

Aktuální farmakoterapie tuberkulózy

Jiří Wallenfels¹, Martina Vašáková², Ivan Solovič³

¹Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Nemocnice Na Bulovce, Praha

²Pneumologická klinika 1. LF UK a TN Praha

³NUTPCHaHCH Vyšné Hágy, Katolícka univerzita Ružomberok

Tuberkulóza představuje i v současnosti celosvětovou hrozbu jak počtem nakažených a nemocných, tak i počtem zemřelých. Problémem je narůstající výskyt rezistentních forem tuberkulózy, u kterých jsou výsledky léčby významně horší než u tuberkulózy se zachovanou citlivostí k antituberkulotikům. V léčbě rezistentní tuberkulózy se uplatňují nová antituberkulotika a antibiotika dosud využívaná spíše pro léčbu jiných infekcí. Hledají se nové, účinnější, kratší a lépe snášené léčebné režimy. V České republice je situace tuberkulózy relativně příznivá, namísto je diskuze o nutnosti hospitalizace všech pacientů s tuberkulózou.

Klíčová slova: tuberkulóza, epidemiologie, léčba, antituberkulotika, latentní infekce.

Current pharmacotherapy of tuberculosis

Tuberculosis still represents global threat, with respect both to the number of infected, ill and dead individuals. Increasing incidence of resistant forms of tuberculosis with significantly worse treatment outcomes compared with sensitive tuberculosis poses a concern. New antituberculars and antibiotics prescribed until now mainly for other infections are starting to be used for treatment of resistant tuberculosis. New, more effective, shorter and better tolerated treatment courses are investigated. The current epidemiologic situation in the Czech Republic is relatively favourable, it is appropriate to discuss about the obligation to hospitalize all patients with tuberculosis.

Key words: tuberculosis, epidemiology, treatment, antituberculars, latent infection.

Úvod

Tuberkulóza (TB) je celosvětově rozšířená infekční onemocnění způsobená bakteriemi komplexu *Mycobacterium tuberculosis*. TB může postihnout jakýkoliv orgán v těle, nejčastěji jsou postiženy plíce. TB se zpravidla přenáší vzdušnou cestou od osoby k osobě například při kašli, kýchání, mluvení apod. K nákaze je obvykle třeba delší doba kontaktu s nemocným, který vylučuje mykobakterie ve sputu ve velkém množství (u mikroskopicky pozitivního jedince kontakt po dobu 8 hodin, u pouze kultivačně pozitivního 40 hodin). Náhodný, příležitostný a krátkodobý kontakt s nemocným k nákaze zpravidla nevede. Z latentně infikovaných, kteří nejsou infekční pro okolí a o své infekci zpravidla nevědí, TB onemocní jen asi 10 %. Riziko vzplanutí infekce narůstá v případech oslabení

imunitního systému. Počet latentně infikovaných jedinců se globálně odhaduje na 1,7 miliardy lidí, tj. 23 % světové populace (údaje za rok 2014) (1).

Celosvětově onemocnělo TB v roce 2017 10,0 milionu lidí (incidence 133/100 000), podíl dospělých činil 90 %, z nich téměř 2/3 byli muži. 9 % TB nemocných bylo současně HIV pozitivní. 2/3 všech případů TB bylo hlášeno jen z 8 států světa (Indie, Čína, Indonésie, Filipíny, Pákistán, Nigérie, Bangladéš a Jižní Afrika). V Evropě TB postihuje v první řadě zranitelné populace, například migranty, bezdomovce, vězně, HIV pozitivní apod. Incidence TB globálně klesá, ročně o 2 %. Roční počet nových případů rifampicin rezistentní TB činí 558 000, z toho 82 % představuje multirezistentní TB (MDR-TB, rezistence minimálně k rifampicinu a isoniazidu). TB se řadí mezi 10 nej-

častějších příčin úmrtí, mezi infekčními nemocemi způsobenými jedním infekčním agens zaujímá 1. místo. Na TB v roce 2017 zemřelo 1,3 milionu lidí (mortalita 17/100 000). Mortalita TB globálně klesá, ročně o 3 %. Smrtnost TB je 16 % (2, 3).

