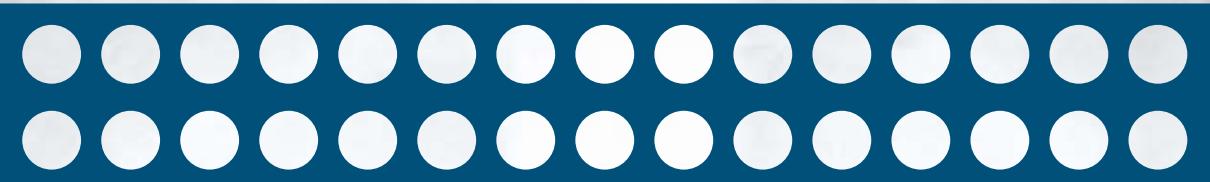


Partneri u zdravlju

**Vodič za**

# **Postupanje kod multirezistentne tuberkuloze**

Međunarodno izdanje



Partneri u zdravlju

Program infektivnih bolesti i društvenih promjena, Harvard Medicinski fakultet

Odjel za socijalnu medicinu i zdravstvenu nejednakost Odsjeka za medicinu u Brigham and Women's Hospital



## KLAZULA O ODRICANJU OD ODGOVORNOSTI

Ova publikacija ima namjeru da bude resurs ljekarima i ostalim zdravstvenim radnicima, koji obezbjeđuju njegu i liječenje pacijenata u uvjetima nedovoljnih resursa. Uloženi su značajni napor i materijal koji je ovdje prezentiran bio tačan, pouzdan i u skladu sa postojećim standardima, *zaključno sa datumom publikacije*. Međutim, s obzirom da nova istraživanja i iskustva proširuju naše znanje, mijenjuju se i preporuke u vezi sa njegovim i liječenjem. Upotreba ove publikacije obezbjeđuje se na osnovu podataka kakvi trenutno postoje, bez garantija bilo kakve vrste i niti jedan pojedinac niti strana dolje navedeni ne zastupaju ili garantiraju da su informacije sadržane u ovom vodiču kompletne ili tačne ili bez grešaka. Samim tim, odgovornost je svakog ljekara ili zdravstvenog radnika da sam procijeni i odredi odgovarajuću njegu ili metode liječenja pacijenta.

Do maksimalno dozvoljene mjere u okviru važećih zakona, odgovornost ne leži ni na jednoj strani angažiranoj u proizvodnji ili objavljinju ove publikacije, uključujući bez ograničenja svakog od saradnika i autora: Partnere u zdravstvu, Program za infektivne bolesti i socijalnu promjenu, Medicinski fakultet na Harvardu, Odjel za HIV Medicinskog fakulteta na Harvardu, Odjel za socijalnu medicinu i zdravstvene nejednakosti, Brigham i bolnicu za žene, kao i svakog od saradnika, odjele, direktore, službenike, povjerenike, agente i zaposlenike (koji se u dalnjem tekstu kolektivno nazivaju - izdavači i saradnici). Izdavači i saradnici ovim skidaju sa sebe svu odgovornost za greške, izostavljanja i bilo koju povredu i/ili štetu (stvarnu ili navodnu) načinjenu osobama ili imovinu, kao rezultat bilo kakve stvarne ili navodne odgovornosti za proizvod, klevetničku izjavu, ili kršenje prava intelektualne svojine ili privatnosti, bez obzira da li je to rezultat nemara ili nečega drugog, uključujući bez ograničenja, a bez bilo kakvog oslanjanja na upotrebu ili stavljanje u funkciju bilo koje ideje, instrukcije, procedure, proizvoda ili metode sadržane u materijalu obuhvaćenom u ovoj publikaciji.

Reference na određene lijekove ili proizvode unutar ove publikacije ne čine da izdavači i saradnici odobravaju njihovo izdavanje. Potrebe pacijenta mogu biti različite od slučaja do slučaja, te bi ljekari i ostali zdravstveni radnici trebali konsultirati svoje standardne resurse prije propisivanja određenih lijekova ili proizvoda svojim pacijentima.

Klaузula o odricanju odgovornosti i upotreba ove publikacije jesu i bit će vođeni i tumačeni u skladu sa internim zakonima Zajednice Masačusetsa, bez uzimanja u obzir pravila koja se tiču sukobljavanja zakona. U slučaju bilo kakvog sukobljavanja zakona sa inostranim zakonima, pravilima i propisima i onima Sjedinjenih Američkih Država, prevladat će zakoni, pravila i propisi Sjedinjenih Američkih Država.

Ako ste izabrali da koristite ovu publikaciju, onda ste prihvatali i saglasni ste sa uvjetima vezanim za klaузulu o odricanju odgovornosti.

Objavljeno u Sjedinjenim Američkim Državama od strane Partnera u zdravstvu.

Kao predmet prava Partnera u zdravstvu, ova publikacija se može slobodno pregledati, poslužiti za uzimanje apstrakata, reproducirati i prevoditi, pod uvjetom da su sva autorska prava, zaštitni znak i druge sopstvene objave uključene u takvu upotrebu.

Bez obzira na gore navedeno, niti jedan dio ove publikacije ne može biti prodan ili iskorišten na drugi način ili distribuiran u vezi sa bilo kakvom komercijalnom svrhom.

PIH i Partneri u zdravstvu su zaštitni znakovi Partnera u zdravstvu, a PIH logo je znak službe Partnera u zdravstvu koji je registriran u Sjedinjenim Američkim Državama. Svi drugi zaštitni znaci, znaci službe, tržišna imena i logo znaci koji se pojavljuju u ovoj publikaciji, uključujući i brendove lijekova i imena, imovina su sopstvenih vlasnika.

Copyright 2003 – 2004 © Partners In Health

Sva prava zadržana u skladu sa Međunarodnom i panameričkom konvencijom o autorskim pravima.

**Partneri u zdravlju - Vodič za**

# **POSTUPANJE KOD MULTIREZISTENTNE TUBERKULOZE**

**Međunarodno izdanje**

**Partneri u zdravlju**

**Program infektivnih bolesti i društvenih promjena,  
Harvard Medicinski fakultet**

**Odjel za socijalnu medicinu i zdravstvenu nejednakost  
Odsjeka za medicinu u Brigham and Women's Hospital**

Prevod i štampanje ove publikacije podržava Razvojni program Ujedinjenih nacija (UNDP) Bosne i Hercegovine u saradnji sa Ministarstvom civilnih poslova BiH, Federalnim ministarstvom zdravstva, Ministarstvom zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, i Odjelom-Odjeljenjem za zdravstvo i ostale usluge Brčko Distrikta Bosne i Hercegovine, te nevladnim organizacijama u okviru projekta „Dalje jačanje DOTS strategije u BiH“ koji finansira Globalni fond za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije (GFATM).

*Glavni urednik:*

Dr. Michael L. Rich, magistar javnog zdravstva

*Odbor za pisanje:*

Joia Mukherjee	Ekaterina Goncharova
Adrienne Socci	Rocio Hurtado
Julio Acha	Keith Joseph
Felix Alcántara	Salmaan Keshavjee
Donna Barry	Jim Kim
Jaime Bayona	Carole Mitnick
Mercedes Becerra	Alexander Pasechnikov
Paul Farmer	Kwonjune Seung
Jennifer Furin	Sonya Shin
Irina Gelmanova	Askar Yedilbayev

*Izdavači originalnog izdanja:*

Partners In Health

Program in Infectious Disease and Social Change  
Department of Social Medicine, Harvard Medical School

Division of Social Medicine and Health Inequalities  
Brigham and Women's Hospital

© Partners In Health, 2003

Originalno izdanje štampano u Sjedinjenim Američkim Državama

ISBN broj: 0-97442222-0-7

Međunarodno izdanje

Dizajn knjige uradili Annie Smidt, Clove Orange Design

*Publikacija originalnog izdanja vodiča je djelimično osigurana grantom fondacije Bill & Melinda Gates Foundation.*

*Ovaj priručnik je posvećen zajednici  
zdravstvenih radnika, čiji neumorni napor  
čine da naša misija postane stvarnost i  
našim pacijentima koji nas inspiriraju da  
radimo bolje.*



## Zahvalnost

Izražavamo zahvalnost navedenim pojedincima, koji su radili zajedno sa nama i koji su dali značajan doprinos evoluciji i konačnom razvoju ove knjige: Evgeny Andreev, Sasha Appleton, Alexander Barnashov, César Bonilla, Roberto Canales, Katiuska Chalco, Doris La Chira, Ophelia Dahl, Hamish Fraser, Vera Golubchikova, Dalia Guerra, Raj Gupta, Anne Hyson, Darius Jazayeri, Carolyn Keiper, Kathryn Kempton, Serena Koenig, Fernet Léandre, Peter Lee, Karim Llaro, Carlos Martinez, Lorena Mestanza, Sergei Mishustin, Carole Mitnick, Maribel Muñoz, Edward Nardell, Eda Palacios, Gennady Peremitin, Oksana Ponomarenko, Marta Rios, Richard Rodríguez, Cynthia Rose, Carlos Saavedra, Epifanio Sánchez, Rocío Sapag, Jennifer Singler, Alex Slutsky, Lana Slutsky, Mary Kay Smith Fawzi, Marcia Stowell, Aivar Strelis, Annika Sweetland, Eduardo Ticona, Ralph Timperi, Tamara Tonkel, Juan Manuel Ureta, Chris Vanderwarker, Galina Yanova, i Paul Zintl.

Ova knjiga je rezultat zajedničkog rada mnogih institucija uključujući: Partnera u zdravstvu, Odjel za socijalnu medicinu i zdravstvenu nejednakost, Brigham i bolnicu za žene, Program za infektivne bolesti i socijalnu promjenu, Medicinski fakultet na Harvardu, Laboratorijski institut države Masačusets, Državni program za tuberkulozu Perua, Službu za tuberkulozu, Tomsk Oblast, i Odjel za korekcije, Tomsk, Rusija. Zahvalni smo za dobijenu donaciju od strane Lilly Pharmaceuticals u cilju podrške medicinskom obrazovanju radnika zdravstvene zaštite MDR TB. Posebno smo zahvalni Fondaciji Bill & Melinda Gates, Open Society Institute, i T.J. White Family Foundation, za njihove donacije u cilju podrške DOTS-Plus projekata.



## Napomena

Ovaj vodič je namijenjen da bude resurs ljekarima i ostalim zdravstvenim radnicima, koji pružaju njegu i liječenje pacijentima oboljelim od multirezistentne tuberkuloze (MDR TB) u okviru DOTS-Plus projekata. Uloženi su svi mogući naporci kako bi se obezbijedilo da materijal koji je ovdje prezentiran bude tačan, pouzdan i u skladu sa postojećim standardima. Međutim, s obzirom da nova istraživanja i iskustva proširuju naša znanja, tako se mijenjaju i preporuke za njegu i liječenje. Tako da je, samim tim, odgovornost svakog ljekara ili ostalih zdravstvenih radnika da procijene i odrede odgovarajuću njegu ili metode liječenja pacijenta.

Niti jedna strana angažirana u proizvodnji ove knjige: Partneri u zdravstvu, Program za infektivne bolesti i socijalnu promjenu, Medicinski fakultet na Harvardu, Odjel za AIDS Medicinskog fakulteta na Harvardu, Odjel za socijalnu medicinu i zdravstvene nejednakosti, Brigham i bolnica za žene, saradnici ili ostalo osoblje, neće biti odgovorna za greške, izostavljanja ili netačnosti u informacijama ili za bilo kakvu navodnu štetu korisnicima ove knjige; niti će te strane biti odgovorne za brisanja ili netačnosti u informacijama ili za zahtjeve ili povrede koje mogu rezultirati po osnovu brisanja ili netačnosti.

Navođenje određenih lijekova ili proizvoda u ovom vodiču ne čini da bilo koja gore pomenuta strana odobrava njihovo izdavanje. U vezi sa određenim lijekovima ili proizvodima, savjet ljekarima je da konsultiraju svoje standardne resurse prije propisivanja lijeka svojim pacijentima.

Upotreba ovog vodiča je obezbijeđena na osnovu podataka kakvi danas postoje, bez garancije bilo kakve vrste, i niti jedna od gore navedenih strana ne predstavlja ili garantira da su informacije koje su ovdje navedene kompletne ili tačne ili bez grešaka. Ako ste izabrali da koristite ovu publikaciju, prihvatili ste i saglasni ste sa uvjetima ovog skidanja odgovornosti.



## Sadržaj

<b>Predgovor . . . . .</b>	<b>17</b>
<b>Skraćenice . . . . .</b>	<b>19</b>
<b>Uvod . . . . .</b>	<b>23</b>
<b>1: Dijagnoza multirezistentne tuberkuloze . . . . .</b>	<b>25</b>
1.1. Odabir pacijenata za testiranje osjetljivosti na lijekove. . . . .	25
1.2. Laboratorijska potvrda MDR TB . . . . .	25
<b>2: Liječenje MDR TB . . . . .</b>	<b>27</b>
2.1. Principi korišteni u liječenju MDR TB . . . . .	27
2.2. Empirijski režimi liječenja . . . . .	29
2.3. Standardizirani režimi za MDR TB. . . . .	30
2.4. Definitivni režimi . . . . .	31
2.5. Djelimična i srednja osjetljivost. . . . .	35
2.6. Kratak pregled unakrsne rezistencije . . . . .	35
2.7. Završetak davanja injekcija . . . . .	37
2.8. Rekuretna / postojana pozitivna kultura nakon četiri mjeseca liječenja . . . . .	37
2.9. Završetak terapije . . . . .	38
2.10. Praćenje nakon završene terapije . . . . .	38
<b>3: Evaluacija i praćenje pacijenata na liječenju . . . . .</b>	<b>39</b>
3.1. Početna evaluacija . . . . .	39
3.2. Praćenje liječenja . . . . .	41
3.3. Neredovan i neposlušan pacijent. . . . .	41
3.4. Napuštanje ili prekid tretmana . . . . .	43
3.5. Ponovni početak liječenja . . . . .	43

<b>4:</b>	<b>Pomoćna/adjuvantna terapija i strategija . . . . .</b>	<b>45</b>
4.1.	Kortikosteroidi . . . . .	45
4.2.	Operacija . . . . .	45
<b>5:</b>	<b>Posebne situacije u liječenju MDR TB . . . . .</b>	<b>49</b>
5.1.	MDR TB i pedijatrija . . . . .	49
5.2.	MDR i trudnoća . . . . .	50
5.3.	MDR TB i dijabetes . . . . .	54
5.4.	MDR TB i renalna insuficijencija . . . . .	55
5.5.	MDR TB i infekcije centralnog nervnog sistema . . . . .	58
5.6.	Psihijatrijski pacijent i zavisnost od supstanci . . . . .	58
<b>6:</b>	<b>Pristup kod neuspješnog liječenja . . . . .</b>	<b>61</b>
6.1.	Definicija neuspješnog liječenja . . . . .	61
6.2.	Prekid terapije . . . . .	62
6.3.	Podrška u slučaju neuspješnog liječenja . . . . .	62
<b>7:</b>	<b>Pristup kod neželjenih efekata na antituberkulozna sredstva .</b>	<b>65</b>
7.1.	Anafilaksa i alergijska reakcija . . . . .	70
7.2.	Depresija . . . . .	71
7.3.	Elektrolitičke abnormalnosti . . . . .	72
7.4.	Gastrointestinalna intolerancija . . . . .	78
7.5.	Glavobolje . . . . .	79
7.6.	Hepatitis . . . . .	79
7.7.	Hipotireoidizam . . . . .	80
7.8.	Muskuloskeletalni efekti . . . . .	80
7.9.	Nefrotoksičnost . . . . .	80
7.10.	Ototoksičnost . . . . .	81
7.11.	Periferna neuropatija . . . . .	81
7.12.	Psihozna . . . . .	82
7.13.	Konvulzije . . . . .	83

