających bedakilinę, pretomanid i linezolid, a u wybranych pacjentów również moksyflokscynę (BPaLM). Alternatywą pozostają schematy zawierające bedakilinę, delamanid, linezolid, lewoflokscynę i klofazyminę oraz dłuższe schematy terapeutyczne przeznaczone dla chorych niespełniających kryteriów kwalifikacji do leczenia krótkoterminowego.

Wprowadzenie nowych schematów leczenia stanowi jeden z największych przełomów we współczesnej terapii gruźlicy wielolekoopornej. Wyniki badań klinicznych, takich jak Nix-TB, ZeNix, TB-PRACTECAL czy endTB, wykazały wysoką skuteczność krótszych schematów terapeutycznych przy jednoczesnym ograniczeniu liczby ciężkich działań niepożądanych oraz poprawie jakości życia pacjentów. Obecnie celem leczenia jest nie tylko uzyskanie trwałego wyleczenia mikrobiologicznego, ale również minimalizacja toksyczności farmakoterapii, poprawa przestrzegania zaleceń oraz ograniczenie dalszego rozprzestrzeniania się szczepów lekoopornych.

## 2. Diagnostyka gruźlicy wielolekoopornej

Skuteczna terapia MDR-TB wymaga szybkiego i precyzyjnego rozpoznania oporności prątków. Tradycyjne metody hodowlane charakteryzują się wysoką czułością, jednak ich ograniczeniem jest długi czas oczekiwania na wynik, który może wynosić nawet kilka tygodni.

Tabela 1 Schemat diagnostyki gruźlicy z wykorzystaniem testów mWDR [1]



### Badania mikrobiologiczne :

- rozmaz (bakterioskopia) – nie jest badaniem rozstrzygającym, wymaga potwierdzenia w hodowli
- posiew konwencjonalny (podstawowe badanie, czas oczekiwania na wynik <10 tyg.)
- posiew na pożywkach płynnych ( podstawowe badanie, czas oczekiwania na wynik od 5 dni do <6 tyg.)

- badania genetyczne (czas oczekiwania na wynik kilka godzin); nie zastępują innych metod tylko je uzupełniają. Ze względu na możliwość wykrycia materiału genetycznego martwych prątków możliwy jest dodatni wynik u osoby, która przeszła prawidłowe leczenie gruźlicy. Sekwencjonowanie całego genomu pozwala na dokładne różnicowanie szczepów *M. tuberculosis complex*; ta metoda i sekwencjonowanie ukierunkowane na określone geny umożliwiają też wykrycie mutacji związanych z opornością prątków na leki.
- ocena lekowrażliwości: na podstawie posiewu, rutynowo zalecane jest też wykonanie szybkiego testu molekularnego (konieczne u chorych z czynnikami ryzyka lekooporności); umożliwiają szybkie (w ciągu kilku godzin) stwierdzenie lekooporności na RMP (Xpert MTB/RIF lub Xpert MTB/RIF Ultra) lub na RMP, INH, fluorochinolony, etionamid i leki podawane pozajelitowo (Xpert MTB/XDR). Dostępne są także testy oparte na liniowej sondzie genetycznej (np. GenoType MTBDRplus, GenoType MTBDRsl), sekwencjonowanie WGS oraz tNG (np. system Deeplex® Myc-TB rekomendowany przez WHO).

**Odczyn tuberkulinowy (OT)** jest to śródskórne wstrzyknięcie tuberkuliny. Odczyt średnicy nacieczenia należy wykonać po 48–72 h. Wskazaniem do tego badania jest:

- wykrywanie utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. U tych pacjentów osób, w przypadku wykrycia takiego zakażenia stosowana jest chemio profilaktyka.
- badanie pomocnicze w rozpoznawaniu gruźlicy, gdy nie ma potwierdzenia bakteriologicznego choroby. Wynik dodatni OT (w Polsce  $\geq 10$  mm) w razie zakażenia prątkami gruźlicy (nie różnicuje między zakażeniem i chorobą), po szczepieniu BCG, niekiedy po ekspozycji na prątki nie gruźlicze. Możliwe przyczyny fałszywie ujemnego OT (mimo zakażenia prątkiem gruźlicy): wiek  $< 6$  mies. albo  $> 65$  lat, zaburzenia odporności komórkowej (zakażenie HIV, choroby limfoproliferacyjne), ostre zakażenia wirusowe (odra, ospa, świnka, mononukleozą zakaźną), podanie do 6 tyg. przed wykonaniem OT szczepionki zawierającej żywe wirusy (przeciwko odrze, *poliomyelitis*, śwince, różyczce), zakażenia bakteryjne (krztusiec, brucelloza), ciężkie postaci gruźlicy (gruźlica OUN i gruźlica rozsiana), stosowanie GKS w dużej dawce ( $> 15$  mg/d w przeliczeniu na prednizon) lub innych leków immunosupresyjnych, niedożywienie, ciężkie choroby upośledzające stan ogólny (np. nowotwory, cukrzyca, niewydolność nerek), sarkoidoza, okres przed rozwojem odpowiedzi immunologicznej po zakażeniu *M. tuberculosis*, czynniki związane z testem (niewłaściwe przechowywanie tuberkuliny, przeterminowanie preparatu, nieprawidłowe wykonanie testu lub błędny odczyt).