Česká republika se řadí ke státům s nejnižším výskytem TB v Evropě. V roce 2017 zde bylo hlášeno 505 případů (incidence 4,8/100 000). Podíl TB nemocných narozených mimo ČR činil 31 %. MDR-TB byla hlášena u 8 nemocných. Na TB zemřelo 25 nemocných (4).

Nejběžnější diagnostickou metodou TB je přímá mikroskopie sputa. Zlatým diagnostickým standardem TB však zůstává kultivace i kvůli možnosti a nutnosti vyšetřit citlivost k antituberkulotikům. Rozšiřuje se použití rychlých molekulárních testů. Světová zdravotnická or-

ganizace doporučuje test GeneXpert MTB/RIF, který umožňuje současné vyšetření na původce tuberkulózy i rezistenci k rifampicinu. Výsledky poskytuje během 2 hodin (2).

Léčba tuberkulózy

Léčba TB všech lokalizací má společné základní cíle: vyléčit nemocného a zachovat kvalitu života a produktivitu, zabránit úmrtí na aktivní TB a předejít pozdním následkům, zabránit relapsu onemocnění, minimalizovat možnost přenosu TB na ostatní a zabránit vzniku získané lékové rezistence. Léčba TB je dlouhodobá, kombinovaná a kontrolovaná. Minimální účinná doba podávání antituberkulotik je šest měsíců. Kombinace léků se podává v jednorázové ranní dávce, a to pod kontrolou ošetřujícího personálu (DOTS – directly observed treatment, shortcourse) (5, 6).

Základními antituberkulotiky jsou isoniazid, rifampicin, ethambutol a pyrazinamid. Streptomycin se používá většinou pouze u rezistentní TB a při recidivách onemocnění, případně ještě u TB centrální nervové soustavy (7). Hlavní účinky antituberkulotik jsou: účinek baktericidní, tj. schopnost rychle usmrtit aktivně rostoucí mykobakterie (isoniazid, v menší míře též rifampicin a streptomycin), účinek sterilizační, tj. schopnost usmrtit semidormantní mykobakterie (rifampicin, pyrazinamid) a zábrana vzniku lékové rezistence (isoniazid a rifampicin, méně streptomycin, ethambutol a pyrazinamid) (5, 6).

Isoniazid (H)

Isoniazid (hydrazid kyseliny isonikotinové, H) působí selektivně a baktericidně na extracelulární a intracelulární aktivně rostoucí *Mycobacterium tuberculosis*, u neaktivních forem působí bakteriostaticky. Terapeutické dávky pro dospělé jsou 5 mg/kg tělesné hmotnosti/den s maximem 300 mg/den, pro děti 5–10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, s maximem 300 mg/den. Při profylaktickém užívání (léčba latentní tuberkulózní infekce) se podává dospělým 300 mg/den, dětem 5–10 mg/kg tělesné hmotnosti/den až do celkové dávky 300 mg. Pro prevenci neuropatie vznikající v důsledku deficitu vitamínu B6 (metabolický účinek nidrazidu) se současně podává 10 mg pyridoxinu denně, při neuritidě se tato dávka zvyšuje až na 50 mg denně. Z nežádoucích účinků nidrazidu je nejčastější poškození nervové soustavy a jaterních funkcí. Dalšími možnými nežádoucími

účinky jsou nauzea, zvracení, dyspepsie a kožní vyrážky. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků jsou závislé na velikosti podané dávky a jsou častější u nemocných v celkově špatném stavu (např. při podvýživě), s chorobami přeměny látek (např. u diabetes mellitus), při hyperthyreóze, selhávání ledvin apod. Vyšší incidence nežádoucích účinků bývá u „pomalých acetylátorů“ (www.sukl.cz, 6).