<b>8:</b>	<b>Mikobakteriološka laboratorijska analiza i podrška . . . . .</b>	<b>85</b>
<b>9:</b>	<b>MDR TB kontakti i liječenje latentne infekcije . . . . .</b>	<b>87</b>
9.1.	Kontakti odraslih . . . . .	87
9.2.	Pedijatrijski kontakti . . . . .	87
<b>10:</b>	<b>MDRTB i HIV/AIDS koinfekcija . . . . .</b>	<b>89</b>
10.1.	Povezanost MDR TB i HIV/AIDS-a . . . . .	90
10.2.	Početna evaluacija TB/HIV pacijenata . . . . .	90
10.3.	Prevencija oportunističkih infekcija . . . . .	91
10.4.	Antiretroviralna terapija za pacijente sa koinfekcijom TB/HIV – sveukupni utjecaj . . . . .	93
10.5.	Potencijalne interakcije lijekova u liječenju HIV/TB: . . . . .	94
10.6.	Potencijalna toksičnost lijekova u liječenju HIV/TB . . . . .	95
10.7.	Liječenje HIV-a . . . . .	95
10.8.	Praćenje TB i HIV terapije koinficiranih pacijenata . . . . .	96
10.9.	Kratak pregled smjernica za liječenje pacijenata sa TB/ HIV infekcijama . . . . .	97
<b>Reference</b> . . . . .		<b>99</b>
<b>Dodaci</b> . . . . .		<b>99</b>
<b>1.</b>	<b>Opis i nuspojave prilikom uzimanja antituberkuloznih lijekova . . . . .</b>	<b>109</b>
<b>2.</b>	<b>Režimi liječenja monorezistentne i polirezistentne tuberkuoze . . . . .</b>	<b>113</b>
<b>3.</b>	<b>Metode testiranja osjetljivosti . . . . .</b>	<b>117</b>
<b>4.</b>	<b>Protokol pristupa DOTS-Plus: . . . . .</b>	<b>119</b>
Protokol 1:	Protokol o nadzoru ishrane . . . . .	121
Protokol 2:	Pristup kod pozitivnog razmaza ili kulture nakon četiri ili više mjeseci liječenja . . . . .	122

Protokol 3: Pristup kod depresije . . . . .	123
Protokol 4: Pristup kod dijareje . . . . .	124
Protokol 5: Gastritis . . . . .	125
Protokol 6: Pristup kod glavobolja . . . . .	126
Protokol 7: Evaluacija i pristup kod hepatitisa . . . . .	127
Protokol 8: Pristup kod hipotireoidizma . . . . .	128
Protokol 9: Pristup kod mučnine i povraćanja . . . . .	129
Protokol 10: Pristup kod nefrotoksičnosti. . . . .	130
Protokol 11: Pristup kod periferne neuropatijske bolesti . . . . .	131
Protokol 12: Pristup kod anafilakse i alergijskih reakcija . . . . .	132
Protokol 13: Pristup kod psihoze . . . . .	133
Protokol 14: Pristup kod hipokalemije . . . . .	134
Protokol 15: Pristup kod konvulzija, Dio I i II . . . . .	135
Protokol 16: Pristup kod groznice, Dio I i II . . . . .	137
Protokol 17: Pristup kod hemoptizije, Dio I i II. . . . .	139
Protokol 18: Pristup kod respiratorne insuficijencije, Dio I i II . . . . .	141

## **5. Pomoći lijekovi i postupanje kod nuspojava i komplikacija . 143**

### **Tabele**

Tabela 1: Odabir pacijenata za testiranje osjetljivosti na lijekove . . . . .	25
Tabela 2: Doziranje antituberkuloznih lijekova za odrasle na bazi težine . . . . .	28
Tabela 3: Unakrsna rezistencija . . . . .	36
Tabela 4: Rutinsko praćenje pacijenata na antituberkuloznim lijekovima drugog reda . . . . .	41
Tabela 5: Predloženi algoritam za ponovni početak terapije nakon standardnog liječenja. . . . .	44
Tabela 6: Pedijatrijsko doziranje antituberkuloznih lijekova drugog reda . . . . .	50
Tabela 7: Bezbjednost antituberkuloznih lijekova za vrijeme trudnoće . . . . .	51
Tabela 8: Dojenje i antituberkulozni lijekovi . . . . .	53

Tabela 9:	Doziranje selektiranih antituberkuloznih lijekova kod renalne disfunkcije . . . . .	56
Tabela 10:	Penetracija antituberkuloznih lijekova u CNS . . . . .	58
Tabela 11:	Neželjeni efekti, vjerovatni uzročnici i strategije pristupa . . . . .	66
Tabela 12:	Primjer pristupa antituberkuloznim lijekovima . . . . .	71
Tabela 13:	Učestalost i tabela zamjene za kalij . . . . .	74
Tabela 14:	Učestalost i tabela zamjene za magnezij . . . . .	75
Tabela 15:	Učestalost i tabela zamjene za kalcij . . . . .	76
Tabela 16:	Metode testiranja osjetljivosti na lijekove . . . . .	85
Tabela 17:	Održavanje zdravstvenog stanja pacijenata zaraženih HIV-om . . . . .	92
Tabela 18:	Profilaksa kod oportunističkih infekcija kod pacijenata zaraženih HIV-om . . . . .	92
Tabela 19:	Antiretroviralna terapija za pacijente sa koinfekcijama TB/HIV . . . . .	94
Tabela 20:	Praćenje MDR TB/HIV pozitivnih pacijenata . . . . .	97
Tabela 21:	Antituberkulozni lijekovi – nuspojave . . . . .	109
Tabela 22:	Predloženi režimi za monorezistenciju i polirezistenciju . . . . .	114
Tabela 23:	Pomoćni lijekovi i postupanje kod nuspojava i komplikacija . . . . .	144
<b>Indeks . . . . .</b>		<b>151</b>
<b>Bibliografija . . . . .</b>		<b>162</b>



## Predgovor

Partneri u zdravstvu (u daljem tekstu PIH) su se razvili od grupe zdravstvenih radnika, koji su se bavili pružanjem primarne zdravstvene zaštite, uključujući kontrolu TB u ruralnim dijelovima Haitija. PIH od 1980-ih radi na obezbjeđivanju kvalitetnih zdravstvenih usluga u nekim od najsiromašnijih i najmarginaliziranih zajednica zapadne hemisfere. Kao konzorcij ljekara, naučnika iz oblasti društvenih nauka, specijalista javnog zdravstva i društvenih aktivista, PIH je osmislio sve svoje programe na osnovu potpunog partnerstva sa lokalnim zajednicama, težeći da postigne zdravstvenu jednakost putem kulturno-ističkih osjetljivih, epidemiološko informiranih i klinički efektivnih programa. Rad PIH-a je podržao akademski ogrank, odnosno, Program za infektivne bolesti i socijalnu promjenu Medicinskog fakulteta na Harvardu i Odjel za socijalnu medicinu i zdravstvenu nejednakost u okviru Brighama i bolnice za žene, Boston, MA.

PIH je 1996. godine sa našim saradnikom iz Perua, Socios En Salud, i sa Ministarstvom zdravlja Perua inicirao program za liječenje MDR TB u zajednici, kao prvi takav program u svijetu, u barakama u sjevernom dijelu Lime, Peruu. Socios En Salud, vodeća organizacija ovog pokušaja, grupa je koja radi u zajednici, odnosno, grupa ljekara, sestara/tehničara, naučnika iz oblasti društvenih nauka, zdravstvenih radnika koji rade u zajednici i aktivista koji su radili u oblasti Carabayllo u sjevernom dijelu Lime od 1995. godine. Socios i PIH su udružili snage kako bi se borili protiv pošasti pothranjenosti, dječijih bolesti, kao i bolesti koje pogađaju žene koje žive u siromaštvu. Kada je otkrivena epidemija MDR TB, ove dvije organizacije su formirale prošireno partnerstvo sa visoko uspješnim Državnim programom za tuberkulozu Perua (NTP) kako bi se stvorila strategija liječenja koja bi liječila bolesne pacijente, a kojom bi se, istovremeno, zaustavilo stalno prenošenje MDR TB u zajednici.

Bilo koji pristup koji koristi principe DOTS strategije preporučene od strane SZO i uključuje strategiju za liječenje MDR TB naziva se DOTS-Plus. Za sada ne postoje standardizirane DOTS-Plus preporuke koje programi mogu pratiti.

*DOTS-Plus priručnik: vodič za liječenje MDR TB u zajednici<sup>1</sup>*, koji su 2002. godine objavili Partneri u zdravstvu i Program za infektivne bolesti i socijalnu promjenu, obezbeđuje logiku za proširenje DOTS-a kako bi uključio DOTS-Plus u okruženjima u kojima je dolazilo do pojave MDR TB, i opisuje korake potrebne za osmišljavanje i provođenje efektivnih programa zasnovanih na DOTS-Plus strategiji. *PIH Vodič za medicinsku zaštitu kod multirezistentne tuberkuloze* je posebno napisan za kliničku zaštitu pacijentata sa MDR TB u okviru DOTS-Plus programa. Ova konciznija knjiga o

kliničkoj zaštiti može se koristiti zajedno sa većim *DOTS-Plus Priručnikom* radi sveobuhvatnijeg, programskog pristupa problemu MDR TB u okruženju sa malo resursa.

Ovaj džepni vodič je izrastao iz iskustava u liječenju MDR TB u tri različite regije u svijetu – Peruu, ruralnim dijelovima Haitija i zapadnom Sibiru – gdje je jasno da može biti postignuto uspješno liječenje MDR TB u zajednici, čak i u okruženjima sa malo resursa. Nadamo se da i ostali TB programi koji provode DOTS-Plus mogu usvojiti ove protokole, kako lokalni tako i državni programi.

Ovaj priručnik će biti dostupan u elektronskom obliku za preuzimanje sa PIH-ove web stranice <http://www.pih.org>. U bliskoj budućnosti obezbjedit ćemo verzije na španskom, ruskom, a moguće i na drugim jezicima. Ostali materijal u vezi sa TB je isto tako dostupan na ovoj internet stranici, uključujući korisne obrasce osmišljene tako da bi se upotrebljavali u okviru programa za liječenje od MDR TB, kao i gore pomenuti priručnik o liječenju u zajednici.

## Skraćenice

ABG	Arterial blood gas - arterijski krvni gas
ACE	Angiotensin enzyme - enzim angiotenzin
AFB	Acid-fast bacilli -acido-alkohol rezistentni bacili
AG	Aminoglycosides - aminoglikozidi
AMK	Amikacin - amikacin
AMX/CLV	Amoxicillin/Clavulanate - amoksicilin / Klavulonat
ART	Antiretroviral therapy - antiretroviralna terapija
AUC	Area under the curve - oblast pod krivuljom
BCG	Bacille Calmette Guérin - Bacille Calmette Guérin
BID ili bid	Twice a day - dva puta dnevno
CBC	Complete blood count - kompletna krvna slika
CDC	Centers for Disease Control and Prevention - Centar za bolesti i prevenciju (U.S.)
CFZ	Clofazimine - klofazimin
CLR	Clarithromycin - klaritromicin
CM	Capreomycin - kapreomicin
CNS	Central nervous system - centralni nervni sistem
CPX	Ciprofloxacin - ciprofloksacin
CrCl	Creatinine clearance - kreatinin klirens
CS	Cycloserine - cikloserin
CT	Computerized tomography - kompjuterizirana tomografija
D <sub>5</sub> W	5% dextrose in water - 5% rastvor dekstroze u vodi
DM	Diabetes mellitus - dijabetes melitus
DOT	Directly Observed Therapy - direktno opservirana terapija
DOTS	Directly Observed Therapy, Short-course - direktno opservirani kratki kurs liječenja
DS	Double strength - dvostruka snaga
DST	Drug-sensitivity testing - test osjetljivosti na lijekove
E	Ethambutol - etambutol
EEG	Electroencephalogram - elektroencefalogram
EKG	Electrocardiogram - elektrokardiogram
Ethio	Ethionamide - etionamid
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in one second – forsirani ekspiratori volumen u jednoj sekundi

FQ	Fluoroquinolones - fluorokinoloni
Gati	Gatifloxacin - gatifloksacin
GFR	Glomerular filtration rate - glomerularna stopa filtracije
GI	Gastrointestinal - gastrointestinalan
H	Isoniazid - izonijazid
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy - visokoaktivna antiretroviralna terapija
HbA <sub>1C</sub>	Hemoglobin A1C - hemoglobin A <sub>1C</sub>
HCT	Hematocrit - hematokrit
Hg	Hemoglobin - hemoglobin
IDU	Injection drug user - injekcioni korisnik droga
IgG	Immunoglobulin G - imunoglobulin G
IM	Intramuscularly - intramuskularno
ITR	Individualized treatment regimen - režim individualnog liječenja
IV	Intravenous - intravenozno
KCl	Potassium chloride - kalij hlorid
KM	Kanamycin - kanamicin
LFX	Levofloxacin - levofloksacin
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> complex - <i>Mycobacterium avium</i> kompleks
mcg	microgram - mikrogram
MDR TB	Multidrug-resistant tuberculosis - multirezistentna tuberkuloza
meq	milliequivalent - miliekvivalent
mg	mmilligram - miligram
MIC	Minimum inhibitory concentration - minimalna inhibitorna koncentracija
Moxi	Moxifloxacin - moksifloksacin
MgSO <sub>4</sub>	Magnesium sulfate - magnezij sulfat
NNRTI	Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor - nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze
NSAR	Nonsteroidal anti-inflammatory drug - nesteroidni antiinflamatorni lijekovi
NaCl	Sodium chloride - natrij hlorid
O2Sat	Oxygen saturation - zasićenost oksigenom

OFX	Ofloxacin - ofloksacin
OI	Opportunistic Infection - oportunistička infekcija
PARTNERS	Partnership Against Resistant Tuberculosis; A Network for Equity and Resource Strengthening - Partnerstvo protiv rezistentne tuberkuloze: mreža za jednakost i jačanje resursa
PAS	Para-aminosalicylic acid - para-aminosalicilna kiselina
PCP	<i>Pneumocystic carinii</i> pneumonia - <i>Pneumocystic carinii</i> pneumonia
PI	Protease inhibitor - inhibitor proteaze
PIH	Partners In Health - Partneri u zdravstvu
PNCT	Peruvian National TB Program - Državni program za tuberkulozu Perua
PO	Orally - oralno
PO <sub>2</sub>	Partial pressure of oxygen - djelimični pritisak oksigena
PPD	Purified protein derivative – prečišćeni proteinski derivat
PR	By rectum - rektalno
PRN	As needed - po potrebi
Prothio	Prothionamide - protonamid
Q	Every (as in "Q 3 months") - svaki (kao u "Q/svaka 3 mjeseca")
QD ili qd	Once a day - jednom dnevno
QHS	At night - noću
QID ili qid	Four times a day - četiri puta dnevno
R	Rifampicin - rifampicin
RFB	Rifabutin - rifabutin
RNA	Ribonucleic acid - ribonukleinska kiselina
S	Streptomycin - streptomycin
SC	Subcutaneous - potkožni / subkutani
SCC	Short-course chemotherapy - kratkotrajna hemoterapija
SPX	Sparfloxacin - sparfloksacin
SS	Single strength – pojedinačna snaga
TB	Tuberculosis - tuberkuloza
THA	Thiamides (ethionamide and prothionamide) - tiamidi (etionamid i protonamid)
THZ	Thiacetazone - tiacetazon
TID ili tid	Three times a day - tri puta dnevno

TMP-SMX	Trimethoprim/sulfamethoxazole - trimetoprim / sulfametoksazol
TSH	Thyroid stimulating hormone – tireostimulirajući hormon
WHO	World Health Organization - Svjetska zdravstvena organizacija - SZO
Z	Pyrazinamide - pirazinamid

## Uvod

Iako je većina slučajeva tuberkuloze u svijetu osjetljiva na lijekove, multi-rezistentna tuberkuloza (MDR TB) predstavlja sve veću prijetnju globalnoj kontroli tuberkuloze. Po definiciji, MDR TB je ona koja je rezistentna na dva najjača antituberkulozna lijeka, izonijazid i rifampicin. Gubitak osjetljivosti na izonijazid i rifampicin čini tu vrstu tuberkuloze težom za liječenje.

Direktno opservirani kratki kurs liječenja (DOTS) je odlično sredstvo za *prevenciju* stečene rezistencije, ali nije efektivno sredstvo liječenja pacijenta sa rezistentnom TB. Stečena rezistencija definira se kao vrsta MDR TB i nju prouzrokuje prethodno nepotpuno ili neadekvatno liječenje tuberkuloze. Pacijenti sa primarnom rezistencijom su oni kod kojih se razvila vrsta tuberkuloze koja već ima stečenu rezistenciju. Kao i pacijenti sa stečenom rezistencijom, pacijenti sa primarnom rezistencijom se najvjerovaljnije neće izlječiti jednostavno primjenom DOTS strategije.

Funkcija programa kontrole tuberkuloze (TB) jeste da izlječi pacijente inficirane *Mycobacterium tuberculosis* i da spriječi pojavu uzročnika rezistentnih na lijekove. Bez obzira na to, rezistentna tuberkuloza se pojavljuje čak i u najbolje vođenim programima. Postoje znatni dokazi da je rezistencija na lijekove veoma rasprostranjena i složena u mnogim dijelovima svijeta.

U kliničkoj praksi razvoj značajne rezistencije na lijekove se skoro uvijek javlja zbog neadekvatne terapije. Neadekvatna terapija može biti uzrokovana brojnim razlozima, uključujući:

- Neposlušnost pacijenta,
- Grešku ljekara,
- Nedostupnost lijekova,
- Malapsorpciju,
- Organizacioni neuspjeh programa kontrole tuberkuloze.