#### **Testy oparte na wydzielaniu interferonu $\gamma$ przez limfocyty T (IGRA):**

QuantiFERON-Tb Gold, QuantiFERON-Tb Gold In-Tube, QuantiFERON-Tb Gold Plus i T-SPOT.TB – większa swoistość niż OT, szczepienie BCG nie wpływa na wynik. Wartość w różnicowaniu czynnej gruźlicy i utajonego zakażenia prątkami jest mała i podobna jak w przypadku OT.

Tabela 2. Klasy i produkty testów TB służących do wykrywania gruźlicy, gruźlicy lekoopornej i zakażenia gruźlicą uwzględnione w aktualnych wytycznych [1]

Klasy testów	Produkty
<b>Wstępne testy diagnostyczne gruźlicy z wykrywaniem lekooporności</b>	
O niskim poziomie złożoności testy amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT) do wykrywania gruźlicy i oporności na ryfampicynę (NOWOŚĆ)	Xpert® MTB/RIF i Xpert MTB/RIF Ultra (Cepheid) Truenat® MTB Plus i Truenat MTB-RIF Dx (Molbio)
Automatyczne testy NAAT o średniej złożoności do wykrywania gruźlicy i oporności na ryfampicynę i izoniazyd	Abbott RealTime® MTB i Abbott RealTime MTB RIF/INH (Abbott) BD MAX™ MDR-TB (Becton Dickinson) cobas® MTB i cobas MTB-RIF/INH (Roche) FluoroType® MTB i FluoroType MTBDR (Hain Lifescience/Bruker)
<b>Wstępne testy diagnostyczne gruźlicy bez wykrywania lekooporności</b>	
O niskim stopniu złożoności manualne testy NAAT do wykrywania gruźlicy (NOWOŚĆ)	Zestaw do wykrywania MTBC Loopamp™ (TB LAMP) (Eiken Chemical)
Wykrywanie antygenów w formacie przepływu bocznego (wykrywanie oparte na biomarkerach) (LF-LAM) do wykrywania gruźlicy	Determine™ TB LAM Ag (Alere/Abbott)
<b>Testy uzupełniające do wykrywania lekooporności gruźlicy</b>	
Automatyczne testy NAAT o niskiej złożoności do wykrywania oporności na izoniazyd i leki przeciwegruźlicze drugiej linii	Xpert® MTB/XDR (Cepheid)
Testy z sondą liniową (LPA) do wykrywania lekooporności gruźlicy	GenoType® MTBDRplus v1 i v2; oraz GenoType MTBDRsl (Hain Lifescience/Bruker) Genoscholar™ NTM+MDRTB II i Genoscholar PZA-TB II (Nipro)
Ukierunkowane testy sekwencjonowania nowej generacji (NGS) do wykrywania lekooporności prątków gruźlicy	Deeplex® Myc-TB (GenoScreen/Illumina) AmPORE-TB® (Oxford Nanopore Technologies) TBseq® (Shengting Medical Technology Company)
<b>Testy na obecność zakażenia gruźlicą</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Testy skórne oparte na antygenach (TBST)	Diaskintest® (Generium) Siiltibcy™ (Serum Institute of India) C-TST (Anhui Zhifei Longcom)
Testy uwalniania interferonu gamma (IGRA)	T-SPOT.TB (T-Spot) (Revvity) TB-IGRA (Wantai BioPharm) QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) (QIAGEN) STANDARD E TB-Feron ELISA (SD BIOSENSOR)3 LIAISON QFT-Plus CLIA (Diasorin)3
Testy skórne tuberkulinowe	Produkty zawierające oczyszczoną pochodną białkową tuberkuliny (PPD)

NAAT: test amplifikacji kwasu nukleinowego; TB: gruźlica.