Rifampicin (R)

Rifampicin je ansamycinové antibiotikum, jedná se o polosyntetický derivát rifamicinu B vytvářený *Streptomyces mediterranei*. Rifampicin působí baktericidně tím, že blokuje aktivitu DNA-dependentní RNA polymerázy. Působí silně baktericidně na mykobakterie TB, na atypické mykobakterie a na mykobakterie lepry. Přípravek se podává nalačno, přibližně jednu hodinu před jídlem nebo nejdříve dvě hodiny po jídle, jedenkrát denně, zapíjí se sklenkou vody. Obvyklá dávka u dospělých je 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, osobám o tělesné hmotnosti nižší než 50 kg se podává 450 mg/den, osobám o tělesné hmotnosti vyšší než 50 kg se podává 600 mg/den. Obvyklá dávka u dětí je 10–20 mg/kg tělesné hmotnosti/den. U pacientů s jaterní nedostačností nemá denní dávka překročit 8 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Z nežádoucích účinků je nejzávažnější porucha krvetvorby, a to akutní hemolytická anémie, trombocytopenie s purpurou nebo bez ní a agranulocytóza. U malého procenta pacientů léčených rifampicinem se objevila eosinofilie, leukopenie a edém. Z gastrointestinálních příznaků se může vyskytnout nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha a průjem až pseudomembranózní kolitida. Rifampicin může způsobit hepatitidu, a proto je třeba sledovat jaterní testy. Kožní vyrážky jsou obvykle nezávažné. Rifampicin může způsobit červené zabarvení moči, sputa a slz. Měkké kontaktní čočky mohou být trvale zabarveny. Pacienta je nutné o tom předem informovat (www.sukl.cz, 6).

Ethambutol (E)

Ethambutol je syntetický antimykobakteriální přípravek. Jeho mechanismus účinku není zcela znám. Proniká do mykobakterií a zdá se, že potlačuje multiplikaci interferencí se syntézou RNA. Je specificky účinný proti rostoucím mikroorganismům rodu *Mycobacterium* jako *M. tuberculosis*, *M. bovis*, ale má malou sterilizační aktivitu. Je rovněž účinný

proti některým atypickým mykobakteriím včetně *M. kansasii*. Obvyklá denní dávka při léčbě plicní TB u dospělých je 15 mg/kg podaných v jediné dávce. Pacientům, kteří musejí být přeléčeni, se doporučuje podávat dávku 25 mg/kg denně po dobu dvou měsíců s následným snížením na obvyklých 15 mg/kg aplikovaných opět v jedné dávce každých 24 hodin. Ethambutol je kontraindikován u dětí mladších 13 let.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem léčby ethambutolem je retrobulbární neuritida se snížením zrakové ostrosti, zúžením zorného pole, centrálním nebo periferním skotomem a červenozelenou barvoslepostí. Postižení se může projevit na jednom či na obou očích. Stupeň očního poškození je závislý na velikosti dávky a na délce trvání léčby a může být spojen s deplecí zinku v oku. Tyto komplikace se mohou projevit několik měsíců po zahájení léčby. Před zahájením léčby a v jejím průběhu jsou proto nutné kontroly oftalmologem. Poruchy vidění se obvykle upraví přibližně z padesáti procent. Při léčbě tímto přípravkem může dojít i k hyperurikemii a ke zhoršení stávající dny. Z méně častých nežádoucích účinků se mohou vyskytnout leukopenie, zmatenost a halucinace, kovová pachuť, nauzea a zvracení a jaterní dysfunkce (www.sukl.cz, 6).