Često se misli da je neposlušnost pacijenta najčešći uzrok stečene rezistencije na lijekove. Međutim, autori ovog priručnika su argumentirali na drugim mjestima da neposlušnost pacijenta ne doprinosi u velikoj mjeri stečenoj rezistenciji ako su dostupni adekvatna podrška i lijekovi. Ustvari, autori ovog priručnika vjeruju da su organizacioni neuspjeh mnogih TB programa, nedostatak dostupnih lijekova i greške ljekara uzroci mnogih stečenih rezistencija koje danas postoje u svijetu.

Jednom kada pacijenti steknu rezistenciju na jedan lijek, mnogo su podložniji stjecanju daljnje rezistencije. (Na ovaj način uzročnici bolesti mogu postati posljedično rezistentni na nekoliko sredstava.) Kada se kod poj-

dinca pojavi rezistencija na lijekove, on može prenijeti tu rezistentnu klicu na druge, koji onda predstavljaju pacijente sa predhodno formiranom ili primarnom rezistencijom na lijekove.

Iako se ovaj priručnik fokusira na liječenje, dijagnostiku i ostale aspekte zdravstvene skrbi i vodjenje slučaja pacijenata sa MDR TB, jednako je važno spriječiti formiranje nove rezistencije. Obzirno i adekvatno liječenje pacijenata sa tuberkulozom može smanjiti pojavu nove rezistencije i kod onih pacijenata koji se liječe po prvi put i onih koji su na ponovljenom liječenju.

Pored odgovarajućih režima liječenja, pravovremena identifikacija MDR TB će dalje smanjiti prijenos rezistentnih vrsta ukoliko se smanji vrijeme tokom kojeg zaraženi pacijent dolazi u kontakt sa osobama prijemčivim na bolest. Štaviše, osiguranje pridržavanja režima liječenja, obično preko direktno opservirane terapije (DOT), ključno je za smanjenje formiranja nove rezistencije. Na kraju, prevencija prijenosa MDR TB korištenjem striktnih praksi kontrole prema onima koji su izloženi ili je vjerovatno da će biti izloženi MDR TB, može znatno pomoći u prevenciji novih slučajeva MDR TB. Autori ovog vodiča od srca preporučuju da sve četiri od ove preventivne mjere (odgovarajući režimi liječenja, pravovremena dijagnoza, osiguranje pridržavanja režima liječenja preko DOT-a i mjere kontrole infekcije) budu obuhvaćene programima koji počinju sa strategijom liječenja MDR TB.

Kao što je pomenuto u Predgovoru, daljnja diskusija o bavljenju problemom MDR TB može se naći u *DOTS-Plus Priručniku*.

## 1: Dijagnoza multirezistentne tuberkuloze

Dijagnoza MDR TB se često klinički postavlja kada pacijent uporno ostaje razmaz pozitivan na acido-alkoholo rezistentne uzročnike ili kada kultura ostaje pozitivna, ili ostvaruje klinički napredak tuberkuloze dok je pod standardnom terapijom. Na MDR TB se također može sumnjati epidemiološki, kada se zna da je pacijent bio izložen osobi sa MDR TB. Jedini način da se potvrdi dijagnoza MDR TB jeste da se obavi testiranje osjetljivosti na lijekove (DST) pacijentove TB kulture i da se demonstrira rezistencija bar na izonijazid i rifampicin.

### 1.1. Odabir pacijenata za testiranje osjetljivosti na lijekove

U zemljama u kojima su resursi dostupni svim pacijentima koji imaju TB obavlja se testiranje osjetljivosti na lijekove na početku terapije. Međutim, u zemljama sa ograničenim resursima praktičniji je ciljni pristup kojim se određuju pacijenti kojim bi trebalo uraditi DST. Pri takvom pristupu samo se sputum pacijenata za koje se sumnja da imaju MDR TB šalje na test kulture i testiranje osjetljivosti. U Tabeli 1 nalazi se spisak pacijenata za koje je ovaj ciljni pristup od koristi.

Tabela 1: Odabir pacijenata za testiranje osjetljivosti na lijekove

#### Kandidati za DST

- Pacijenti koji ostanu ili postanu pozitivni nakon 4 mjeseca liječenja TB,
- Pacijenti koji su ranije liječeni od TB,
- Pacijenti koji imaju kontakt sa poznatom MDR TB,
- Pacijenti koji imaju kontakt sa osobom koja je umrla dok je bila pod direktno opserviranim tretmanom TB,
- Bolnički ili zdravstveni radnici,
- Pacijenti sa HIV-om,
- Zatvorenici iz ustanova sa visokim stepenom MDR TB.

### 1.2. Laboratorijska potvrda MDR TB

Mogućnost da se urade testovi kulture i DST bar na izonijazid (H), rifampicin (R), etambutol (E) i streptomycin (S) trebala bi predstavljati dio svih programa kontrole TB. U državama u kojima nema mogućnosti da se urade testovi kulture i DST, široku primjenu DOTS Strategije treba da prati izgradnja infrastrukture za ove osnovne laboratorijske testove, za koje se

## I-26 • Dijagnoza multirezistentne tuberkuloze

mora uspostaviti redovna kontrola kvaliteta putem stručne laboratorije ili supranacionalne laboratorije. Kanamicin (KM), kapreomicin (CM), fluorokinoloni (FQ), etionamid (Ethio), cikloserin (CS), paraaminosalicilna kiselina (PAS) i ostali rezervni antituberkulozni lijekovi se na najbolji način testiraju u specijaliziranim centrima unutar države ili u vandržavnim referentnim laboratorijama. U toku je Međunarodna standardizacija i diskusija značaja DST-a za neke antituberkulozne lijekove drugog reda. DST za pirazinamid (Z) zahtijeva posebne tehnike.

## 2: Liječenje MDR TB

### 2.1. Principi korišteni u liječenju MDR TB

Dolje navedeno opisuje principe korištene u liječenju pacijenata sa MDR TB:

- Režimi liječenja se preferentcijalno sastoje od pet lijekova za koje se misli da je uzročnik osjetljiv na njih. Može se početi i sa više od pet lijekova, kada je obrazac osjetljivosti još uvjek nepoznat ili ako je bolest proširena na oba plućna krila.
- Lijekovi se daju šest dana u sedmici, obično dva puta dnevno (kako bi se smanjile nuspojave, neki lijekovi se mogu davati tri puta dnevno).
- Koriste se krajnje visoke doze (vidi Tabelu 2.).
- Koristi se injektabilno sredstvo (neki aminoglikozid ili kapreomicin) bar šest mjeseci nakon konverzije kulture.
- Režim u trajanju od 18 do 24 mjeseca primjenjuje se bar 18 mjeseci nakon konverzije kulture.
- Svaka doza se daje kao direktno opservirana terapija (DOT) u toku cijelog trajanja liječenja. Svaka posmatrana doza liječenja upisuje se u karton liječenja.
- Saglasnost za liječenje trebala bi biti potpisana prije početka liječenja. Uzorak obrasca može se naći na web stranici <http://www.pihi.org>.
- Svi pacijenti bi trebali biti registrirani u posebnoj bazi podataka za MDR TB pacijente. Konačni rezultati bi također trebali biti upisani u tu bazu.

## II-28 • Liječenje MDR TB

Tabela 2: Doziranje antituberkuloznih lijekova za odrasle na bazi težine

Medikament (prezentacija)	< 33 kg	33 - 50 kg	51 - 60 kg	> 60 kg
<i>Izonijazid</i> (100, 300 mg)	4 - 6 mg / kg / dnevno ili visoka doza: 15 mg / kg 2x / sedmično	200 - 300 mg dnevno ili visoka doza: 600 - 900 mg 2x / sedmično	300 mg dnev- no ili visoka doza: 900 mg 2x / sedmično	300 mg dnev- no ili visoka doza: 900 mg 2x / sedmično
<i>Rifampicin</i> (150, 300 mg)	10 - 20 mg / kg / dnevno	450 - 600 mg	600 mg	600 mg
<i>Etambutol</i> (100, 400 mg)	25 mg / kg / dnevno	800 - 1200 mg	1200 - 1600 mg	1600 - 2000 mg
<i>Pirazinamid</i> (500 mg)	30 - 40 mg / kg / dnevno	1000 - 1750 mg	1750 - 2000 mg	2000 - 2500 mg
<i>Streptomycin</i> (1 gram ampula)	15 - 20 mg / kg / dnevno	500 - 750 mg	1000 mg	1000 mg
<i>Kanamicin</i> (1 gram ampula)	15 - 20 mg / kg / dnevno	500 - 750 mg	1000 mg	1000 mg
<i>Amikacin</i> (1 gram ampula)	15 - 20 mg / kg / dnevno	500 - 750 mg	1000 mg	1000 mg
<i>Kapreomicin</i> (1 gram ampula)	15 - 20 mg / kg / dnevno	500 - 750 mg	1000 mg	1000 mg
<i>Ciprofloksacin</i> (250, 500, 750 mg)	20 - 30 mg / kg / dnevno	1500 mg	1500 mg	1500 mg
<i>Ofloksacin</i> (200, 300, 400 mg)	Uobičajena doza za odra- sle sa MDR TB je 800 mg	800 mg	800 mg	800 mg
<i>Levofloksacin</i> (250, 500 mg)	Uobičajena doza za odra- sle sa MDR TB je 750 mg	750 mg	750 mg	750 mg
<i>Moksifloksacin</i> (400 mg)	Uobičajena doza za odra- sle sa MDR TB je 400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
<i>Gatifloksacin</i> (400 mg)	Uobičajena doza za odra- sle sa MDR TB je 400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
<i>Etionamid</i> (250 mg)	15 - 20 mg / kg / dnevno	500 mg	750 mg	1000 mg
<i>Protonamid</i> (250 mg)	15 - 20 mg / kg / dnevno	500 mg	750 mg	1000 mg

<i>Cikloserin (250 mg)</i>	15 mg / kg / dnevno	500 mg	750 mg	1000 mg
<i>PAS (kesica od 4 grama, Jacobus PASER®)</i>	150 mg / kg / dnevno	8 grama	8 grama	8 grama
<i>Klofazimin (50, 100 mg)</i>	3 - 5 mg / kg / dnevno	200 - 300 mg	200 - 300 mg	200 - 300 mg
<i>Amoksicilin / Klavulonat (500/125 mg ili 875/125 mg)</i>	45 mg / kg / dnevno (na osnovu komponente amoksicilina)	2 grama ili 1,65 grama	2 grama ili 1,65 grama	2 grama ili 1,65 grama
<i>Klaritromicin (500 mg)</i>	15 mg / kg / dnevno	1000 mg	1000 mg	1000 mg
<i>Rifabutin (150 mg)</i>	5 mg / kg / dnevno	200 - 300 mg	300 mg	300 mg
<i>Piridoksine (25, 50, 100, 300 mg)</i>	Dozirati bar 50 mg na 250 mg CS	100 -150 mg	150 mg	200 mg

Napomena: Gore navedene doze su date kao ukupne dnevne doze. Sljedeći lijekovi se obično daju dva puta dnevno: ciprofloksacin, ofloksacin, etionamid, prionamid, cikloserin, PAS, amoksicilin/Klavulonat i klaritromicin. Naprimjer, etionamid (750 mg) se obično daje 500 mg ujutro i 250 mg uveče.

Daljnji opis ovih lijekova dat je u Dodatku 1 dok je pristupu kod nuspojava posvećeno Poglavlje 7 i Dodaci 4 i 5.

## 2.2. Empirijski režimi liječenja

Bilo koji pacijent za kojeg se sumnja da ima MDR TB ili kod kojeg ne uspije standardni režim liječenja korištenjem tretmana iz Kategorije I, trebao bi biti stavljena na empirijski režim dok čeka DST. Empirijski režim bi se trebao zasnivati na podacima o prethodnom uzimanju lijekova, obrascu osjetljivosti poznatih MDR TB kontakata, ili podacima dobivenim kroz nadzor nad drugim pacijentima iz sličnog okruženja kod kojih terapija nije uspjela.

Empirijski režimi mogu da variraju, budući da za osnovu imaju različite situacije. Svaki program tuberkuloze trebao bi postaviti smjernice korištenja empirijskih režima, ali takve smjernice moraju obezbijediti dovoljno fleksibilnosti, tako da određeni pacijenti nisu primorani da koriste neodgovarajuće empirijske režime. Naprimjer, pacijenti koji su ponavljali ciklus režima iz Kategorije I i II SZO\*, čiji je rezultat i dalje bio neuspješan,

\* Standardizirani režimi za nove slučajeve tuberkuloze preporučeni od strane SZO pominju se kao Kategorija I i sastoje se od dva mjeseca izoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), i etambutol (E), koje nakon toga prate četiri mjeseca H-R. Režim standardiziranog ponovnog liječenja pominje se kao Kategorija II i u većini država se sastoji od dva mjeseca H-R-E-Z i streptomicina (S), koje nakon toga prati jedan mjesec H-R-E-Z, a nakon toga slijedi pet mjeseci H-R-E.

vjerovatno imaju soj uzročnika koji nije osjetljiv ni na jedan od lijekova prvog reda. U tom slučaju empirijski režim bi se mogao zasnovati na upotrebi svih lijekova drugog reda. U nekim sredinama pojedini pacijenti su možda zadržali osjetljivost na određene lijekove iz prvog reda i te lijekove je potrebno uključiti u režim. Smjernice za empirijske režime je potrebno periodično ažurirati. Empirijski režimi trebali bi se koristiti dok ne budu dostupni rezultati DST-a, nakon čega se može odrediti definitivni režim. Većina empirijskih režima sastojat će se od pet do sedam lijekova, tako da pacijent ima veliku mogućnost da uzima bar četiri lijeka za koje se misli da je uzročnik osjetljiv na njih.

Naprijed su navedeni neki od predloženih empirijskih režima. Zapamtite da se na mjestima sa visokim otporom na KM treba koristiti CM.

**Primjer 1:** Empirijski režim koji se primjenjuje kod neuspjeha primjene lijekova iz Kategorije I, a u programima gdje većina pacijenata *nema* MDR TB ili u slučajevima gdje sumnja na MDR TB nije česta:

H, R, E, Z, CM (ili KM), FQ, Ethio (CS se može koristiti umjesto Ethio).

**Primjer 2:** Empirijski režim koji se primjenjuje kod neuspjeha primjene lijekova iz Kategorije I, a u programima gdje većina *ima* MDR TB ili tamo gdje je sumnja na MDR TB česta:

E, Z, CM (ili KM), FQ, Ethio, CS (ako postoji velika rezistencija na FQ ili Ethio, uzmite u obzir uključivanje PAS-a režimu).

**Primjer 3:** Za hronično oboljele pacijente koji su u više navrata bili pod režimom lijekova iz Kategorije I i II SZO-a:

Z, CM, FQ, Ethio, CS, PAS (ako postoji velika rezistencija na FQ ili Ethio u tom području uzmite u obzir dodatak klofazmina ili amoksicilina / klavulonata režimu).

**Primjer 4:** Za kontakte sa MDR TB pacijentima kod kojih je bolest aktivna:

Ako je DST pacijentovog MDR TB kontakta poznat, pacijentov empirijski režim trebao bi se bazirati na DST kontakta.

### **2.3. Standardizirani režimi za MDR TB**

Standardizirani režimi za MDR TB su režimi osmišljeni za liječenje MDR TB kada se DST obrazac ne može odrediti. Podaci o efektivnosti i obimu amplifikacije koja se dešava u okviru standardiziranih režima su ograničeni i mnogo zavise od DST obrasca liječene grupe i korištenog režima. Jedna studija iz Perua o 466 pacijenata koristila je standardizirano liječenje, koje je uključivalo tri mjeseca KM i 18 mjeseci E, Z, CPX, Ethio, nakon neuspjelog liječenja pacijenata režimima iz Kategorije I i II SZO. Režim nije bio

prilagođen DST-u. Studija nije imala veliki uspjeh, a izvještaj je pokazao da je stopa izlječenja bila 48,3%. Štaviše, obim amplifikacija rezistencije na korištene lijekove u okviru ovog režima nije ispitana. Ako se koriste standardizirani režimi, oni bi se trebali zasnivati na nadzoru DST-a grupe pacijenata na koju će biti primijenjeni. Režimi bi trebali biti dobro osmišljeni kako bi adekvatno pokrili moguće obrasce rezistencije. Njih bi trebalo rano uključiti u liječenje pacijenata, prije nego što dođe do ekstenzivnog parenhimskog oštećenja pluća. Ako kod pacijenta ne uspije standardizirani režim osmišljen za liječenje MDR TB, trebalo bi uraditi DST i staviti pacijenta na individualni režim. Potrebno je više studija kako bi se odredila uloga standardiziranih režima, tako da se u ovom momentu preporučuje oprez kada je u pitanju ova vrsta režima.