### Badania obrazowe:

RTG klatki piersiowej – w gruźlicy pierwotnej (zachorowanie bezpośrednio po zakażeniu) zagęszczenia najczęściej w środkowych i dolnych polach płucnych, z powiększeniem węzłów chłonnych wnek i przytchawicznych. W gruźlicy popierwotnej zagęszczenia (o różnym wysyceniu, w stadiach zaawansowanych często jamy, widoczne jako przejaśnienia w otoczkach cieniowych), głównie w segmentach szczytowych i tylnych górnych płatów płuc oraz w segmentach górnych płatów dolnych. Niekiedy zmiany naciekowe przybierają postać cieni okrągłych, co wynika z otorbienia mas serowatych (tzw. gruźliczak [*tuberculoma*] lub serzak [*caseoma*]), w stanach immunosupresji zmiany mogą być nietypowe.

TK klatki piersiowej – większa czułość i swoistość niż RTG; charakterystyczne wzmocnienie obrączkowe brzeżne węzłów chłonnych po dożylnym podaniu środka kontrastowego. TKWR – rozlane zewnątrzrazikowe guzki (wskazujące na prosówkę), wewnątrzrazikowe guzki, które wraz z linijnymi zacienieniami mogą tworzyć obraz „drzewa w pączkach” charakterystyczny dla aktywnego procesu chorobowego. TK jest też pomocna w ocenie zmian opłucnowych

### 3. Farmakoterapia

#### 3.1. Schematy leczenia

##### Porównanie aktualnych schematów leczenia MDR/RR-TB według WHO (2025)

Schemat	Skład	Czas leczenia	Główne wskazania	Zalety	Ograniczenia
<b>BPaLM</b>	Bedakilina + Pretomanid + Linezolid (600 mg) + Moksyflokscyna	6 miesięcy	Preferowany schemat u chorych z MDR/RR-TB, niezależnie od oporności na fluorochinolony, jeśli spełniają kryteria kwalifikacji	najwyższa skuteczność, całkowicie doustny, krótki czas terapii	konieczność monitorowania toksyczności linezolidu i odstępu QT
<b>BPaL</b>	Bedakilina + Pretomanid + Linezolid	6 miesięcy	Chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania moksyflokscyny lub jej nietolerancją; także przy oporności na fluorochinolony	bardzo wysoka skuteczność u pre-XDR-TB	większa toksyczność linezolidu
<b>BDLLfxC</b>	Bedakilina + Delamanid + Linezolid + Lewofloksacyna + Klofazymina	6 miesięcy	Nowa alternatywa WHO, szczególnie gdy pretomanid jest niedostępny lub przeciwwskazany	całkowicie doustny schemat, wysoka skuteczność	konieczne intensywne monitorowanie QT (bedakilina + delamanid + klofazymina)
<b>Schemat 9-miesięczny</b>	Bedakilina + fluorochinolon + linezolid (2 miesiące) + pozostałe leki drugiego rzutu zgodnie z wytycznymi	9 miesięcy	Pacjenci niekwalifikujący się do schematów 6-miesięcznych, bez potwierdzonej oporności na fluorochinolony	krótszy niż schemat klasyczny	większa liczba leków i bardziej złożone monitorowanie
<b>Schemat długi</b>	Co najmniej 4 skuteczne leki dobrane indywidualnie	18–20 miesięcy	Rozległa lekooporność, niepowodzenie wcześniejszego leczenia, brak możliwości zastosowania krótkiego schematu	możliwość indywidualizacji terapii	długi czas leczenia, większa toksyczność, niższa adherencja

## 3.2. Leki

### Bedaquiline

jest pierwszym od ponad 40 lat nowym lekiem przeciwgruźliczym o unikalnym mechanizmie działania. Należy do grupy diarylochinolin i selektywnie hamuje podjednostkę c syntazy ATP (*ATP synthase*) bakterii. Zahamowanie produkcji ATP prowadzi do zahamowania metabolizmu energetycznego, utraty zdolności namnażania, śmierci komórki bakteryjnej.

Lek działa zarówno na aktywnie namnażające się prątki, jak i na bakterie znajdujące się w fazie spoczynku metabolicznego. Po podaniu doustnym biodostępność zwiększa się niemal dwukrotnie podczas przyjmowania z posiłkiem. Bedaquiline ma bardzo duży stopień wiązania z białkami (>99%), metabolizm wątrobowy przez CYP3A4. Okres półtrwania około 5 miesięcy. Tak długi okres półtrwania wynika z kumulacji leku w tkankach.

#### *Dawkowanie*

Zalecane dawkowanie:

Tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz na dobę

Tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) trzy razy w tygodniu (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami).

Całkowita długość leczenia produktem SIRTURO wynosi 24 tygodnie. Dane dotyczące dłuższej terapii są bardzo ograniczone. U pacjentów ze znaczną lekoopornością, można rozważyć dłuższe leczenie tylko w indywidualnych przypadkach i pod dokładnym nadzorem w zakresie bezpieczeństwa, jeśli w celu wyleczenia stosowanie produktu SIRTURO przez okres dłuższy niż 24 tygodnie jest konieczne.