Pyrazinamid (Z)

Pyrazinamid má baktericidní účinek proti *Mycobacterium tuberculosis*. In vitro je účinný jen při kyselém pH, které se vyskytuje hlavně ve vnitřním kompartmentu makrofágů. Je účinný proti pomalu i rychle rostoucím bacilům a proti bacilům v intracelulárním prostředí. Při rezoluci zánětu a stoupajícím pH pyrazinamid ztrácí účinek, je tedy vhodný pro úvodní část léčby. Obvyklá denní dávka je u dospělých 15–30 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální denní dávka by neměla překročit 2 g. Obvyklá denní dávka u dětí je stejná. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je porucha jaterních funkcí, která nás často nutí léčbu přerušit a pak případně dávku pyrazinamidu snížit. Méně závažná je nauzea, myalgie, artralgie a kožní vyrážka. Pyrazinamid též může způsobit hyperurikemii mající za následek záchvat dny (www.sukl.cz, 6).

Streptomycin (S)

Streptomycin patří mezi aminoglykosidová antibiotika. Šlo o první antibiotikum, které bylo

možné použít pro léčbu TB. Izolováno bylo v roce 1943 Albertem Schatzem, k pacientům se poprvé dostal v roce 1947. V České republice je v současnosti dostupný pouze na mimořádný dovoz (firmám se často nevyplácí registrace málo používaných levných léků). Dnes se uplatňuje hlavně při léčbě recidiv TB. Je kontraindikován v graviditě (teratogenita preparátu – možné poškození sluchu plodu). Denní dávka streptomycinu pro dospělého je 1 g, při hmotnosti nižší než 50 kg pak 0,5 g. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří zejména ototoxicita (nezbytné je audiometrické vyšetření), nefrotoxicita a neurotoxicita (www.ema.eu, 6, 8).

Režimy léčby

Iniciální fáze léčby TB probíhá v našich podmínkách obvykle za hospitalizace (legislativně zakotvená povinnost hospitalizace u tuberkulózy v České republice je v současnosti diskutována) a trvá minimálně dva měsíce (9). Podává se čtyřkombinace antituberkulotik za účelem debacilizace. Další léčba (pokračovací fáze) trvá obvykle čtyři měsíce a podává se dvojkombinace antituberkulotik, většinou ambulantně.

Během prvních dvou měsíců antituberkulózní léčby ukazují viabilní mykobakterie ze sputa typicky dvojfázovou křivku usmrcení, což znamená, že mykobakteriální populace má přinejmenším dvě subpopulace s odlišnými biologickými vlastnostmi. Jedna subpopulace je usmrcena rychle a druhá, která je složena z převážně pomalu se dělících či nedělících se mykobakterií, reaguje pomaleji. Z těchto důvodů je výhodná kombinovaná léčba, protože některá antituberkulotika zabíjejí preferenčně rychle se dělící bacily (baktericidní) a některá usmrcují perzistující, nereplikující se mykobakterie (sterilizující).

Nicméně u některých pacientů nemá ani dlouhodobá kombinovaná léčba dostatečný účinek, neboť část mykobakterií je uschována v kompartmentech jako granulomy, abscesy či kavity, jež jsou pro antituberkulotika velmi obtížně dostupné. Dá se říci, čím déle onemocnění probíhá bez léčby, tím více je takto sequestrovaných a spících mykobakterií, jež pak jsou příčinou recidiv TB. Účinnost některých antituberkulotik (isoniazid, rifampicin a pyrazinamid) se snižuje, pokud jsou podávána spolu s potravou, což jednoznačně opodstatňuje podávání antituberkulotik v jedné ranní dávce nalačno (5, 6).