## 2.4. Definitivni režimi

Kada su dostupni rezultati DST-a može biti osmišljen definitivni individualizirani režim liječenja (ITR). Dodatak 2 se može koristiti kako bi osmislio režim u slučaju da obrazac rezistencije ne pokaže MDR TB. Ako DST otkrije prisustvo MDR TB, režim će biti osmišljen na osnovu naprijed opisanog pristupa. Iako se takav pristup pominje kao individualizirani, ipak postoji osnovni algoritam koji obezbjeduje jednoobraznost režima liječenja.

Režim se osmišljava tako što se očitava test osjetljivosti na lijekove i koristi hijerarhijski algoritam klase lijekova na osnovu baktericidnih ili bakteriostatskih osobina grupe lijekova koji su poznati kao efektivni protiv *Mycobacterium tuberculosis*. Ovaj hijerarhijski algoritam je razvijen tako da, uzimajući u obzir obrazac rezistencije, režimi liječenja koje predlože dva nezavisna ljekara u programu budu krajnje usklađeni.

### a. Kreiranje MDR TB terapije prema obrascu osjetljivosti na lijekove

Antituberkulozni lijekovi mogu se svrstati u jednu od pet grupa opisanih na sljedećim stranicama. Ovih pet grupa poredane su po snazi i dokazima efikasnosti. Na osnovu obrasca osjetljivosti na lijekove koriste se svi lijekovi iz Grupe 1 na koje je soj bakterije osjetljiv, a pored toga, svi pacijenti primaju injektabilna sredstva (Grupa 2) i kinolone (Grupa 3) na koje je uzročnik osjetljiv.

Općenito, koristi se pet lijekova na koje je uzročnik osjetljiv. Lijekovi iz Grupe 4 dodaju se na osnovu osjetljivosti. Ako se zbog rezistencije ili ozbiljne alergije ne može dobiti pet lijekova iz prve četiri grupe na koje je uzročnik osjetljiv, režim se pojačava sa lijekovima iz pete grupe. U slučaju djelimične rezistencije ili nekonzistentnih rezultata, ljekari bi trebali pratiti opće pravilo: „koristiti lijekove, ali neka uspješnost liječenja ne zavisi samo od njih“.

**b. Amplifikacija kao faktor u osmišljavanju režima liječenja**

Ako postoji vjerovatnoća amplifikacije rezistencije na lijek u toku vremena nakon kojeg je uzeta kultura za DST, ovaj lijek se ne bi trebao računati kao jedan od pet lijekova potrebnih da se sačini osnovni režim liječenja. Međutim, lijek se može dodati režimu kao pojačavajuće sredstvo dok ne stignu novi rezultati DST-a i dok se režim ne uskladi.

Svaka grupa antituberkuloznih lijekova razmatra se u dalnjem tekstu.

---

**Grupa 1: Oralna sredstva prvog reda (H, R, E, Z)**

- Trebali bi se koristiti svi lijekovi prvog reda na koje je osjetljiv uzročnik bolesti pacijenta
- 

Sredstva prvog reda trebala bi se koristiti kada god je to moguće, s obzirom da su jača i lakše se podnose od lijekova drugog reda. Ona se trebaju upotrebljavati u maksimalnim dozama (25 mg/kg za etambutol i 30 mg/kg za pirazinamid).

- Kod pacijenata sa uzročnikom koji pokazuje *in vitro* osjetljivost na visokodozirani izonijazid, dva puta sedmično uzomanje izonijazida u dozi od 900 mg per os može prevazići srednju inhibitornu koncentraciju (MIC) kod uzročnika koji su rezistentni na lijekove u konvencionalnim dozama. Međutim, s obzirom na mali broj podataka u vezi sa njegovom upotreboru kod djelimično rezistentnih uzročnika, visokodozirani izonijazid trebao bi se smatrati pojačavajućim sredstvom (iz Grupe 5) prije nego sredstvo prvog reda.

---

**Grupa 2: Injektabilna sredstva (S, KM, CM, AMK)**

- Injektabilna sredstva su baktericidna i postoji mnogo podataka koji podržavaju njihovu upotrebu. Ova klasa lijekova čini ključnu komponentu režima za MDR TB.
  - Svim pacijentima se daje injektabilno sredstvo dok se ne pokaže da je smanjena količina uzročnika. U Peruu je ovo definirano kao minimum od šest mjeseci dokumentirane negativne kulture.
- 

Historija prethodnog liječenja, podaci o osjetljivosti na lijekove, relativna efikasnost i unakrsna rezistencija između parenteralnih lijekova trebalo bi da ima utjecaj na izbor parenteralne terapije.

- Injektabilna sredstva se koriste prema hijerarhijskom redu na osnovu efikasnosti, nuspojava i troškova. Ako je uzročnik osjetljiv, streptomycin se obično odabere kao sredstvo za ubrizgavanje. Ako postoji rezistencija na streptomycin, kanamicin je drugi izbor. Ako je uzročnik

rezistentan na oboje, streptomycin i kanamicin, onda treba koristiti kapreomicin.

- Ako je uzročnik rezistentan na S, KM, CM, može se raditi DST na amikacin.
- Empirijski izbor injektabilnih lijekova trebao bi biti baziran na dva osnova – pregled lijekova je pacijent primao i lokalnih podataka vezanih za praćenje rezistencije.
- Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, nedostatkom sluha ili perifernom neuropatijom, treba uzeti u obzir kapreomicin. Iako je profil nuspojava kapreomicina sličan aminoglikozidima, neželjeni efekti su, prema izvještajima, ipak rjeđi.
  - Dozu injektabilnih lijekova treba smanjiti ako se znatno smanji kreatinin klirens. (više informacija o prilagođavanju lijekova kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom u dijelu 5.4.)

#### **Grupa 3: Fluorokinoloni (CPX, OFX, LFX, Moxi, Gati)**

- Kinoloni su jedina oralna baktericidna sredstva drugog reda.
- Ova klasa lijekova ima odličnu *in vitro* aktivnost i pokazali su se kao efikasni u nekoliko kliničkih studija.
- Svim pacijentima osjetljivim na ovu klasu lijekova daje se neki kinolon.

Fluorokinoloni su baktericidni lijekovi koji se koriste u tretmanu *Mycobacterium tuberculosis*. S obzirom da je ovo jedina klasa lijekova drugog reda koji su oralni i baktericidni, fluorokinoloni bi se trebali uključiti u režim gdje god je to moguće. Koji će se fluorokinolon koristiti uveliko zavisi od ekonomskih uslova i doziranja. Levofloksacin je aktivni dio ofloksacina i ima bolju biodostupnost. Ostali, noviji kinoloni više generacije kao što su gatifloksacin i moksifloksacin također imaju jaku mikobakterijsku aktivnost.

- Rezistencija na kinolone prenosi se nekom mutacijom ili mutacijama gena mikobakterije koji regulira DNK žirazu. Mnogi istraživači smatraju da je unakrsna rezistencija između lijekova ove klase visoka.
- Tokom pisanja ovog priručnika, grupa pacijenata sa uzročnicima rezistentnim na ciprofloksacin sačuvala je osjetljivost na novije kinolone *in vitro*, ali ovo ima nejasan klinički značaj.

#### **Grupa 4: Ostali lijekovi drugog reda (Ethio, Prothio, CS, PAS)**

- Ovi lijekovi drugog reda imaju dugu historiju upotrebe u liječenju MDR TB, ali su bakteriostatski.
- Ova sredstva se dobro ne podnose kao lijekovi prvog reda i kinoloni.

Tradicionalni lijekovi drugog reda – etionamidi (ili protonamidi), cikloserin i PAS – bakteriostatski su i imaju dugu i dokazanu historiju u liječenju tuberkuloze. Ova sredstva se dodaju režimima liječenja MDR TB na osnovu efikasnosti, tolerantnosti, obrasca rezistencije i troškova.

- Etionamid ima najširu dostupnost i često je prvo sredstvo koje se daje režimima liječenja. Protonamid je sličan lijek, a oba lijeka i etionamid i protonamid su lijekovi iz porodice tiamida (THA).
- Cikloserin je jak i dokazan kao antituberkulozni lijek sa neuropsihijatrijskim nuspojavama koje i pored toga što ih je moguće kontrolirati, zahtijevaju pažljiv nadzor.
- Paraaminosalicilna kiselina je jako bakteriostatsko, antituberkulreno sredstvo za koje je poznato da je slabo podnošljivo. Novija formulacija, PASER® granule, učinila je da i ona postane podnošljivija. Nažalost, ova formulacija je skupa i zahtijeva lanac hladnog čuvanja u smislu isporuke i skladištenja. Zbog ovih faktora kiselina se dodaje posljednja. Tokom pisanja ovog dokumenta, nekoliko novijih formulacija PAS-a postaje dostupno.

---

**Grupa 5: Moguća pojačavajuća sredstva (visokodozni H, AMX/CLV, CFZ, CLR, THZ)**

- Lijekovi iz Grupe 5 imaju neke *in vitro* podatke ili podatke o životinjama, ali postoje minimalni klinički podaci koji podržavaju njihovu upotrebu u liječenju MDR TB.
- 

Ako je uzročnik TB osjetljiv na pet ili više standardnih antituberkuloznih lijekova iz grupe 1-4 u tom slučaju nije neophodna upotreba dodatnih lijekova. Međutim, lijekovi iz Grupe 5 mogu biti dodani režimu u klinički uznapredovalim slučajevima ili u slučajevima gdje se sumnja ili gdje je potvrđena rezistencija na lijekove visokog stepena. Kliničko poboljšanje kod dodavanja sredstava iz ove grupe nije dokazano.

- Klofazimin i amoksicilin / klavulonat imaju antimikrobakterijsku aktivnost *in vitro*. Međutim, zbog toga što je njihov doprinos efikasnosti režima primjene više lijekova nejasan, smatraju se pojačavajućim sredstvima. Klofazimin često predstavlja lijek izbora iz ove grupe lijekova zbog niskih troškova koji nastaju kod njegove upotrebe.
- Osjetljivost na klaritromicin je prisutna u samo 15% uzročnika *Mycobacterium tuberculosis*. Zbog male vjerovatnoće da će bakterija biti osjetljiva na ovo sredstvo, on predstavlja posljednji izbor iz ove grupe lijekova. Kod upotrebe ovog lijeka treba raditi DST.

- Može se koristiti Izonijazid u visokim dozama (900 mg dva puta sedmično) ako vrsta pokazuje osjetljivost *in vitro*.
- Tiacetazon se ne koristi često u liječenju MDR TB zbog velikog broja značajnih neželjenih efekata, slabe antituberkulozne aktivnosti i moguće unakrsne rezistencije sa etionamidom.

## 2.5. Djelimična i srednja osjetljivost

Neki sojevi bakterija mogu pokazati srednju osjetljivost na odredjene lijekove. Naprimjer, kada se koristi proporcionalna metoda testiranja osjetljivosti na lijekove, ako vrsta pokazuje više od 1% rasta bakterija, ona se smatra rezistentnom. Međutim, ako je broj kolonija manji od kontrolne, postoji neka antituberkulozna aktivnost (ili srednja osjetljivost). (za više detalja o metodama testiranja osjetljivosti na lijekove pogledati Dodatak 3.)

Generalno, kada sojevi bakteira pokazuju samo srednju osjetljivost na lijekove, te lijekove ne treba koristiti u režimu liječenja. Međutim, kod sojeva kod kojih postoji rezistencija visokog stepena, možda je potrebno koristiti bilo koji lijek koji može da inhibira antibakterijski rast, mada se za uspješnost režima ne treba osloniti na taj lijek.

## 2.6. Kratak pregled unakrsne rezistencije

Postoji dobro poznata unakrsna rezistencija između nekih od antibiotika koji se koriste u liječenju tuberkuloze. Mutacije rezistencije na jedan antituberkulozni lijek mogu prenijeti rezistenciju na neke ili sve članove porodice lijekova i, rjeđe, na članove različitih antibiotskih porodica. Naprimjer, rezistencija na aminoglikozid kanamicin povezana je sa unakrsnom rezistencijom na amikacin. Za razliku od toga, unakrsna rezistencija između aminoglikozida, kanamicina i streptomicina je generalno niska. Štaviše, TB uzročnici koji su rezistentni na kanamicin u visokim dozama mogu biti rezistentni na kapreomicin, koji je neaminoglikozid (peptidni antibiotik). Tabela 3 daje kratak pregled dostupne literature o unakrsnoj rezistenciji i analizi uzorka sa Laboratorijskog instituta države Masačusets, 1999-2002.

## II-36 • Liječenje MDR TB

Tabela 3: Unakrsna rezistencija

Lijek 1	Lijek 2	Kvalitativan opis unakrsne rezistencije
Streptomycin	Kanamicin	Niska
Streptomycin	Kapreomicin	Niska
Kanamicin	Amikacin	Visoka, (89-100%) jer je povezano sa istom A 1400 G mutacijom.
Kanamicin	Kapreomicin	Odredjena unakrsna rezistencija postoji: jako rezistentni sojevi na kanamicin - mogu biti rezistentni na kapreomicin, mada sojevi rezistentni na kanamicin u niskoj dozi zadržavaju osjetljivost na kapreomicin. Sojevi rezistentni na kapreomicin su podjednako osjetljivi na kanamicin koliko i roditeljski sojevi.
Kapreomicin	Viomicin	Sve vrste kapreomicin-R su R na viomicin, ali sve vrste R-viomicin nisu R na kapreomicin.
Ciprofloksacin	Ofloksacin	Različita <i>in vitro</i> unakrsna rezistencija (17-100%); mada još uvijek u većini studija > 50%. Klinički značaj nije u potpunosti shvaćen, s obzirom da je mehanizam rezistencije isti (gyr A mutacija).
Ciprofloksacin	Levofloksacin	Različita <i>in vitro</i> unakrsna rezistencija (> 47,5%). Budući da je moguće postići više nivo u krvi, potrebna je daljnja studija kako bi se odredilo da li levofloksacin ima kliničku aktivnost kod ciprofloksacin-R sojeva, s obzirom da je mehanizam rezistencije isti (gyr A mutacija).
Ciprofloksacin	Gatifloksacin, moksifloksacin i ostale više generacije fluorokinolona	Niža unakrsna rezistencija (< 55%). Dvostepena mutacija DNK žiraze je potrebna da se postigne visoki nivo rezistencije. Nisu rađene studije na ljudima koje bi potvrdile <i>in vivo</i> aktivnosti ovih viših generacija fluorokinolona u odnosu na ciprofloksacin-R sojeve.
Izoniazid	Tiacetazon	Nađeni su slučajevi unakrsne rezistencije.
Izoniazid	Etionamid	Nađena je unakrsna rezistencija kod 86% sojeva rezistentnih na H u niskim dozama zbog inh A mutacija.
Tiacetazon	Etionamid	Varijabilan (29-79%) – povezan sa EtaA mutacijama. Većina studija izvještava > 68%. Nekoliko studija su našle obrnutu situaciju.
Tiacetazon	PAS	Unakrsna rezistencija je nađena, ali se generalno smatra niskom.
Rifampicin	Rifabutin	Visoka, 82-94%

## 2.7. Završetak davanja injekcija

Odluka da se prestane sa injekcijama trebala bi biti donesena nakon pregleda kultura, razmaza, rentgena i kliničkog statusa pacijenta. Sljedeći kriteriji se koriste za razmatranje prestanka upotrebe injektabilnih lijekova:

- Pacijent ima minimalno šest mjeseci dokumentiranu negativnu kulturu,
- Ne planira se operacija,
- Postoje četiri preostala lijeka na koje je uzročnik pokazao osjetljivost.

Kada se režim sastoji samo iz četiri lijeka, uključujući i injektabilna sredstva, ona se koriste tokom minimalno 12 mjeseci dokumentirane negativne kulture i mogu se koristiti tokom cijelog trajanja liječenja kod pacijenata sa ekstenzivnim oštećenjem pluća ili sa rezistencijom visokog stepena.

## 2.8. Rekurentna / postojana pozitivna kultura nakon četiri mjeseca liječenja

Za kulture ili razmaze koji ostanu pozitivni ili postanu pozitivni nakon konverzije, moraju biti razmotreni klinički dokazi kako bi se odredila daljnja akcija.

- Trebalo bi uporediti DST kako bi se vidjelo da li nove pozitivne kulture imaju isti obrazac osjetljivosti kao i inicijalni soj bakterija, ili da li se pojavila amplifikacija obrasca rezistencije.
- Ponovno pojavljivanje jednog ili više razmaza ili kultura trebalo bi uzeti u obzir kao mogući dokaz neuspješnog liječenja; u svim slučajevima bi trebalo izvršiti procjenu pacijenta za mogućnost promjene terapije ili za operaciju.
- Ako se smatra da kultura (kulture) ili razmaz (razmazi) odražavaju aktivnu bolest, onda bi liječenje trebalo biti prilagođeno i produženo za 18 mjeseci uzastopnih negativnih kultura. Poželjno je dodati dva ili više lijekova za vrijeme čekanja rezultata DST-a.
- Ako je obrazac rezistencije potpuno različit, to može predstavljati ili kontaminaciju ili, što je manje vjerovatno, novu infekciju.
- Kultura koja ima manje od 10 kolonija može predstavljati kontaminaciju: ponovljena kultura bi trebala biti ponovljena dva ili tri puta i dokumentirana kao negativna, prije nego što se potvrdi da je u pitanju bila kontaminacija.