#### *Działania niepożądane i ich monitorowanie*

Bedakilina wydłuża odstęp QTc. Przed leczeniem i co najmniej raz w miesiącu po rozpoczęciu leczenia bedakiliną należy wykonywać badanie EKG. Na początku leczenia należy zbadać, i w razie potrzeby wyrównać, stężenia potasu, wapnia i magnezu w osoczu. W razie stwierdzenia wydłużenia odstępu QT należy zbadać ponownie stężenia elektrolitów

W trakcie badań klinicznych produktu SIRTURO ze schematem podstawowym zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. Należy kontrolować pacjentów w ciągu całego leczenia, gdyż zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ujawniało się powoli i następowało stopniowo w ciągu 24 tygodni. Należy obserwować objawy i wykonywać badania laboratoryjne (AlAT, AspAT, kwaśna fosfataza i bilirubina) na początku terapii, co miesiąc w trakcie jej trwania oraz w razie potrzeby. W razie przekroczenia wartości AlAT lub AspAT o 5 razy powyżej górnej granicy normy należy zweryfikować schemat dawkowania oraz odstawić produkt SIRTURO i (lub) każdy hepatotoksyczny produkt leczniczy ze schematu. W trakcie leczenia produktem SIRTURO należy unikać stosowania innych hepatotoksycznych produktów leczniczych i alkoholu, szczególnie u pacjentów ze zmniejszoną rezerwą wątrobową.

#### *Interakcje*

Bedakilina jest metabolizowana przy udziale CYP3A4. Jednoczesne podawanie bedakiliny z produktami leczniczymi indukującymi CYP3A4 może skutkować zmniejszeniem stężeń osoczowych bedakiliny i działania terapeutycznego. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny i umiarkowanych lub silnych induktorów CYP3A4 stosowanych układowo.

Jednoczesne podawanie bedakiliny z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 może skutkować zwiększeniem ekspozycji na bedakilinę, co może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania bedakiliny i umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP3A4 stosowanych układowo przez okres dłuższy niż 14 kolejnych dni. W razie konieczności zastosowania skojarzenia, zaleca się częstsze monitorowanie EKG oraz kontrolowanie aktywności aminotransferaz.

### **Pretomanid**

jest przedstawicielem nitroimidazoli. W warunkach beztlenowych ulega aktywacji wewnątrz komórki prątki. Powoduje zahamowanie syntezy kwasów mykologicznych, powstawanie reaktywnych form azotu i uszkodzenie ściany komórkowej. Działa szczególnie skutecznie na prątki znajdujące się w środowisku ubogim w tlen.

#### *Dawkowanie*

Zalecana dawka to 200 mg (jedna tabletki) pretomanidu raz na dobę przez 26 tygodni. U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź na leczenie można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia.

#### *Działania niepożądane i ich monitorowanie*

Podczas stosowania schematu leczenia składającego się z pretomanidu, bedakiliny i linezolidu może wystąpić hepatotoksyczność. Wyniki badań laboratoryjnych (aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginowa [AspAT], fosfataza zasadowa i bilirubina) należy monitorować w momencie rozpoczęcia leczenia oraz co najmniej raz w tygodniu podczas pierwszego miesiąca leczenia, co drugi tydzień podczas 2. miesiąca, a następnie raz na miesiąc podczas leczenia.

Mielosupresja, kwasica mleczanowa, neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego są działaniami niepożądanymi związanymi z podawaniem w schemacie leczenia linezolidu.

Wydłużenie odstępu QT jest znanym działaniem niepożądanym bedakiliny.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pretomanidu w skojarzeniu z produktami leczniczymi innymi niż bedakilina i linezolid w ramach zalecanego schematu dawkowania. W związku z tym pretomanidu nie należy stosować w ramach żadnego innego schematu leczenia.

#### *Interakcje*

Pretomanid jest częściowo metabolizowany przez CYP3A4. W związku z tym ekspozycja na pretomanid może być mniejsza podczas jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A4. W badaniach interakcji dawek wielokrotnych pretomanidu z dawkami wielokrotnymi ryfampicyny lub efawirenu, AUC<sub>0-24h</sub> pretomanidu zmniejszyło się o odpowiednio 66% lub 35%. Należy unikać skojarzonego, regularnego stosowania pretomanidu z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 (np. efawirenz, etrawiryna, ryfamycyny, w tym ryfampicyna, ryfapentyna i ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina, zioło dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) ze względu na możliwość zmniejszenia działania terapeutycznego pretomanidu w wyniku zmniejszonej ekspozycji ogólnoustrojowej.

Pretomanid jest inhibitorem transportera OAT3 w warunkach in vitro, co może prowadzić do zwiększonego stężenia produktów leczniczych, które są substratami OAT3 i może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tych produktów leczniczych.