Režimy léčby závisejí na tom, zda se jedná o nové onemocnění, o recidivu TB, nebo

Tab. 1. Léky doporučené pro léčbu MDR-TB (upraveno podle 12)

Skupina	Lék	Zkratka
Skupina A: Pokud možno, mají být použity všechny tři	Levofloxacin <i>nebo</i> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquilin	Bdq
	Linezolid	Lzd
	Clofazimin	Cfz
Skupina B: Pokud možno, přidat oba léky	Cycloserin <i>nebo</i> Terizidon	Cs <i>nebo</i> Trd
Skupina C: Použít na doplnění léčebného režimu v případě, pokud nelze použít léky ze skupiny A a B	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamid	Z
	Imipenem-cilastatin <i>nebo</i> Meropenem	lpm-Cln Mpm
	Amikacin (<i>nebo</i> Streptomycin)	Am (S)
	Ethionamid <i>nebo</i> Prothionamid	Eto Pto
	p-aminosalicylová kyselina	PAS

o onemocnění rezistentními kmeny mykobakterií. Novým pacientem je nemocný, který nebyl v minulosti léčen antituberkulotiky nebo který užíval antituberkulózní léčbu po dobu kratší než jeden měsíc bez ohledu na to, zda nález byl či nebyl bakteriologicky ověřen. Standardizovaný režim pro nové pacienty s TB spočívá v 2měsíčním denním podávání čtyřkombinace HRZE v iniciální fázi následované 4měsíčním denním podáváním dvojkombinace HR ve fázi pokračovací (5–7, 10).

Rezistence na isoniazid

U nemocných s rezistencí na isoniazid je léčebný výsledek horší než u nemocných se zachovanou citlivostí na isoniazid i v případě, že jim je po šest měsíců podáván rifampicin. Globálně dosahuje výskyt rezistence na isoniazid u nových pacientů 7,1 % (bez MDR-TB) a stejně velký podíl nových případů TB v mnoha oblastech světa provází špatného léčebného výsledku z důvodu primární rezistence na isoniazid. Nový doporučený režim pro nemocné s rezistencí na isoniazid a zachovalou citlivostí k rifampicinu je denní podávání rifampicinu, ethambutolu, pyrazinamidu a levofloxacinu po dobu 6 měsíců. Před zahájením léčby se doporučuje vyšetřit citlivost k fluorochinolonům (2, 11).

Dříve léčení pacienti

Komplikovanější je situace v případě pacientů, kteří byli antituberkulotiky léčeni již dříve. Předchozí antituberkulózní léčba je silnou determinantou lékové rezistence a nemocní s předchozí léčbou tvoří významný podíl všech

globálně hlášených případů rezistence na antituberkulotika. Ze všech forem lékové rezistence je nejdůležitější identifikovat MDR-TB, protože léčba těchto nemocných základními antituberkulotiky není prakticky vůbec účinná, a navíc se dále násobí rezistence. Rychlá identifikace MDR-TB (molekulární testy na bázi PCRGeneXpert MTB/RIF) a zahájení léčby dle doporučení Světové zdravotnické organizace léky převážně druhé linie poskytuje lepší šanci na vyléčení a zabraňuje dalšímu šíření rezistence. Celosvětově je u dříve léčených prokázána MDR/RR-TB v 18 %, což je pětikrát více než u nových případů. V případě již léčeného pacienta se nově léčebný režim stanovuje na základě výsledků vyšetření citlivosti k antituberkulotikům, nemá se již používat režim standardizovaný s pětikombinací antituberkulotik se zahrnutím streptomycinu v iniciální fázi (2, 10). Při již prokázané MDR-TB pak volíme speciální režimy léčby bez isoniazidu a rifampicinu. Světová zdravotnická organizace v posledních letech opakovaně přeskupila léky k léčbě MDR-TB, nově doporučené režimy jsou již plně perorální, tj. bez použití aminoglykosidů (viz tabulka 1). Jednou z možností je podávání pětikombinace moxifloxacinu, bedaquilinu, linezolidu, cykloserinu a klofaziminu po dobu 6 měsíců následované podáváním trojkombinace moxifloxacinu, cykloserinu a klofaziminu po dobu 14 měsíců. Již se nedoporučuje podávání kanamycinu a kapreomycinu. V některých případech je nutná kromě medikamentózní léčby i léčba chirurgická vedoucí k odstranění perzistující kavery, a to zvláště v případě, jde-li o extenzivně nebo totálně rezistentní mykobakterie (6, 12, 13).