## **2.9. Završetak terapije**

Svi podaci, bakteriološki, klinički i radiološki, uzimaju se u obzir kada se određuje trajanje terapije za MDR TB. Smjernice su sljedeće:

- Minimum 18 mjeseci negativne kulture nakon konverzije,
- Za pacijente sa ekstenzivnim oštećenjima koja se nađu na rentgenu grudnog koša, terapija može biti produžena do 24 mjeseca negativne kulture nakon konverzije.

Konačni rezultat liječenja trebao bi biti unesen u registar MDR TB. Konačni rezultati sastoje se od izlječenja, završenog liječenja, smrti, standardnog liječenja, neuspjelog liječenja i preseljenja/transfera. *Očekuje se da međunarodni konsenzus o definicijama rezultata liječenja MDR TB, uspostavljen od strane WHO/CDC/PARTNERS, bude objavljen 2004. godine.*

## **2.10. Praćenje nakon završene terapije**

Praćenje liječenja bi trebalo raditi minimalno dvije godine nakon izlječenja. Dolje su navedene smjernice za praćenje izlječenja pacijenata od MDR TB:

- Posjete u svrhu praćenja (u toku 6, 12 i 24 mjeseca) kako bi se procijenili simptomi i znakovi recidiva,
- Razmaz i brisovi uzimaju se svaka tri mjeseca u toku prve godine, a nakon toga svakih šest mjeseci u toku druge godine,
- Rade se i klinička i radiografska procjena, koje su potrebne za razvoj respiratornih simptoma.

Nakon završetka antituberkulozne terapije, a zbog velike prevalencije residualnih oboljenja pluća kod pacijenata, moglo bi biti od koristi da se nastavi sa pomoćnim lijekovima kao što su bronhodilatatori.

### 3: Evaluacija i praćenje pacijenata na liječenju

Početna evaluacija je veoma važna za određivanje kliničkog stanja pacijenta i da li će biti potrebna pomoćna sredstva liječenja (steroidi, bronhdilatatori ili dodatna ishrana). Pored toga, u planiranju programa liječenja pacijenta pomoći će pravovremeno otkrivanje komorbiditeta kao što su renalna insuficijencija, HIV, dijabetes i depresija.

#### 3.1. Početna evaluacija

Većina programa ima obrazac za prijem pacijenata sa MDR TB kako bi se obezbijedilo prikupljanje svih odgovarajućih podataka. Primjer obrasca za prijem pacijenata je uključen u *DOTS-Plus priručnik*, a isto tako se može naći i na web stranici <http://www.pih.org>. Minimum informacija koji se uzima na obrascu za prijem pacijenata trebao bi uključiti sljedeće:

#### I Historijat

##### 1. Demografski podaci

- a. Ime, godište, spol
- b. Adresa
- c. Vrsta pacijenta: novi, neuspjelo liječenje, nastavak liječenja nakon prekida, recidiv, preseljenje, ili ostalo (koje uključuje hronične slučajeve)

##### 2. TB historijat

- a. Datum početne dijagnoze
- b. Datum početka i datum završetka svih prethodnih liječenja: pridržavanje režimima liječenja, rezultati
- c. Mikroskopski rezultati i rezultati kultura
- d. Rezultati DST
- e. Neželjeni efekti i alergije
- f. Hirurška liječenja (resekcija, sonda grudnog koša)
- g. Komplikacije (pneumotoraks, empiem, masovna hemoptiza)
- h. Vrsta TB: pulmonarna, ekstrapulmonarna, ili oboje (ako je ekstrapulmonarna, navesti mjesto)

##### 3. Zdravstvena i socijalna anamneza

- a. Hronična oboljenja, uključujući HIV, dijabetes, renalnu insuficijenciju, hroničnu bolest jetre, hroničnu bolest srca
- b. Ranija psihijatrijska historija
- c. Trenutni lijekovi koji nisu antituberkulotici

### **III-40 • Evaluacija i praćenje pacijenata na liječenju**

- d. Alergije
  - e. Upotreba alkohola, narkotika i duvana
  - f. Historija boravka u zatvorskim institucijama
  - g. Posljednji menstrualni ciklus i način kontracepcije
4. **Dokumentirani MDR TB kontakti i oni na koje se sumnja**
- a. Historijat liječenja kontakata
  - b. Trenutni status
  - c. Podaci DST
  - d. Procjena koliko je bila bliska interakcija pacijenta sa kontaktom
5. **Pregled sistema:** kašljanje, proizvodnja sputuma, groznica, noćno znojenje, gubitak težine (uključujući podatak o ranijoj težini prije pojave bolesti, sa datumom), otežano disanje, apetit, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija, glavobolja, bol u perifernom dijelu noge, gubitak sluha, depresija, anksioznost.

## **II Fizički pregled**

1. Vitalni znaci
2. Puls
3. Krvni pritisak
4. Disanje (broj udihova)
5. Visina i težina
6. Pregled kože, glave, vrata, orofarinks, kardiovaskularnog sistema, bronho-pulmonarnog sistema, abdominalnih organa, ekstremiteta i nervnog sistema.

## **III Laboratorijski i pomoćni testovi**

1. Osnovni radiogram grudnog koša
2. Laboratorijski testovi
  - a. Test urina za otkrivanje trudnoće
  - b. Elektroliti
  - c. Urea i kreatinin (za povišen kreatinin, razmotrite obavljanje 24-satni kreatinin klirens)
  - d. Hemogram
  - e. Sputum za testiranje razmaza, kulture i osjetljivosti na lijekove
  - f. Psihijatrijska procjena
  - g. Osnovni audiometrijski pregled

### 3.2. Praćenje liječenja

Pacijenta treba pregledati onoliko često koliko je to potrebno. Blagovremeno i odgovarajuće tretiranje neželjenih efekata je ključno za pridržavanje režima liječenja. Pored toga, potrebne su mjesecne posjete radi praćenja liječenja dok je pacijent na režimu injektabilnih sredstava. Nakon prestanka davanja injektabilnih sredstava, kontrolne posjete mogu biti rjeđe, npr. svaka dva ili tri mjeseca.

Kapreomicin češće dovodi do poremećaja elektrolita nego ostala injektabilna sredstva.

Direktni pregled sistema trebao bi biti urađen tokom svake posjete kako bi utvrdili respiratorne smetnje, GI intoleranciju na lijekove, napredovanje gubitka sluha ili tinitus, i nuropsihijatrijske efekte. Tokom posjete je potrebno obaviti fizički pregled, kao i rutinsko praćenje laboratorijskih testova, kao i ostalih indiciranih testova. U Tabeli 4 nalaze se preporučena rutinska laboratorijska praćenja; a ostali testovi se mogu raditi po potrebi.

**Tabela 4: Rutinsko praćenje pacijenata na antituberkuloznim lijekovima drugog reda**

Test	Učestalost	Komentari
Rentgen grudnog koša	Svakih 6 mjeseci	
Kreatinin i kalij	<p>Pacijenti bez faktora rizika za renalne bolesti: mjesечно dok su na terapiji injektabilnim lijekovima, ako su resursi dostupni.</p> <p>Pacijenti sa DM, HIV, renalnom insuficijencijom, ili pacijenti &gt; 50 godina starosti: kreatinin i kalij bi trebalo mjeriti sedmično u toku prvog mjeseca, a nakon toga bar jednom mjesечно.</p>	Ako se poveća kreatinin, lijekove treba prilagoditi prema Tabeli 9. (Onda kada se doza prilagodi, kreatinin bi trebalo provjeravati sedmično dok se ne stabilizira.)
TSH	Svakih 6 do 9 mjeseci	Osnovni kod pacijenata > 50 godina

### 3.3. Neredovan i neposlušan pacijent

Direktna opservacija tretmana (DOT) u liječenju MDR TB predstavlja zahtjev. Međutim, čak i uz primjenu DOT-a, neki pacijenti neredovno uzimaju lijekove ili ih ne uzimaju u propisanim dozama. Takvi pacijenti predstavljaju veliki izazov za radnike koji provode DOT, sestre/tehničare i ljekare. Ljekarski tim bi trebao analizirati probleme zbog kojih je pacijent neposlušan čim se pojave prvi znaci da se pacijent ne pridržava režima liječenja.

### **III-42 • Evaluacija i praćenje pacijenata na liječenju**

- Dogоворити појету ljekara pacijentu, DOT radnika i sestre/tehnicičara kako bi se detaljno razgovaralo o tome zašto pacijent propušta doze lijekova. Ako su doze propuštene zbog problema u rasporedu, često se to može dogоворити (npr. isporuka doze na posao).
- Razvoju psihijatrijskih simptoma mora se posvetiti naročta pažnja. Psihološka podrška kroz zakazivanje sastanka sa psihijatrom ili savjetnikom ili učestvovanjem u grupnoj terapiji je često od pomoći. Ako pacijenti imaju ozbiljne simptome depresije ili psihoze, a nije im dostupan psihijatar, ljekar koji se brine o pacijentu možda bi trebao početi sa psihijatrijskim lijekovima dok psihijatar ne bude dostupan. Često se doze propuštaju zbog toga što se neželjeni efekti ne tretiraju kako treba. Ako je to slučaj, indicira se agresivnija kontrola neželjenih efekata.
- Pacijente bi trebalo pregledati i ocjenti eventualnu zloupotrebu alkohola i narkotika. Iako su takva ponašanja teška za modificiranje, obrazovanje i savjetovanje o bolestima ovisnosti može biti od pomoći. Pored toga, kod takvih pacijenata dokazano su uspješne grupe za podršku i programi od dvanaest koraka kao što su Anonimni alkoholičari i trebalo bi ih primjenjivati kod razmaz negativnih pacijenata kada god je to moguće.
- Kako bi se povećalo pridržavanje režima liječenja mogu se koristiti olakšice i stimulacije. Razlika između olakšica i stimulacija jeste u tome da olakšica omogućava pacijentu da bude u skladu sa liječenjem (npr., novac za autobus da dođe na kliniku), dok stimulacija nagrađuje pacijenta zato što se pridržava režima liječenja. Stimulacije mogu uključiti neke stvari kao što su ekstra vaučeri za prijevoz, korpa hrane na kraju sedmice redovnog liječenja, odjeća, finansijska pomoć ili jelo na mjestima na koja pacijenti dolaze da bi primili lijek. Često je nejasna razlika između olakšice i stimulacija. Naprimjer, korpa hrane može služiti kao stimulacija pacijentu da ostane na terapiji, ali to isto tako može biti olakšica za pacijenta da poboljša ishranu i da učini terapiju efektivnijom. Ostale stimulacije i olakšice uključuju obrazovanje, slanje kod socijalnih radnika, sveobuhvatnu ljekarsku pomoć, dodjelu slučaja zdravstvenom radniku koji radi u zajednici, terapiju kod zloupotrebe supstanci, isporuku lijekova u školi, kući, ili na poslu kako bi se izašlo u susret boljem organiziranju dnevnih obaveza i zdravstvenoj zaštiti koja odgovara kulturološkim zahtjevima.
- Na kraju, kada se iscrpe sva sredstva čiji je cilj pridržavanje tretmana, od pacijenta se traži da potpiše ugovor koji sadrži pravila pridržavanja režima liječenja (npr. ne više od dvije propuštene doze u toku perioda od jednog mjeseca). Primjer ugovora o pridržavanju terapije može se naći na web stranici Partnera u zdravstvu ([www.pih.org](http://www.pih.org)). Ako se ovakav ugovor prekrši, liječenje se trajno prekida.

### 3.4. Napuštanje ili prekid tretmana

Kada pacijent želi napustiti terapiju u ranoj fazi, potrebno je uložiti sve napore da mu se objasni važnost završetka potpunog režima terapije. Potrebno je da razgovarate u potpunosti o razlozima zbog kojih pacijent želi zaustaviti liječenje i, ako je moguće, da pokušate poboljšati bilo koju tešku situaciju koja može doprinijeti pacijentovoj želji da napusti liječenje. Često je potrebna agresivnija kontrola neželjenih efekata ili promjene rasporeda za uzimanje doza. Ako je moguće, pokušajte izbjegći mijenjanje režima, s obzirom da to može podrivati važnost uzimanja svih lijekova i može uzrokovati da i drugi pacijenti traže slične promjene. Kao i sa neposlušnim pacijentima, potrebno je uraditi evaluaciju koja uključuje procjenu pacijenta na depresiju i/ili zloupotrebu supstanci. Olakšice i stimulacije mogu se uzeti u obzir. Na kraju, ako pacijent odbija sve intervencije i insistira na napuštanju terapije, on treba potpisati obrazac odbijanja njege (uzorak obrasca se može naći na PIH web stranici: <http://www.pih.org.>)

### 3.5. Ponovni početak liječenja

U rijetkim prilikama kliničar može odlučiti da ponovno počne liječenje pacijenata kojima je terapija zaustavljena zbog nepridržavanja režima liječenja ili pacijenata kod kojih je dolazilo do propuštanja terapija. Ne postoje konkretnе smjernice za ponovni početak terapije za MDR TB nakon prekida liječenja. Slijedi razuman protokol koji je dogovoren konsenzusom:

- Osigurajte da pacijent potpiše novi ugovor o pridržavanju režima liječenja (vidi gore)
- Uzmite potpunu anamnezu i obavite fizički pregled
- Uzmite razmaz i kulturu
- Ako je pozitivan, kulturu treba poslati na DST
- Uradite radiogram i ponovite početne laboratorijske pretrage
- Režim i trajanje liječenja za pacijente koji počinju sa ponovnom terapijom zavise od mjeseca u kojem je pacijent napustio terapiju i kliničkog stanja u kojem se pacijent vraća na terapiju (Vidi Tabelu 5).

Kod pacijenata koji nisu uzimali terapiju u periodu dužem od šest mjeseci treba ocijenti da li je došlo do aktiviranja bolesti, a ako jeste, pacijent treba početi sa kompletno novim tokom liječenja. Ako nije prisutna aktivna bolest, potrebno je koristiti kliničku procjenu kako bi se odlučilo da li ponovno započeti terapiju. Ako se terapija ne započne ponovno, kod pacijenta treba redovno pratiti pojavu znakova recidiva oboljenja.

### III-44 • Evaluacija i praćenje pacijenata na liječenju

Tabela 5: Predloženi algoritam za ponovni početak terapije nakon standardnog liječenja

Dužina liječenja prije napuštanja terapije	Rezultat posljednje kulture prije napuštanja terapije – ILI – rezultat razmaza po povratku na terapiju	Akcija
Manje od 3 mjeseca	Pozitivan ili negativan	Svi pacijenti sa manje od tri mjeseca tretmana treba da počnu novi kurs liječenja koristeći svoje ranije DST.
Između 3 i 12 mjeseci	Pozitivan	Početak liječenja i slanje na DST. Prilagoditi režim kada DST rezultati stignu. (Ako se sumnja da je režim liječenja pacijenta bio neuspješan u vrijeme napuštanja, uzeti u obzir kreiranje novog režima umjesto ponovnog počinjanja originalnog režima.)
	Negativan	Ponovni početak kod pacijenta sa injektabilnim sredstvima dok se ne vrate dvije kulture. Svi pacijenti u ovoj kategoriji trebalo bi da, nakon početne konverzije, dobiju minimalno 24 mjeseca terapije ukupno.
Više od 12 mjeseci	Pozitivan	Poslati na DST i početi potpuno novi tok liječenja.
	Negativan	Ako je pacijent bio skinut sa liječenja injektabilnim sredstvima u vrijeme prekida i nema dokaza o kliničkom pogoršanju, onda se može ponovno početi sa svim oralnim lijekovima bez prethodnog korištenja injektablinih sredstava.

## 4: Pomoćna/adjuvantna terapija i strategija

### 4.1. Kortikosteroidi

Upotreba kortikosteroida kao pomoćnog sredstva kod pacijenata koji su na liječenju zbog MDR TB, pokazala je da oni ne povećavaju mortalitet i mogu pomoći u ublažavanju simptoma ako su u pitanju slijedeći slučajevi:

- Teška respiratorna insuficijencija
- Uključenost centralnog nervnog sistema
- Larinksna TB

Ne postoje dokazi o tome da je jedan kortikosteroid bolji od drugog. Prednizon je u širokoj upotrebi, počevši od 1 mg/kg sa postepenim smanjenjem do doze od 10 mg sedmično. Nagli prekid uzimanja prednizona može biti opasan kod pacijenata koji su na terapiji kortikosteroidima.