W razie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które są substratami OAT3 (np. metotreksat, benzylopenicylina, indometacyna, cyprofloksacyna) należy prowadzić obserwację w celu wykrycia działań niepożądanych produktów leczniczych będących substratami OAT3 oraz jeśli zajdzie taka potrzeba, rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych będących substratami OAT

### **Delamanid**

należy do tej samej grupy co pretomanid. Farmakologiczny mechanizm działania delamanidu, polega na hamowaniu syntezy elementów ściany komórkowej bakterii, kwasu metoksymikolowego i ketomikolowego. Zidentyfikowane metabolity delamanidu nie wykazują działania przeciwko mykobakteriom

#### *Dawkowanie*

Delamanid musi być zawsze podawany w ramach leczenia skojarzonego wielolekoopornej gruźlicy (MDR-TB). Leczenie skojarzone należy kontynuować po zakończeniu 24-tygodniowego okresu leczenia delamanidem, zgodnie z wytycznymi WHO. Zalecana dawka dla dorosłych to 100 mg dwa razy na dobę, przez 24 tygodnie. Młodzież i dzieci o masie ciała: od  $\geq 30$  kg do  $< 50$  kg: zalecana dawka wynosi 50 mg dwa razy na dobę przez 24 tygodnie,  $> 50$  kg: zalecana dawka wynosi 100 mg dwa razy na dobę przez 24 tygodnie. W przypadku masy ciała poniżej 30 kg Deltaby 25 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku u dzieci o masie ciała poniżej 10 kg. Okres trwania leczenia Łączny czas trwania leczenia delamanidem wynosi 24 tygodnie. Dane dotyczące dłuższego czasu trwania leczenia są bardzo ograniczone. Jeśli leczenie delamanidem zostanie uznane za konieczne po upływie 24 tygodni w celu uzyskania wyleczenia, można rozważyć dłuższy czas leczenia

#### *Działania niepożądane i ich monitorowanie*

U pacjentów leczonych delamanidem obserwowano wydłużenie odstępu QT. Wydłużenie to zwiększa się powoli w czasie pierwszych 6-10 tygodni leczenia, a następnie nie zmienia się. Wydłużenie odstępu QT jest bardzo mocno skorelowane z głównym metabolitem delamanidu DM-6705.

Zaleca się wykonanie elektrokardiogramu (EKG) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez cały cykl leczenia delamanidem. W razie zaobserwowania QTcF  $> 500$  ms przed podaniem pierwszej dawki delamanidu lub podczas leczenia delamanidem, nie należy rozpoczynać leczenia lub należy przerwać leczenie delamanidem. Jeżeli podczas leczenia delamanidem odstęp QTc przekroczy wartości 450 ms u mężczyzn i 470 ms u kobiet, u takich pacjentów należy częściej monitorować EKG. Zaleca się także oznaczenie stężenia elektrolitów (np. potasu) w surowicy przed rozpoczęciem leczenia i skorygowanie ewentualnych nieprawidłowości.

W badaniu klinicznym występowanie hipoalbuminemii zwiększało ryzyko wydłużenia odstępu QTc u pacjentów leczonych delamanidem. Delamanid jest przeciwwskazany u pacjentów ze stężeniem albumin  $< 2,8$  g/dl .U pacjentów rozpoczynających leczenie delamanidem przy stężeniu albumin w surowicy

### *Interakcje*

Jednoczesne stosowanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A4 (lopinawir/rytonawir) było związane z większą o 30% ekspozycją na metabolit DM-6705 wydłużający odstęp QTc. W związku z tym, jeżeli jednoczesne stosowanie delamanidu z jakimkolwiek silnym inhibitorem CYP3A4 zostanie uznane za niezbędne, zaleca się przez cały czas leczenia delamanidem bardzo częste monitorowanie zapisu EKG.

Leki przeciwko HIV W badaniach klinicznych interakcji delamanidu z innymi lekami, obejmujących zdrowych ochotników podawano delamanid (100 mg dwa razy na dobę) sam oraz z tenofowirem (300 mg na dobę), lub lopinawirem/rytonawirem (400/100 mg na dobę) przez 14 dni, i z efawirenzem (600 mg na dobę) przez 10 dni. Ekspozycja na delamanid nie zmieniła się (różnica < 25%) podczas podawania delamanidu z takimi 5 lekami przeciwko HIV, jak tenofowir i efawirenz, lecz była nieznacznie zwiększona podczas podawania delamanidu w skojarzeniu z produktami przeciwko HIV zawierającymi lopinawir/rytonawir. Wszystkie przypadki wydłużenia QTcF ponad 60 ms były związane z jednoczesnym stosowaniem fluorochinolonów. W związku z tym, jeżeli w celu uzyskania odpowiedniego schematu leczenia MDR-TB jednoczesne ich stosowanie jest uważane za niezbędne, zaleca się przez cały czas leczenia delamanidem bardzo częste monitorowanie zapisu EKG. Nie badano jednoczesnego podawania moksyflokscyny i delamanidu u pacjentów z MDR-TB. Nie zaleca się stosowania moksyflokscyny u pacjentów leczonych delamanidem.