Léčba mimoplicní tuberkulózy

Mimoplicní TB tvoří asi 15 % všech hlášených případů TB. Pro léčbu mimoplicní TB se používají stejné režimy jako pro plicní TB. U tuberkulózní meningitidy se doporučuje adjuvantní podávání kortikoidů (10).

Chirurgická léčba hraje v terapii mimoplicní TB jen malou roli a je používána při řešení pozdních komplikací nemoci, jako je hydrocefalus, obstrukce močových cest, konstriktivní perikarditida a neurologické postižení u Pottovy choroby (spinální TB) (6).

Nová antituberkulotika

Průlomovým krokem v léčbě TB byl po dlouhých čtyřiceti letech objev a registrace nových antituberkulotik – bedaquilinu (přípravek schválen FDA v roce 2012) a delamanidu (přípravek schválen EMA v roce 2013). Bedaquilin i delamanid by měly být účinné jak u citlivých, tak i u multirezistentních a zřejmě omezeně u extenzivně rezistentních kmenů mykobakterií (7). Nevýhodou je vysoká cena těchto preparátů. Do konce roku 2017 hlásí použití bedaquilinu 68 a delamanidu 42 států a teritorií (2). Bedaquilin již byl použit v léčbě MDR-TB i v České republice.

Bedaquilin

Bedaquilin je diarylchinolonové antimykobakteriální agens. Je indikován u nemocných s MDR-TB starších 18 let, podává se vždy v kombinaci alespoň se čtyřmi dalšími antimikrobiálními přípravky určenými pro léčbu MDR-TB. Doporučená dávka bedaquilinu pro léčbu nemocných trpících MDR-TB je 400 mg denně p. o. po dobu dvou týdnů a pak 200 mg p. o. 3x týdně do 24. týdne. Bedaquilin prodlužuje QT interval, z tohoto důvodu musí být proveden elektrokardiogram před zahájením léčby, a pak ve 2., 12. a 24. týdnu léčby. Také musejí

být monitorovány plazmatické koncentrace draslíku, sodíku a hořčíku a jejich hodnoty případně normalizovány. Vzhledem k tomu, že bedaquilin je metabolizován prostřednictvím izoformy CYP3A4, je nevýhodné jej kombinovat v léčbě s rifampicinem, s rifabutinem nebo s rifapentinem, silnými induktory tohoto enzymu. Vzhledem k tomu, že bedaquilin je určen výhradně k léčbě MDR-TB, je současné podání s těmito léčivky krajně nepravděpodobné. Společné podání s inhibitory CYP3A4 zvyšuje systémovou expozici bedaquilinu, a tudíž i nežádoucí účinky, a proto by současné podávání s těmito léčivky nemělo trvat déle než 14 dní (www.ema.eu, 6).

Delamanid

Delamanid je stejně jako bedaquilin určen pro kombinovanou léčbu MDR-TB u dospělých pacientů, kde není možné jinak sestavit účinnou léčebnou kombinaci z důvodu rozsahu rezistence nebo tolerance léků. Doba podávání léku je 24 týdnů a při léčbě by měla být dodržena pravidla přímo kontrolované léčby. Doporučená denní dávka pro dospělého je 100 mg 2x denně perorálně.

Během léčby byla popsána rezistence na delamanid, zvláště v případě, kdy v kombinaci bylo málo léčiv se zachovanou citlivostí MDR-TB kmene mykobakterií. Malou účinnost prokázal delamanid v léčbě extenzivně rezistentních kmenů. Delamanid také prodlužuje interval QT, a to pomalu progresivně v prvních 6–10 týdnech léčby, proto je zde potřeba monitorace elektrokardiogramu jako při podávání bedaquilinu (www.ema.eu, 6).