Kortikosteroidi mogu isto tako ublažiti simptome pacijentima sa opstruktivnim pulmonarnim bolestima. U takvim slučajevima prednizon se može davati u manjim količinama u toku jedne do dvije sedmice, sa početkom od oko 1 mg/kg i smanjenjem doze po 5-10 mg dnevno.

### 4.2. Operacija

Operacija kao pomoćno sredstvo u slučajevima gdje je hemoterapija bila neuspješna, za pacijente sa lokaliziranom bolešću, može znatno poboljšati rezultate onda kada su dostupni stručni hirurzi specijalisti u oblasti grudne hirurgije i odlična postoperativna njega.

Kada bolest ima formu koja omogućava resekciju tkiva, operaciju je potrebno uzeti u obzir u sljedećim slučajevima:

- Ako je klinički ili bakteriološki odgovor na hemoterapiju bio neuspješan nakon tri do šest mjeseci liječenja.
- Visoka vjerovatnoća neuspješnosti ili recidiva, zbog visokog stepena rezistencije ili ekstenzivne parenhimske uključenosti, bez obzira na status razmaza i kulture.
- Ako postoji mogućnost dodatnih promjena i komplikacija na parenhimu, npr. hemoptiza, bronhiekstazija, bronhopleuralna fistula ili empiem.
- Vraćanje na status pozitivne kulture za vrijeme DOTS-Plus terapije.
- Relaps nakon završetka DOTS-Plus terapije i razmatra se daljnja individualizirana hemoterapija.

#### **IV-46 • Pomoćna/adjuvantna terapija i strategija**

Često postoje ograničenja u broju operacija koje određena država može da obavi, a koje postavljaju finansijski resursi ili dostupni ljekari ili opremljeni prostori. Slijedi spisak prioritetnih slučajeva koje bi trebalo uzeti u obzir za operaciju:

1. Perzistentna ili teška hemoptiza
2. Pacijenti koji imaju visok nivo rezistencije
  - Pacijente sa vrstama bakterija koje pokazuju visok nivo rezistencije potrebno je podvrgnuti evaluaciji kako bi se odredila mogućnost resekcije oboljelog pluća.
  - Ovim pacijentima je potrebno uraditi resekciju što je prije moguće.
  - Oni bi trebali nastaviti sa svojim režimima do potpunog završetka liječenja.
  - Čak i ako se stanje pacijenta promijeni i pacijent postane bakteriološki negativan, s obzirom na visoku rezistenciju, i dalje postoji mogućnost da liječenje neće uspjeti i samim tim bi pacijenta trebalo uzeti u obzir za operaciju.
3. Lokalizirana forma bolesti pogodna za hiruršku intervenciju (tj. kaverna ili uništeno tkivo pluća) kod pacijenata koji i dalje imaju pozitivnu kulturu.
  - Kod svih pacijenata kod kojih se na rentgenskom snimku primjeti kaverna ili oštećeno plućno krilo, trebalo bi evaluirati mogućnost hirurške resekcije oštećenog plućnog krila ili kaverne.
4. Lokalizirana hirurška bolest (tj. kaverna ili oštećeno tkivo pluća) kod pacijenata sa negativnom kulturom.

#### **Vremensko određivanje operacije**

Iako je konverzija razmaza prije intervencije idealna, operaciju bi trebalo izvršiti u ranoj fazi terapije i obično se radi u prvih dva do šest mjeseci terapije. Ako nije moguće postići konverziju prije operacije, onda se preporučuju bar tri mjeseca hemoterapije.<sup>2</sup>

#### **Evaluacija pacijenata prije operacije**

Pacijenti bi trebali primiti antituberkulozne lijekove na osnovu dokumentirane ili pretpostavljene osjetljivosti na lijekove i prije i poslije operacije. Pripremanje kandidata za operaciju sastoji se u sljedećem:

- Evaluacija bi trebala početi kompjuterskom tomografijom grudnog

koša kako bi se ocijenio intenzitet bolesti. Ako je bolest lokalizirana ili se postavlja pitanje da li je promjena dovoljno lokalizirana da bi mogla biti resecirana, torakalni hirurg sa iskustvom u obavljanju operacija nad pacijentima sa tuberkulozom bi trebao pogledati historiju pacijenta i tomografiju.

- Kada se smatra da je pacijent prihvatljiv hirurški kandidat, on treba uraditi testove pulmonarne funkcije i, u nekim slučajevima, i sken ventilacione perfuzije kako bi se evaluirao predviđeni postoperativni forsirani ekspiratorni volumen u jednoj sekundi (FEV1). Pacijenti bi trebali imati predvidjeni postoperativni FEV1 > 0.8 da bi bili smatrani kandidatima za operaciju.
- Ako je pacijentov predviđeni postoperativni FEV1 prihvatljiv, predoperativno se radi analiza krvi na HCT, ABG, elektrolite, ureu i kreatinin. Predoperativni EKG bi trebao biti urađen pacijentima starijim od 50 godina i pacijentima sa dijabetesom.

### Dužina liječenja nakon operacije

Svim pacijentima je potrebno nastaviti terapiju u periodu od 18 do 24 mjeseca, tokom kojeg se dobija stalna negativna kultura. Pacijentima kojima je operacija bila pomoćno sredstvo nakon neuspjelog pokušaja liječenja hemoterapijom, terapija može biti produžena u postoperativnom periodu.

- Kod pacijenata koji imaju pozitivan nalaz razmaza ili kulture u vrijeme operacije, liječenje se nastavlja minimalno 18 mjeseci nakon dokumentiranih negativnih nalaza kulture.
- Kod pacijenata koji imaju negativan nalaz razmaza ili kulture u vrijeme operacije, liječenje je potrebno nastaviti minimalno 18 mjeseci nakon konverzije kulture i ne manje od 6 mjeseci nakon operacije.
- Ako patološki nalaz i dalje pokazuje uzročnike u kulturi, bilo bi razumno nastaviti terapiju još 18 do 24 mjeseca nakon operacije, radije nego 18 mjeseci nakon konverzije kulture sputuma.



## 5: Posebne situacije u liječenju MDR TB

### 5.1. MDR TB i pedijatrija

Djeca sa MDR TB, generalno, imaju primarnu rezistenciju koja im je prenesena u kontaktu sa odraslima oboljelim od MDR TB. Kada se dobije DST, trebalo bi ga koristiti kao smjernice za terapiju. Međutim, zbog toga što djeca imaju tuberkulozu sa malim brojem uzročnika, ona često imaju negativnu kulturu. Kod djece čiji su nalazi kulture negativni, a koji imaju kliničke dokaze o aktivnoj TB kao i kontakt sa osobom registriranom na MDR TB, liječenje bi trebalo biti usmjereno na osnovu rezultata DST kontakta.

Postoje ograničeni podaci o korištenju antituberkuloznih lijekova drugog reda u toku dužeg vremenskog perioda kod djece. Potrebno je pažljivo uraditi razmatranje rizika i koristi svakog lijeka kod određivanja režima liječenja. Iskren razgovor sa pacijentom i članovima porodice je ključan, posebno na početku terapije. S obzirom na aspekte ugroženosti po život oboljelih od MDR TB, nema lijekova koji su absolutno kontraindicirani kod djece. Djeca koja su liječena od MDR TB su, generalno, tolerirala lijekove drugog reda, uključujući i aminoglikozide, cikloserine i etionamide.

Trebalo bi zapamtiti da, dok su fluorokinoloni doveli do zakašnjenja u razvoju hrskavice kod vrste štenadi<sup>3</sup>, iskustvo u liječenju djece sa cističnom fibriozom nije pokazalo slične efekte na ljudska bića.<sup>4,5</sup> Pored toga, etionamid i cikloserin se efektivno koriste kod djece i dobro se podnose. Općeno, lijekove treba davati u skladu sa težinom (vidi Tabelu 6). Praćenje težine na mjesecnom nivou je zbog toga posebno bitno u pedijatrijskim slučajevima, sa prilagođavanjem doza u skladu sa povećanjem težine djeteta.

## V-50 • Posebne situacije u liječenju MDR TB

Tabela 6: Pedijatrijsko doziranje antituberkuloznih lijekova drugog reda

Lijekovi	Oblici doziranja	Dnevne doze mg/kg/ dnevno	Učestalost	Maksimalna dnevna doza
Kanamicin	Ampula: 37,5, 250, 333, 500 mg/ml	15-30	QD	1 g
Amikacin	Ampula: 50, 250 mg/ml	15-30	QD	1 g
Kapreomicin	Ampula: 1 g/ml	15-30	QD	1 g
Ciprofloksacin	Tablete: 100, 250, 500, 750 mg Oralna suspenzija: 250 mg, 500 mg/5ml	20-40	BID	1.5 g
Etionamid	Tablete: 250 mg	15-20	BID	1 g
Protonamid	Tablete: 250 mg	15-20	BID	1 g
Cikloserin	Kapsule: 250 mg	15	QD ili BID	1 g
PAS	PASER® 4 g paketa	150	QD ili BID	12 g
Clofazimin	Tablete: 50 mg	3-5	BID	300 mg
Amoksicilin / Klavulonat	Tablete: 500 / 125 mg	25-45 (na osnovu komponente amoksicilina)	BID	2 g

Tabela 6: Pedijatrijsko doziranje antituberkuloznih lijekova drugog reda

Napomena: Optimalne doze ofloksacina, levofloksacina, moxifloksacina i gatifloksacina još uvijek nisu određene kod djece.

## 5.2. MDR i trudnoća

Pacijentice u reproduktivnoj dobi trebale bi biti podvrgnute testovima trudnoće na početku evaluacije. Preporučuje se kontracepcija svim ženama koje koriste terapiju za MDR TB. Obzirom da oralna kontracepcijska sredstva mogu imati smanjenu efikasnost zbog potencijalne interakcije sa lijekovima, preporučuje se korištenje medroksi-progesterona (Depo-Provera) intramuskularno svakih 13 sedmica ili metoda fizičke zaštite (npr. dijafragma ili kondom) tokom cijelog trajanja liječenja. Svi pacijenti se podstiču da koriste kondome kako bi se zaštitili od seksualno prenosivih bolesti.

Donja tabela daje spisak antituberkuloznih lijekova koji se najčešće koriste u liječenju MDR TB. Trudnoća nije kontraindikacija liječenju aktivne MDR TB, s obzirom da aktivna, neliječena TB i MDR TB predstavljaju veliki rizik za život i majke i fetusa.

Tabela 7: Bezbjednost antituberkuloznih lijekova za vrijeme trudnoće

Lijek	Klasa sigurnosti*	Komentari
<b>Lijekovi prvog reda</b>		
<i>Izonijazid (H)</i>	C	Iskustvo kod trudnica pokazuje sigurnost. Piridoksin (vitamin B <sub>6</sub> ) treba koristiti za vrijeme trudnoće.
<i>Rifampicin (R)</i>	C	Iskustvo kod trudnica pokazuje sigurnost.
<i>Etambutol (E)</i>	B	Iskustvo kod trudnica pokazuje sigurnost.
<i>Pirazinamid (Z)</i>	C	Koristiti pažljivo kada je neophodan. Većina referenci pokazuju da je siguran za upotrebu.
<i>Streptomycin (S)</i>	D	Izbjegavajte upotrebu gdje je to moguće. Evidentiran toksičan efekat na razvoj uha fetusa. Moraju se pažljivo razmotriti rizici i koristi. Izbjegavati korištenje kada je to moguće.
<b>Lijekovi drugog reda</b>		
<i>Kanamicin (KM), Amikacin (AMK)</i>	D	Izbjegavati korištenje kada je to moguće. Evidentiran toksičan efekat na razvoj uha fetusa. Moraju se pažljivo razmotriti rizici i benefiti. Izbjegavati korištenje kada je to moguće.
<i>Kapreomicin (CM)</i>	C	Izbjegavati korištenje kada je to moguće. Manja ototoksičnost nađena kod odraslih na kapreomicin nego na aminoglikozide: nepoznato da li se ovi podaci mogu ekstrapolirati i na razvoj uha fetusa. Generalno, injektabilne supstance se izbjegavaju kod trudnica, ali u situacijama u kojima je život u opasnosti, kada je potrebna injektabilna supstanca, kapreomicin može doći u obzir. (U okviru studija nad glodarima, nađena su talasasta rebra.)
<i>Fluorokinoloni (FQ)</i>	C	Koristiti pažljivo kada je neophodan. Nisu nađeni teratogeni efekti kod ljudi kada se koristi u toku kratkih vremenskih perioda (2-4 sedmice). Iskustvo sa dugoročnom upotrebotom kod trudnica je ograničeno, ali s obzirom na baktericidne aktivnosti, koristi mogu prevladati rizičnost.
<i>Etionamid (Ethio)</i>	C	Izbjegavati korištenje kada je to moguće. <sup>6,7</sup> Teratogeni efekti pokazani u studijama nad životinjama; znatno povećavanje mučnine u trudnoći.
<i>Cikloserine (SC)</i>	C	Nema značajnog iskustva kod trudnica; studije nad životinjama nisu evidentirale toksičnost.
<i>PAS (PAS)</i>	C	Koristiti pažljivo kada je neophodan. Smatra se da nije teratogen.

## V-52 • Posebne situacije u liječenju MDR TB

Clofazimine (CFZ)	C	Koristiti pažljivo kada je neophodan; izgleda da je lijek siguran kada se koristi u manjim dozama za vrijeme trudnoće i to u liječenju lepre, ali je iskustvo ograničeno.
Klaritromicin (CLR)	D	Izbjegavati korištenje kada je to moguće. Može biti teratogen.
Rifabutin (RFB)	B	Iskustvo kod trudnica pokazuje sigurnost.
Amoksicilin / Klavulonat (AMX/CLV)	B	Iskustvo kod trudnica pokazuje sigurnost.

\* A = sigurnost uspostavljena korištenjem studije nad ljudima;

B = pretpostavljena sigurnost na osnovu studije nad životinjama;

C = neizvjesna sigurnost, studije radene na ljudima i životinjama nisu pokazale neželjene efekte;

D = nesigurni, evidentan rizik koji se može opravdati pod određenim kliničkim okolnostima.

Trudnice bi trebale biti pažljivo pregledane, uzimajući u obzir doba u kojem su zanijele kao i ozbiljnost MDR TB. Rizike i benefite liječenja MDR TB trebalo bi pažljivo razmotriti, sa tim da primarni cilj bude konverzija razmaza kako bi se zaštitilo zdravlje majke i djeteta, i prije i poslije rođenja.

- S obzirom da se većina teratogenih efekata pojavljuje u prvom tromjesečju, terapija se može odgoditi do drugog tromjesečja, osim ako se ne pojave simptomi koji ukazuju na prijetnju po život.
- Pacijentice u trećem tromjesečju imaju smanjen rizik od teratogeneze, mada još uvijek postoji mogućnost da aminoglikozidi oštete uho fetusa. Uglavnom se aminoglikozidi ne koriste u režimima liječenja trudnica.
- Ako postoji mogućnost, treba početi liječenje u drugom ili trećem tromjesečju sa tri ili četiri oralna lijeka koja su već pokazala efikasnost protiv uzročnika bolesti, a onda pojačati režim sa injektabilnim sredstvom i ostalim lijekovima odmah nakon porođaja.

Novorođene bebe su pod visokim rizikom razvoja milijarne tuberkuloze. Majke sa pozitivnim rezultatima razmaza trebale bi izbjegavati blizak kontakt sa novorođenčadima, ostavljajući njegu bebe nekom članu porodice dok one ne budu imale negativan razmaz. Alternativno, majke mogu koristiti N-95 maske, međutim nije proučen, stepen zaštite koji omogućavaju maske.

Efekti antituberkuloznih lijekova na novorođenče u toku dojenja nisu ispitani u potpunosti. Zbog toga je upotreba zamjene za majčino mlijeko u ishrani novorođenčeta razuman način da se izbjegnu bilo kakvi neželjeni efekti. Međutim, upotreba zamjene za majčino mlijeko u ishrani novorođenčeta će zavisiti od višestrukih faktora, uključujući resurse pacijenta, sigurnost snabdijevanja vodom, kao i bakteriološki status majke. Ako okruženje nije odgovarajuće za korištenje zamjene za majčino mlijeko u ishrani

novorođenčeta, onda se može uzeti u obzir dojenje. Tabela 8 daje pregled informacija u vezi sa dojenjem i antituberkuloznim lijekovima.