### **Clofazymine**

Klofazymina to antybiotyk z grupy pochodnych fenazyny. Choć mechanizm działania tej substancji nie został do końca poznany, z przeprowadzonych badań wynika, iż może ona wpływać destabilizująco na ścianę komórkową bakterii, bakteryjny łańcuch oddechowy i transportery jonowe.

Substancja ta wykazuje działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i immunosupresyjne. Wskazania do jej stosowania to: leczenie trądu i lekoopornej gruźlicy.

#### *Dawkowanie*

Dorośli :100 mg doustnie raz na dobę , najlepiej przyjmować z posiłkiem, co poprawia wchłanianie i zmniejsza dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

Dzieci :Dawka zależy od masy ciała: 2 mg/kg mc./dobę maksymalnie 100 mg/dobę.

Klofazymina jest zwykle podawana przez **cały okres leczenia MDR-TB**, zgodnie z zastosowanym schematem (krótkim lub długim).

#### *Działania niepożądane i ich monitorowanie*

Bardzo często występuje zmiana zabarwienia skóry brunatne, czerwono-brązowe lub pomarańczowe oraz przebarwienie śluzówek, czasami przebarwienie łez, potu, moczu i płwociny. Suchość skóry :kseroza ,świąd ,rybia łuska (ichthyosis) ,pękanie skóry. Objawy ze strony przewodu pokarmowego:nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka.Lek może gromadzić się w postaci kryształów w węzłach chłonnych, śluzówce jelit, wątrobie powodując dolegliwości bólowe. Ciężkie powikłania przewodu pokarmowego: niedrożność jelit, krwawienia z przewodu pokarmowego są bardzo rzadkie.

Przed rozpoczęciem leczenia

Zaleca się wykonanie:EKG, oznaczenie stężenia potasu, magnezu i wapnia oraz ocenę stosowanych jednocześnie leków wydłużających QT

### *Interakcje*

Klofazymina może umiarkowanie lub silnie hamować CYP3A4/5. Może to zwiększać stężenie w surowicy i toksyczność leków, których metabolizm opiera się na tym enzymie, leków przeciwnowotworowych (np. abemacyklib, akalabrutynib) i midazolamu.

### **Linezolid**

syntetyczny lek przeciwbakteryjny, należący do klasy oksazolidynonów. Substancją czynną jest izomer (s)-linezolid. Mechanizm działania linezolidu polega na wiązaniu z wybranymi miejscami na rybosomie bakteryjnym (23S podjednostki 50S) i uniemożliwieniu powstania czynnego kompleksu inicjującego 70S, mającego kluczowe znaczenie w procesie translacji białek. W modelach *in vitro* linezolid wykazuje efekt poantybiotykowy (PAE) w stosunku do bakterii gatunku *Staphylococcus aureus*, który utrzymuje się ok. 2 h, w modelach zwierzęcych PAE linezolidu *in vitro* utrzymywał się odpowiednio 3,6 i 3,9 h dla bakterii gatunków *S. aureus* i *Streptococcus pneumoniae*. Dzięki mechanizmowi działania odmiennemu od innych grup antybiotyków, linezolid nie wykazuje oporności krzyżowej; badania *in vitro* ze szczepami wyizolowanymi z materiału klinicznego (w tym z gronkowcami opornymi na metycylinę, enterokokami opornymi na wankomycynę i paciorkowcami opornymi na penicylinę i erytromycynę) wskazują, że linezolid działa zwykle na drobnoustroje odporne na inne antybiotyki z jednej lub z kilku grup.

### *Dawkowanie*

600mg raz na dobę.

Badanie ZeNix wykazało, że zmniejszenie dawki z 1200 do 600 mg istotnie ogranicza toksyczność przy zachowaniu wysokiej skuteczności.

### *Działania niepożądane i ich monitorowanie*

Najgroźniejszym powikłaniem jest mielosupresja. U pacjentów otrzymujących linezolid w ramach skojarzonego schematu leczenia należy monitorować wyniki morfologii krwi co najmniej na początku leczenia, po dwóch tygodniach, a następnie co miesiąc. Wartości parametrów hematologicznych są zmienne podczas każdego oznaczania, a obniżone wartości należy oceniać w kontekście ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Można rozważyć zastosowanie się do poniższych wytycznych, jeśli zmniejszenie wartości parametrów krwi jest prawdopodobnie spowodowane przez linezolid. W poniższych sytuacjach można rozważyć przerwanie stosowania lub zmniejszenie dawki linezolidu.