Léčba latentní tuberkulózní infekce

U pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku rozvoje TB, je indikován screening la-

tentní tuberkulózní infekce. Jedná se o nemocné, kteří by měli podstoupit léčbu, při níž dochází k významnému oslabení imunity proti mykobakteriím. Jde především o léčbu zaměřenou proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa. Podstupují ji pacienti s některými revmatickými onemocněními a s idiopatickými střevními záněty. Ukazuje se však, že rovněž kandidáti na transplantaci kostní dřeně i solidních orgánů či lidé v chronickém dialyzačním léčení jsou ve významném riziku rozvoje TB. V ČR existují doporučení České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) pro screening, diagnostiku a léčbu latentní tuberkulózní infekce u pacientů před biologickou léčbou i před transplantací solidních orgánů a krvetvorných buněk a doporučení Sekce pro tuberkulózu při ČPFS pro diagnostiku a léčbu latentní tuberkulózní infekce u nemocných v chronickém dialyzačním léčení (6, 14–16).

Výsledky léčby

Poslední globální data (kohorta 2016, hodnocení léčby TB se provádí 1 rok po jejím zahájení) ukazují dosažení léčebného úspěchu u 82 % TB nemocných a u 55 % MDR/RR-TB nemocných (kohorta 2015, hodnocení léčby MDR/RR-TB se provádí 2 roky po jejím zahájení) (2). V České republice jsme léčebného úspěchu u kohorty 2016 dosáhli u 67 % TB nemocných, 17 % nemocných zemřelo na TB nebo z jiných příčin a ve zbylých 16 % šlo buď o pokračování léčby, přerušení léčby, selhání léčby, přestěhování nemocného či údaje nebyly k dispozici (4). Překážkou dosažení lepších léčebných výsledků je v České republice především značný podíl TB nemocných ve vyšších věkových kategoriích. Tito nemocní neztídká trpí závažnými komorbiditami, které neumožní dosáhnout vyléčení TB i přes její řádnou léčbu.

LITERATURA

1. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* 2016; 13(10): e1002152.
2. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018–2016 data.
4. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2018.
5. ÚZIS ČR. Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2017. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/tuberkuloza-respiracni-nemoci>,
6. Zatloukal P, Kos S, Vašáková M. Tuberkulóza dospělých, Standard léčebného plánu, aktualizace 2016. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.
7. Vašáková M, Hricíková I, Kopecká E. Současný přístup k diagnostice a léčbě tuberkulózy. *Remedia* 2016; 26: 236–241.
8. Hricíková I, Žáčková P, Vašáková M. Tuberkulóza. In: Vašáková, M.A. kol. *Moderní farmakoterapie v pneumologii*. Praha: Maxdorf, 1. vyd., 2013: 197–209.
9. Kingston W. Streptomycin, Schatz v. Waksman, and the balance of credit for discovery. *J Hist Med Allied Sci.* 2004; 59(3): 441–462.
10. ČPFS. Lidí s tuberkulózou mírně ubylo. Tisková zpráva. Praha 2018. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/stranka/1028/tiskove-zpravy/>
11. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.
12. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.
13. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB).
14. Stop TB Partnership. WHO's Rapid Communication on Treatment of Multidrug- and Rifampicin-Resistant Tuberculosis. Stop TB Partnership's Statement On Implications for TB Programmes. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: http://www.stoptb.org/news/stories/2018/ns18_061.asp.
15. Homolka J. Doporučení pro biologickou léčbu preparáty blokujícími účinek TNF alfa, aktualizace 2016. [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.
16. Polcová V, Vašáková M, Valentová-Bartáková L. Tuberkulóza a LTBI u pacientů před a po transplantaci solidních orgánů či hematopoetických kmenových buněk. (Doporučený postup diagnostiky a léčby). [online]. [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.
17. Homolka J a členové Sekce pro TB při ČPFS. Doporučení Sekce pro tuberkulózu při ČPFS pro diagnostiku a léčbu latentní TB infekce u nemocných v chronickém dialyzačním léčení. *Stud. Pneumol. Phthiseol.* 2018; 78(1): 10–11.