**Tabela 8: Dojenje i antituberkulozni lijekovi**

Lijek	Kompatibilan sa lijekovima (prema APP)	% koncentracije majčinog mlijeka u poređenju sa terapeutskim dozama za novorođenčad <sup>84, 8</sup>
H	Da. Kod dojene novorođenčadi pokazano je da su imala napade koji su dobro reagovali na piridoksin. Novorođenčad sa G6PD deficitom mogu biti osjetljiva na (hemoliza) izonijazid. <sup>9</sup> Preporučuje se piridoksin (vitamin B <sub>6</sub> ) radi prevencije periferne neuropatije i napada kod novorođenčadi.	6,4–25%
R	Da.	0,57–7,3%
E	Da.	2,8–6,9%
Z	Nije poznato.	0,75–1,5%
S	Da. Slaba apsorpcija GI trakta.	0,95–22,5%
AMK	Da. Slaba apsorpcija GI trakta.	Nije nađeno.
KM	Da. Slaba apsorpcija GI trakta.	0,95–1,8%
CM	Nepoznato. Koncentracija u majčinom mlijeku nepoznata.	Nije nađeno.
CS	Da.	11–28%
CPX	CPX nivoi u amnionskoj tečnosti i majčinom mlijeku skoro kao u serumu.	Nije nađeno.
PAS	Nepoznato.	0,05–0,95%
Ethio / Prothio	Nema podataka o koncentracijama u majčinom mlijeku.	
CFZ	Prisutno u majčinom mlijeku.	Nije nađeno.
AMX / CLV	Amoksicilin se izlučuje u majčino mlijeko u niskim količinama. Izlučivanje Klavulonata u majčino mlijeko nepoznato.	Nije nađeno.
CLR	Vjerovatno izlučivanje u majčino mlijeko. Sigurno iskustvo sa drugim makrolidima.	Nije nađeno.

### 5.3. MDR TB i dijabetes

Liječenje TB kod osoba koje žive sa dijabetesom dati će slabije rezultate ako se ne provodi dobra kontrola glukoza. Vrlo često ljekari koji liječe pacijente oboljele od tuberkuloze treba da osiguraju odgovarajuću njegu koju zahtjeva dijabetes. Pored toga, dijabetes može potencirati neželjene efekte, a posebno renalnu disfunkciju i perifernu neuropatiju. Slijedeće smjernice se predlažu kao pomoć u pristupu osobama koje žive sa dijabetesom oboljele od MDR TB:

#### 1. Medicinsko praćenje

- Dijabetes se mora pomno pratiti u toku cijelog DOTS-Plus liječenja. TB ljekar treba da bude u bliskoj komunikaciji sa ljekarom koji se bavi pacijentovim dijabetesom.

#### 2. Obrazovanje pacijenata

- Dijabetična dijeta – sve medicinske sestre/tehničari i pomoćno osoblje koje radi sa osobama koje žive sa dijabetesom moraju biti upoznati sa osnovama ove dijete. (Dostupni informacioni paketi objavljeni od strane Nacionalnog instituta za dijabetes i gastrointestinalne i bubrežne bolesti.)
- Kontrola težine
- Vježbanje
- Briga o stopalima
- Simptomi hipoglikemije i hiperglikemije

#### 3. Praćenje glukoze

- Ciljevi kapilarnog testiranja krvi predstavljaju slijedeće vrijednosti glukoze: 80–120 mg/dl prije jela; 100–140 mg/dl prije spavanja. Ove vrijednosti bi trebalo da budu biti više ako pacijent pokazuje sklonost ka hipoglikemiji.
- Pacijenti će možda trebati period intenzivnog praćenja glukoze dok se ovi ciljevi ne ispune.
- Onda kada pacijent bude na stabilnoj dozi inzulina, nivo šećera se mora pratiti četiri puta sedmično kako bi se osiguralo da ciljevi budu ostvareni.
- Ako je pacijent na oralnim antidiabetičkim sredstvima, njegov šećer u krvi se mora pratiti dva puta sedmično.

#### **4. Redovno praćenje**

- Kreatinin i kalij bi trebalo pratiti na sedmičnom nivou u toku prvog mjeseca, a nakon toga bar mjesечно.
- Ako se kreatinin povisi, trebao bi se provjeriti kreatinin klirens, a antituberkulozni lijekovi bi se trebali prilagoditi prema Tabeli 9. Onda kada se doza prilagodi, kreatinin bi se trebao provjeravati dok god se ne ustali.
- HbA<sub>1C</sub> svaka tri mjeseca ako se liječenje mijenja ili ako pacijent ne ispunjava ciljeve: svakih 6 mjeseci ako je stabilan.
- Cilj za HbA<sub>1C</sub> < 7.
- Pregled retine jednom godišnje.

#### **5. Pregled i liječenje kod hipertenzije**

- Provjera krvnog pritiska svakog mjeseca.
- Pacijenti sa hipertenzijom i dijabetesom bi trebali početi terapiju ACE-inhibitorom.

#### **6. Prevencija dijabetičke neuropatije**

- Doziranje injektabilnog sredstva prema renalnom protokolu.
- Razmotrite korištenje ACE-inhibitora za pacijente sa albuminurom (> 300 mg/24 sata).

#### **5.4. MDR TB i renalna insuficijencija**

Renalna insuficijencija zbog dugotrajne bolesti tuberkuloze nije neobična. Pacijentima sa renalnom insuficijencijom potrebno je posvetiti veliku njegu tokom davanja lijekova drugog reda, a doze i/ili intervali između doziranja trebaju biti u skladu sa podacima iz Tabele 9. Formula za izračunavanje kreatinin klirensa (CrCl) ili stope gromerularne filtracije (GFR) jeste:

**Procijena stope gromerularne filtracije (GFR) =**

$$\frac{(140 - \text{godine}) (\text{idealna tjelesna težina u kg})}{(72) (\text{serumski kreatinin, mg/dl})} \text{ za muškarce (x 0,85 za žene)}$$

Normalne vrijednosti za kreatinin klirens su:

Muškarci: 97 do 137 ml/min

Žene: 88 od 128 ml/min

## V-56 • Posebne situacije u liječenju MDR TB

Tabela 9: Doziranje selektiranih antituberkuloznih lijekova kod renalne disfunkcije

Lijek	Promjena učestalosti?	Preporučena doza i učestalost kod pacijenata sa kreatinin klirensom < 30 ml/min ili za pacijente koji su na hemodializiti‡§¶
Izonijazid	Nema promjene	300 mg jednom dnevno, ili 900 mg 3 x sedmično
Rifampicin	Nema promjene	600 mg jednom dnevno, or 600 mg 3 x sedmično
Pirazinamid	Da	25–35 mg / kg / doza 3 x sedmično
Etambutol	Da	15–25 mg / kg / doza 3 x sedmično
Ciprofloksacin	Da	1000–1500 mg / kg / doza 3 x sedmično
Ofloksacin	Da	600–800 mg / kg / doza 3 x sedmično
Levofloksacin	Da	750–1000 mg / kg / doza 3 x sedmično
Moxifloksacin	Nema promjene	400 mg jednom dnevno
Gatifloksacin	Da	400 mg / doza 3 x sedmično
Cikloserin	Da	250 mg jednom dnevno, ili 500 mg / doza 3 x sedmično
Etionamid	Nema promjene	250–500 mg / doza dnevno
p-Aminosalicilna kiselina	Nema promjene	4 g / doza, dva puta dnevno
Streptomycin	Da	12–15 mg / kg / doza 2 ili 3 puta sedmično **
Kapreomicin <sup>10</sup>	Da	12 – 15 mg / kg / doza 2 ili 3 puta sedmično **
Kanamicin	Da	12–15 mg / kg / doza 2 ili 3 puta sedmično **
Klofazimin	Nema promjene	200–300 mg dnevno
Amoksicilin / Klavulonat	Da	1 g baziran na dnevnoj komponenti amoksicilina

Napomene:

\* Prilagođeno od Američkog Torakalnog Udrženja / Centar za kontrolu i prevenciju bolesti / Američko društvo za infektivne bolesti. Liječenje tuberkuloze. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:603-662.

† Daju se standardne doze osim u slučajevima intolerancije da bi se iskoristio baktericidni efekat zavisan od koncentracije mnogih tuberkuloznih lijekova;

‡ Lijekove treba davati nakon hemodialize, na sam dan hemodialize (ovo isto tako dozvoljava lako uspostavljanje DOT-a, direktno opservirane terapije, tri puta sedmično).

§ Treba razmotriti praćenje koncentracije lijekova u serumu kako bi se osigurala adekvatna apsorpcija lijekova bez pretjerane akumulacije i kako bi se izbjegla toksičnost.

¶ Trenutno nisu dostupni podaci za pacijente koji su na peritonealnoj dijalizi. Dok podaci ne postanu dostupni, počnite sa dozama preporučenim za pacijente koji su na hemodializu i verificirajte adekvatnost doziranja koristeći praćenje koncentracije u serumu.

|| Adekvatnost doze od 250 mg dnevno nije utvrđena. Trebalo bi postojati pažljivo praćenje dokaza neurotoksičnosti (ako je moguće, mjeriti koncentraciju u serumu i vršiti prilagođavanje prema tome).

\*\* Treba biti oprezan sa injektabilnim sredstvima kod pacijenata sa narušenom renalnom funkcijom, zbog povećanog rizika i od ototoksičnosti i od nefrotoksičnosti.

### Također zapamtite da:

Paraaminosalicilna kiselina (PAS) može pogoršati renalnu acidozu. Pripravci PAS-a koji sadrže natrijeve soli mogu rezultirati pretjeranim nakupljanjem natrija, te ih je stoga potrebno izbjegavati. Pripravci PAS-a koji ne sadrže natrijevu so (npr. Jacobus PASER®) mogu se koristiti bez opasnosti zadržavanja natrija.

Ciprofloksacin se slabije izlučuje putem bubrega nego levofloksacin ili ofloksacin i preferira se u slučajevima hroničnog otkaza bubrega.

U nastavku se nalazi primjer prilagođavanja doze lijeka u slučaju renalne insuficijencije:

**Pacijent, muškarac, ima vrijednost kreatinina u serumu = 2,4 , godine = 59, idealna tjelesna težina = 53 kg. Kolika bi trebala biti doza kapreomicina (CM)?**

Korak 1: Izračunajte stopu gromerularne filtracije (GFR) =

$$\frac{(140 - \text{godine}) (\text{idealna tjelesna težina u kg})}{(72) (\text{serumski kreatinin, mg/dl})} = \frac{(140-59)(53)}{(72)(2,4)} = 24,8 \text{ ml / min}$$

Korak 2: Provjerite u Tabeli 9 i uradite adekvatno prilagođavanje doza. U ovom slučaju 24,8 ml/min dolazi ispod 30 ml/min. Doza CM-a data iz Tabele 9 je 12–15 mg/kg. Doza koja bi se propisala bi bila između (12) (53) = 636 mg i (15) (53) = 795 mg. Razumno je odabrati dozu između ove dvije količine koju je relativno lako uzeti iz ampula. U ovom slučaju je 750 mg tri puta sedmično logičan izbor.

Korak 3: Periodično provjerite kreatinin (često jednom sedmično, ali i češće kod pacijenata sa ozbiljnom renalnom insuficijencijom) i ponovno prilagodite lijekove bilo kojoj promjeni.

Napomena: Svaki lijek u režimu odredjenom za ovoga pacijenta bi trebao biti ispitani i prilagođen pacijentu ako je to potrebno.

Da je ovdje u pitanju žena, GFR = 24,8 x 0,85 = 21,1 ml/min.

## 5.5. MDR TB i infekcije centralnog nervnog sistema

Ako pacijent ima simptome koji ukazuju na zahvaćenost centralnog nervnog sistema (CNS) sa MDR TB, režim koji se koristi bi trebao imati adekvatnu penetraciju u CNS. Pacijenti sa MDR TB trebali bi koristiti cikloserin u maksimalnim dozama jer on ima najbolju penetraciju u CNS od svih antituberkuloznih lijekova drugog reda.

**Tabela 10: Penetracija antituberkuloznih lijekova u CNS**

Lijek	Penetracija u CNS
<i>Izoniazid</i>	Dobra penetracija. Jednaka serumu.
<i>Rifampicin</i>	Adekvatna penetracija u prisustvu upale (10–20%).
<i>Pirazinamid</i>	Dobra penetracija.
<i>Etambutol</i>	Generalno niska. U prisustvu upale, 4–64%.
<i>Streptomycin</i>	Niska. U prisustvu meningealne upale, otprilike 10% lijekova prođe barijeru krv-mozak.
<i>Kanamicin</i>	Penetracija samo u moždanice pod upalom.
<i>Amikacin</i>	Penetracija samo u moždanice pod upalom.
<i>Kapreomicin</i>	Penetracija samo u moždanice pod upalom.
<i>Kinoloni</i>	Slaba. Za ciprofloksacin i ofloksacin, penetracija je 5–10%, a u moždanice pod upalom 50–90%.
<i>Etionamidi</i>	Dobra penetracija.
<i>Cikloserin</i>	Izuzetno dobra penetracija.
<i>Paraaminosalicilna kiselina</i>	Slaba.

## 5.6. Psihijatrijski pacijent i zavisnost od supstanci

Preporučuje se uraditi psihijatrijsku evaluaciju prije početka liječenja svih pacijenata sa MDR TB. Početna evaluacija služi za evidentiranje svih psihičkih stanja koja su ranije postojala i daju osnovu za poređenje u slučaju razvoja novih simptoma u toku liječenja. Treba se u potpunosti baviti bilo kojom psihijatrijskom bolešću identificiranom na početku ili u toku tretmana. Postoji visoka bazna incidenca depresije i anksioznosti kod pacijenata sa MDR TB, koji su često povezani sa hronicitetom i socioekonomskim faktorima stresa koji su doprinijeli razvoju bolesti.

Liječenje ne bi trebalo odgađati dok se čeka psihijatrijska evaluacija. Ako psihijatar nije dostupan, ljekar koji liječi pacijenta bi trebao uraditi početnu psihijatrijsku procjenu. Prihvatljivo je takodjer pričekati da oboljeli pacijent postane razmaz negativan prije potpune psihijatrijske evaluacije, da

se smanji izloženost MDR TB psihijatra, drugih zdravstvenih radnika i pacijenata na psihijatrijskoj klinici.

Liječenje psihijatrijskim lijekovima, individualna savjetovanja i/ili grupna terapija mogu biti potrebni u liječenju pacijenata koji boluju od neke psihijatrijske bolesti ili kod kojih se javi neka neželjena reakcija. Liječnik koji liječi tuberkulozu bi trebalo biti uključen u sve modalitete pristupa. Grupna terapija je veoma uspješna u obezbjeđivanju podrške pacijentima koji boluju od MDR TB i može biti od pomoći pacijentima sa ili bez psihijatrijskih bolesti.

Pacijent ovisan od supstanci predstavlja težak izazov. U takvim slučajevima potrebno je ponuditi liječenje ovisnosti. Trebalo bi preporučiti potpunu apstinenciju od alkohola ili lijekova. Ipak, aktivna upotreba alkohola ili lijekova ne predstavlja apsolutnu kontraindikaciju liječenju. Ako se liječenje stalno prekida zbog pacijentove ovisnosti, MDR TB terapija bi se trebala prekinuti dok liječenje ovisnosti ne bude uspješno riješeno. Dobar DOT daje pacijentu kontakt i pruža podršku zdravstvenih radnika koji često mnogo pomažu u uspješnom smanjenju bolesti ovisnosti.

Cikloserin češće daje nuspojave kod psihijatrijskih pacijenata i kod pacijenata ovisnih o alkoholu ili narkoticima. Međutim, ako se cikloserin smatra važnim za režim, trebao bi se koristiti i kod takvih pacijenata, a pacijenti pod nazorom radi praćenja nuspojava.

Svi ljekari koji liječe MDR TB trebali bi raditi zajedno sa psihijatrom i imati uhodan sistem za psihijatrijske hitne slučajeve, uključujući psihoze, suicide i bilo koju situaciju koja uključuje ugroženost života pacijenta ili drugih osoba. Prijem u psihijatrijsku bolnicu bi trebao biti dostupan 24 sata dnevno. Potrebno je preduzeti adekvatne mjere kontrole infekcije za pacijente koji zahtijevaju hospitalizaciju, a koji su razmaz pozitivni.

Poglavlje 7 i Dodatak 4 razmatraju Protokole i posebne strategije koje se bave pitanjima psihijatrijskih nuspojava.



## 6: Pristup kod neuspješnog liječenja

### 6.1. Definicija neuspješnog liječenja

Ne postoji jednostavna definicija za određivanje da li je liječenje pacijenta neuspješno. Planovi individualiziranog liječenja često prate ciklus i, ako nema odgovora, režim i plan liječenja ponovo se procjenjuju i formulira se novi plan akcije. Često se dodaju novi lijekovi kao i pomoćne opcije – najčešće operacije. Treba inicirati promjenu liječenja ako nema konverzije sputuma do četvrtog mjeseca liječenja pacijenta ili ako se pojavi novi razmaz pozitivan ili kultura pozitivan rezultat nakon četvrtog mjeseca liječenja kod ranije konvertiranih pacijenata.

Kod neuspjelog režima liječenja nikada se ne dodaje samo jedan lijek. Potrebno je dodati bar dva lijeka i, ako je moguće, dodati tri ili više novih antituberkuloznih lijekova za koje se vjeruje da će uzročnik biti osjetljiv na njih.