Po zaobserwowaniu poprawy mielosupresji należy rozważyć ponowne włączenie linezolidu stosując początkową dawkę lub połowę początkowej dawki.

Neuropatia obwodowa i neuropatia nerwu wzrokowego jest zwykle odwracalna lub ustępuje po przerwaniu stosowania lub zmniejszeniu dawki. Wszystkich pacjentów otrzymujących skojarzony schemat pretomanidu, bedakiliny i linezolidu należy monitorować pod kątem objawów dotyczących wzroku. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy zaburzeń wzroku należy przerwać stosowanie linezolidu i niezwłocznie przeprowadzić badanie okulistyczne, aby ocenić czy występują objawy przedmiotowe neuropatii nerwu wzrokowego.

Kwasica mleczanowa jest znanym działaniem niepożądanym linezolidu. U pacjentów, u których występują nawracające nudności lub wymioty należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę medyczną, w tym ocenę stężenia wodorowęglanu i kwasu mlekowego, oraz rozważyć przerwanie stosowania linezolidu. Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych

kwasicy mleczanowej można ponownie rozpocząć leczenie linezolidem stosując mniejszą dawkę i prowadząc ściśle monitorowanie.

#### *Interakcje*

Linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO). Istnieją jedynie ograniczone dane pochodzące z badań nad interakcjami produktów leczniczych i bezpieczeństwem stosowania linezolidu u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą hamować monoaminooksydazę (MAO). Nie zaleca się wówczas stosowania linezolidu, chyba że możliwa jest ścisła obserwacja i kontrolowanie pacjenta.

U zdrowych ochotników badano interakcje między linezolidem, a deksztrometorfanem. Dekstretorfan (2 dawki 20 mg podane z przerwą 4 godzin) podawano jednocześnie z linezolidem lub bez niego. U pacjentów otrzymujących linezolid i deksztretorfan nie obserwowano objawów zespołu serotoninowego (tj. dezorientacji, majaczenia, niepokoju, drżenia, zaczerwienienia twarzy, zwiększonej potliwości, bardzo wysokiej gorączki).

#### **Lewofloksacyna i Moksifloksacyna**

Fluorochinolony to grupa syntetycznych związków o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego. Fluorochinolony działają bakteriobójczo przez hamowanie dwóch bakteryjnych topoizomeraz typu II. Wiążą się swoiście z kompleksem DNA-gyraza lub z topoizomerazą IV, co hamuje aktywność tych enzymów, niezbędnych w procesach replikacji, transkrypcji, naprawy i rekombinacji DNA. Prowadzi to do destabilizacji DNA, a w końcu do śmierci komórki bakteryjnej<sup>[3]</sup>. Wydaje się, że działanie na gyrazę DNA jest głównym mechanizmem w przypadku bakterii Gram-ujemnych. Dla Gram-dodatnich punktem uchwytu jest topoizomeraza IV, jednak jest to zależne od leku.

#### *Dawkowanie*

Lewofloksacyna 750-1000mg raz na dobę

Moksifloksacyna 400mg raz na dobę

#### *Działania niepożądane*

fluorochinolony są podobne dla całej grupy. Ich występowanie jest związane z dawką, czasem terapii, wiekiem pacjenta, innymi chorobami i przyjmowanymi lekami. Wszystkie fluorochinolony mogą wywoływać dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i biegunkę) oraz układu nerwowego (ból i zawroty głowy oraz zaburzenia snu). Zgłaszano też podniesiony poziom enzymów wątrobowych.

Po zastosowaniu fluorochinolony obserwowano zmiany w EKG w postaci wydłużenia odstępu QT. Ze względów bezpieczeństwa, stosowanie tej grupy leków jest przeciwwskazane u pacjentów z; wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT; zaburzeniami elektrolitowymi, zwłaszcza niewyrównaną hipokaliemią; klinicznie istotną bradykardią; klinicznie istotną niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory; lub objawami zaburzenia rytmu serca w wywiadzie. Nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami, które wydłużają odstęp QT. Jeśli w trakcie leczenia wystąpią zaburzenia rytmu serca, należy przerwać podawanie leku i wykonać EKG.

Ciężkie działanie niepożądane ze strony układu mięśniowo-szkieletowego występujące po fluorochinolony to zapalenie ścięgien, zerwanie ścięgien, bóle mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, obrzęk stawów i zaburzenia chodu.

Ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą wystąpić zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, majaczenie, nerwowość, pobudzenie, dezorientacja, bezsenność, depresja, zmęczenie, a także zaburzenia widzenia, słuchu, węchu lub smaku.

Stosowanie fluorochinolonów ogólnoustrojowo i w postaci wziewnej może zwiększać ryzyko wystąpienia tętniaka i rozwarstwienia aorty, szczególnie u osób starszych. Czynniki predysponujące to wcześniejsze występowanie tętniaka lub rozwarstwienia aorty, dodatni wywiad rodzinny, zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa typu naczyniowego, zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze i miażdżycy[3]

#### *Interakcje*

Sole żelaza, sole cynku, leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające magnez lub glin, zmniejszają wchłanianie fluorochinolonów. Zaleca się dwugodzinną przerwę.

Podczas jednoczesnego stosowania chinolonów z teofiliną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub innymi produktami leczniczymi obniżającymi próg drgawkowy, może dojść do znacznego obniżenia progu drgawkowego.

Kortykosteroidy U pacjentów stosujących kortykosteroidy wzrasta ryzyko wystąpienia zapalenia oraz zerwania ścięgien.

Antagoniści witaminy K Notowano wzrost wartości parametrów krzepnięcia krwi (PT/INR) i (lub) krwawienia, które może być niekiedy ciężkie, u pacjentów przyjmujących fluorochinolony jednocześnie z antagonistą witaminy K (np. warfaryną). Dlatego, u pacjentów leczonych antagonistami witaminy K, należy kontrolować parametry krzepnięcia krwi.

Fluorochinolony należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT (np. leki przeciwartmyczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, makrolidy, leki przeciwpsychotyczne).

W Charakterystykach Produktu Leczniczego fluorochinolonów i linezolidu nie ma wskazań do leczenia gruźlicy. Dawkowanie tych leków jest oparte wyłącznie na zaleceniach WHO.

#### 4. Podsumowanie

Jednym z najważniejszych problemów leczenia MDR-TB jest utrzymanie odpowiedniej adherencji pacjentów. Terapia jest długotrwała, kosztowna oraz obciążona licznymi działaniami niepożądanymi.

Do czynników wpływających na nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych należą:

- niski status socjoekonomiczny,
- uzależnienia,
- brak wsparcia społecznego,
- działania niepożądane leków,
- problemy psychiczne.

W celu poprawy skuteczności terapii stosuje się strategię DOTS (Directly Observed Treatment Short-course), polegającą na nadzorowanym przyjmowaniu leków. Pilotażowy program leczenia gruźlicy wielolekoopornej (MDR-TB) w warunkach ambulatoryjnych w Polsce rozpoczął się 1 października 2022 roku i jest obecnie wydłużony do 31 marca 2027r[4]

Farmaceuta kliniczny odgrywa coraz większą rolę w interdyscyplinarnym zespole zajmującym się leczeniem chorych na MDR-TB. Do jego zadań należy identyfikacja potencjalnych interakcji lekowych, monitorowanie bezpieczeństwa farmakoterapii, udział w optymalizacji leczenia. Znaczenie farmaceuty klinicznego jest szczególnie duże u pacjentów otrzymujących wielolekowe schematy terapeutyczne, u których ryzyko działań niepożądanych i interakcji farmakokinetycznych jest wysokie.

Celem pracy było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego diagnostyki oraz leczenia gruźlicy wielolekoopornej ze szczególnym uwzględnieniem nowoczesnych metod diagnostycznych, współczesnych schematów terapeutycznych opartych na nowych lekach przeciwpłatkowych oraz wyników najważniejszych badań klinicznych.

## 5. Bibliografia

1. Polskie Towarzystwo Chorób Płuc .  
Wytyczne postępowania klinicznego w diagnostyce gruźlicy w Polsce. Warszawa 2026
2. Global tuberculosis report 2025
3. URPL. (2019).  
Fluorochinolony i chinolony stosowane ogólnoustrojowo i w postaci wziewnej:  
ryzyko wystąpienia zaburzeń sprawności, długotrwałych i potencjalnie  
nieodwracalnych działań niepożądanych oraz ograniczenia w stosowaniu.
4. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 czerwca 2026 r.  
zmieniające rozporządzenie w sprawie programu pilotażowego leczenia gruźlicy  
wielolekoopornej w warunkach ambulatoryjnych
5. Gruźlica  
Autorzy: Maria Korzeniewska-Koseła, Iwona Grzelewska-Rzymowska, Katarzyna  
Kruczak, Zofia Zwolska, Ewa Augustynowicz-Kopeć ; 11 lipca 2025
6. Diagnostyka gruźlicy i mykobakterioz.  
Autorzy: Zofia Zwolska, Ewa Augustynowicz-Kopeć; 10 sierpnia 2020