Uspkos tome što nema jednostavne definicije za određivanje neuspješnosti liječenja, često se dešava da u toku liječenja postane jasno kako se pacijentovo stanje ne poboljšava. Znakovi koji su indikacija neuspješnog liječenja su:

- Stalno pozitivni nalazi razmaza i kulture nakon 8. mjeseca liječenja.
- Ekstenzivna ili bolest proširena na oba plućna krila bez opcija za operaciju.
- Visoki stepen rezistencije bez opcija da se dodaju dva dodatna sredstva.
- Sveukupno pogoršanje kliničkih znakova koji obično uključuju gubitak težine i respiratornu insuficijenciju.

Mada ne moraju svi ovi znaci biti prisutni da bi se pacijentovo liječenje proglašilo neuspješnim, međutim ako oni postoje se vjerovatno neće pustići izlječenje.

Zdravstveni radnik treba uvijek istražiti da li je pacijent uzimao propisane lijekove, a trebalo bi provesti intervju DOT radnika. Ako su zdravstveni radnici uvjereni da su svi lijekovi korišteni i ako ne postoji mogućnost dodavanja lijekova ili podvrgavanja operativnom zahvatu, potrebno je prekinuti terapiju.

## **6.2. Prekid terapije**

Postoje dva važna razloga za prekidanje terapije. Prvi je kvalitet pacijentovog života. Lijekovi koji se koriste u liječenju MDR TB imaju znatne nuspojave. Ako se nastavi davanje tih lijekova pacijentima kod kojih liječenje nije uspjelo, oni mogu uzrokovati dodatnu patnju pacijentu. Drugi razlog prestanka uzimanja lijekova je taj što neuspjelo liječenje pacijenta može povećati rezistenciju uzročnika, koji onda mogu da idu dalje i prenose se na druge.

Klinički tim (ljekari, sestre/tehničari i DOT radnici koji su uključeni u njegu pacijenta) treba da razmotri prekid terapije. Kada on donese takvu odluku, potrebno je odrediti jasan plan pristupa porodici i pacijentu. U nekim okolnostima bi bilo bolje prvo početi razgovore sa članovima porodice, tako da oni mogu razumijeti i podržati odluku prije nego što se pristupi pacijentu. U nekim drugim okolnostima tim može početi razgovore sa pacijentom, a onda kasnije uključiti članove porodice. Ovaj proces obično obuhvata određeni broj posjeta tokom nekoliko sedmica. Posjete kući daju odličnu mogućnost da se razgovara sa svim članovima porodice u jednom poznatom okruženju.

## **6.3. Podrška u slučaju neuspješnog liječenja**

Onda kada je donesena odluka o prekidu terapije, postoji određeni broj mjera podrške koje se mogu koristiti. Važno je nastaviti sa posjetama ljekara i da se pacijent ne osjeća napuštenim. Mjere podrške uključuju:

- **Kontrolu bola.** Kodein sa acetaminofenom pruža ublažavanje bolova do srednjeg nivoa bola i pomaže pri kontroli kašlja. Ako postoji moćnost, mogu se koristiti jači analgetici tamo gdje je to potrebno.
- **Ublažavanje respiratorne insuficijencije.** Može se koristiti kisik kako bi se poboljšala dispnea. Uopćeno, to je indicirano kod pacijenata sa  $pO_2 < 55 \text{ mmHg}$  ili  $O_2\text{Sat} < 89\%$ , i trebalo bi se titrirati kako bi se podigao na  $O_2\text{Sat} < 90\%$ . Kisik se obično počinje davati na 2–4 L/min preko nazalne kanile. Ako je potrebno više od 5 L/min, kisik bi se trebao dati preko maske. Kod nekih pacijenata se može pojaviti zadržavanje  $CO_2$ , stoga bi se to trebalo provjeriti prije početka davanja kisika ili povećavanja doze kisika. Morfin isto tako pruža značajno ublažavanje respiratorne insuficijencije i trebalo bi ga ponuditi ako je dostupan.
- **Nutricionistička podrška.**
- **Redovne medicinske posjete.** Onda kada terapija prestane još uvijek je potrebno nastaviti sa redovnim posjetama ljekaru i timu koji pruža podršku.

- **Nastavak uzimanja pomoćnih lijekova.** Potrebno je nastaviti sa svim potrebnim pomoćnim lijekovima.
- **Hospitalizacija, program dugogodišnje njegi i njega u staračkim domovima.** Teško je kada član porodice premine u kući. Potrebno je ponuditi program dugogodišnje njegi porodicama koje žele pacijenta zadržati kod kuće, a onima kojima njega kod kuće nije dostupna, potrebno je ponuditi njegu do kraja života u okviru neke zdravstvene institucije.
- **Mjere kontrole infekcija.** Pacijent koji je skinut sa terapije jer je ona bila neuspješna, ostaje infektivan dugo vremena, često sa uzročnicima rezistentnim na mnoge lijekove. Mjere kontrole infekcija veoma su važne kod takvih pacijenata i trebalo bi ih sprovesti ili u kućnom okruženju ili u institucijama.



## 7: Pristup kod neželjenih efekata na antituberkulozna sredstva

Blagovremena i odlučna zaštita od neželjenih efekata prilikom korištenja antituberkuloznih lijekova drugog reda doprinosi da se pacijent pridržava propisanog režima liječenja. DOT radnik bi trebao biti upoznat sa uobičajenim nuspojavama antituberkulozne terapije. Pacijente kod kojih se primijete nuspojave trebaju uputiti, po potrebi, medicinskim sestrama/tehničarima i ljekarima. Razgovor i naprijed navedeni protokoli mogu služiti kao vodiči za postupanje kod neželjenih efekata. U Tabeli 11 se nalazi spisak uobičajenih nuspojava, sredstava koja ih vjerovatno izazivaju, kao i predlog strategije postupaka. Dodatak 4 predstavlja dijagrame i tok postupaka kod nuspojava, a Dodatak 5 navodi doze lijekova koji se često koriste za liječenje nuspojava.

**VII-66 • Pristup kod neželjenih efekata na antituberkulozna sredstva**

Tabela 1: Neželjeni efekti, vjerovatni uzročnici i strategije pristupa

Neželjena reakcija	Vjerovatni uzročnici	Predložena strategija pristupa	Komentari
Napad	CS H FQ	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Prestati sa upotrebom vjerovatnog uzročnika dok čekate razriješenje napada.</li> <li>2) Uvesti antikonvulzivnu terapiju (npr. fenitoin, valproinska kiselina)</li> <li>3) Razmisliti o povećanju pirodoksina na maksimalnu dnevnu dozu (200 mg dnevno).</li> <li>4) Ponovo početi sa vjerovatnim uzročnikom ili ponovo inicirati vjerovatnu supstancu u manjoj dozi, ako je to ključno za režim.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Antikonvulzivni tretman se generalno nastavlja do završetka MDR TB liječenja ili dok je prekinuta upotreba vjerovatnog uzročnika.</li> <li>2) Historija ranijeg poremećaja napada ne predstavlja kontraindikaciju za upotrebu sredstava nabrojanih ovđe, ako su napadi pacijenta pod kontrolom i/ili ako pacijent prima antikonvulzivnu terapiju.</li> <li>3) Pacijenti sa historijom ranijih napada mogu biti pod povećanim rizikom za razvoj napada u toku MDR TB terapije.</li> </ol>
Periferna neuropatija	CS H FQ S KM AMK CM E Ethio	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Uzeti u obzir povećanje pirodoksina na maksimalnu dnevnu dozu (200 mg dnevno).</li> <li>2) Promijeniti parenteral na CM, ako je kod pacijenta evidentirana osjetljivost na CM.</li> <li>3) Inicirati terapiju sa tricikličnim antidepresivima, kao što je amitriptilin. NSAR ili acetaminofen mogu pomoći u ublažavanju simptoma.</li> <li>4) Manje doze vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim.</li> <li>5) Prekid upotrebe vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Za pacijente sa komorbiditetom (npr. dijabetes, HIV, alkoholizam) je možda vjerovatnije da će razviti perifernu neuropatiju, ali ova stanja ne predstavljaju kontraindikaciju za korištenje sredstava navedenih ovđje.</li> <li>2) Neuropatija može biti nepovratna, međutim, neki pacijenti mogu osjetiti poboljšanje kada se prekine sa upotrebom vjerovatnih uzročnika.</li> </ol>

	S KM AMK CM CLR	Gubitak slуха	<p>1) Evidentirati gubitak slуха i uporediti ga sa osnovnom audiometrijom.</p> <p>2) Promijeniti parenteralnu terapiju i uključiti CM, ako je kod pacijenta evidentirana osjetljivost na CM.</p> <p>3) Smanjiti dozu vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim. Lijek se uobičajeno daje tri puta sedmično.</p> <p>4) Prekinuti sa vjerovatnim uzročnikom, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim.</p>	<p>1) Pacijenti ranije podvrgnuti tretmanu amino-glikozidima mogu imati osnovni gubitak slуха. Tim pacijentima mogla bi biti od pomoći da se uradi audiometrija na samom početku MDR TB terapije.</p> <p>2) Gubitak slуха, generalno, nije reverzibilan.</p> <p>3) Rizik dalieg gubitka slуха se mora saviti u odnos sa rizicima prestanka injektabilnih sredstava u rezimu liječenja.</p>
	CS H FQ Ethio	Psihotični simptomi	<p>1) Obustaviti davanje vjerovatnog uzročnika u kratkom vremenskom periodu (od jedne do četiri sedmice) dok se psihotični simptomi ne stave pod kontrolu.</p> <p>2) Inicirati antipsihotičke lijekove.</p> <p>3) Smanjiti dozę vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim.</p> <p>4) Prekinuti sa upotreboom vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne komprimira režim.</p>	<p>1) Neki pacijenti trebat će nastaviti sa anti-psihotičkim liječenjem sve vrijeme MDR TB terapije.</p> <p>2) Ranja historija psihijatrijskih bolesti nije kontraindikacija za upotrebu sredstava navedenih ovde, ali može povećati vjerovatnočnu razvoja psihotičkih simptoma.</p> <p>3) Psihotički simptomi su generално reverzibilni nakon završetka sa MDR TB terapijom ili prestankom upotrebe vjerovatnog uzročnika.</p>
	Socioekonomiske okolnosti, hronične bolesti, CS, FQ H Ethio	Depresija	<p>1) Poboljšanje socioekonomskih uvjeta.</p> <p>2) Grupna ili individualna savjetovanja.</p> <p>3) Iniciranje antidepresivnih lijekova.</p> <p>4) Smanjiti dozu vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim.</p> <p>5) Prekinuti sa upotreboom vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne komprimira režim.</p>	<p>1) Sociokonomski uvjeti i hronične bolesti ne trebaju biti poticajene kao faktori koji doprinose depresijama.</p> <p>2) Depresivni simptomi mogu oscilirati za vrijeme terapije i mogu se poboljšati uz uspješno liječenje bolesti.</p> <p>3) Historija ranje depresije nije kontraindikacija za korištenje sredstava navedenih ovđe, međutim, ovi pacijenti mogu imati povećan rizik za razvoj depresije u toku MDR TB terapije.</p>

**VII-68 • Pristup kod neželjenih efekata na antituberkulozna sredstva**

Neželjena reakcija	Vjerovatni uzročnik/ci	Predložena strategija pristupa	Komentari
Hipoteroidizam	PAS Ethio, posebno kada se daje u kombinacijama	1) Inicirati terapiju tirosinom. 2) Pratiti TSH i periodično prilagođiti tiroksin.	1) Potpuno reverzibilan po prestanku korišćenja PAS ili Ethio. 2) Općenito, nema potrebe prestati sa vjerovatnim uzročnikom.
Mučnina i povraćanje	Ethio PAS H E CFZ Z	1) Procijeniti dehidraciju. Inicirati rehidraciju, ako je indicirana. 2) Inicirati terapiju protiv mučnine i povraćanja. 3) Smanjiti dozu vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim. 4) Prestati sa vjerovatnim uzročnikom, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim, rijetko potrebno.	1) Mučnina i povraćanje su općeprištutni u ranim sedmiciama terapije i obično se smanjuju u toku vremena liječenja ili pomoćne terapije. 2) Elektrolite bi trebalo pratiti i nadomjestiti, ako je povraćanje ozbiljno. 3) Reverzibilno, po prestanku upotrebe vjerovatnog uzročnika. 4) Teška abdominalna nelagoda i akutan abdome su evidentirani kod upotrebe klofazimina. Iako su ovakvi izvještaji rijetki, ako se pojavi ovaj efekat, potrebno je prestati sa klofaziminom.
Gastritis	PAS Ethio H E CFZ Z	1) Antacidi (npr. kalcijum karbonat, H2-blokatori, inhibitori proton pumpne). 2) Obustaviti davanje vjerovatnog jednog ili više uzročnika u kraćim periodima (npr. od jedan do sedam dana). 3) Smanjiti dozu vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim. 4) Prestati sa vjerovatnim uzročnikom, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim.	1) Teški gastritis kao onaj koji se manifestira preko hematemaza i melena je rijedak. 2) Treba pažljivo vremenski odrediti doziranje antacida tako da se ne kosi sa apsorpcijom antituberkuloznih lijekova (treba biti dva sata prije ili poslije antituberkuloznih lijekova). 3) Reverzibilan, po prestanku upotrebe vjerovatnog uzročnika.

Hepatitis	Z R H Ethio PAS E FQ	1) Prestati sa upotrebom vjerovatnog uzročnika dok čekate rješenje hepatitis-a. 2) Eliminirati ostale potencijalne uzročnike hepatitis-a. 3) Razmotriti trajan prekid najvjerovaljnijih uzročnih supstanci. Ponovo uvesti preostale lijekove, jednog po jednog, počinjući prvo sa hepatotskičnim sredstvima, uz praćenje funkcije jetre.	1) Historija ranjeg hepatitis-a bi se trebala analizirati radi određivanja najvjerovaljnijeg uzročnog sredstva/sredstava, omi se mogu izbjечti u budućim režimima. 2) Generalno reverzibilan po prestanku upotrebe vjerovatnog uzročnika.
Renalna disfunkcija	S KM AMK CM	1) Prestati sa upotrebom vjerovatnog uzročnika. 2) Razmotriti upotrebu CM ako je neki aminoglikozid bio parenteralno administriran u režimu. 3) Prilagoditi sve TB lijekove prema kreatinin klirensu (vidi Tabelu 9).	1) Historija dijabetesa ili renalne bolesti nije kontraindikacija za upotrebu sredstava navedenih ovde, iako pacijenti sa ovim komorbiditetima mogu imati povećan rizik za razvoj renalne disfunkcije. 2) Renalni poremećaj može biti trajan.
Poremećaji elektrolita (Hipokaliemija i Hipomagnezijemija)	CM KM AMK S	1) Provjeriti kalij. 2) Ako je kalij nizak, također provjeriti magnezij (kao i kalcij), ako se sumnja na hipokalemiju. 3) Zamjeniti elektrolite ako je potrebno. (vidi tabele 13, 14 i 15).	1) Ako je prisutna teška Hipokaliemija, razmotrije hospitalizaciju. 2) Ameliorid 5 – 10 mg QD ili spironolaktон 25 mg QD može smanjiti gubljenje kalija i magnezija, i koristan je u refraktarnim slučajevima. 3) Poremećaji elektrolita su najčešće nađeni kod upotrebe kapreomicicina.
Optički neuritis	E	1) Prestati sa upotrebom E. 2) Poslati pacijenta kod oftalmologa.	1) Obično se povlači kod prekida E. 2) Malo je slučajeva optičkog neuritisa koji su pripisani streptomicincu.
Artralgija	Z FQ	1)Inicirati terapiju sa nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima. 2) Inicirati režim vježbi. 3) Smanjiti dozu vjerovatnog uzročnika, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim. 4) Prestati sa vjerovatnim uzročnikom, ako je to moguće uraditi, a da se ne kompromitira režim.	1) Simptomi artralgije se generalno smanjuju tokom vremena, čak i bez intervencije. 2) Nivoi mokraćne kiseline moraju biti povećani kod pacijenata na pirazinamidu. Izgleda da allopurinol ne poboljšava nivo mokraćne kiseline.

Ove uobičajene nuspojave, kao i još važniji neželjeni efekti, razmatraju se u dijelovima koji slijede. Vidi Dodatak 1 u kojem se nalazi spisak svih lijekova koji se koriste u liječenju MDR TB i njihove uobičajene i rijetke nuspojave.

## 7.1. Anafilaksa i alergijska reakcija

Anafilaksa, iako izuzetno rijetka, jedna je od najozbiljnijih manifestacija alergije na lijek. Identifikacija i pristup kod anafilakse predstavljaju ključne vještine za sve one koji pružaju pomoć pacijentima koji su pod MDR TB terapijom. Anafilaksa se javlja u roku od nekoliko minuta nakon uzimanja uzročne supstance, sa klasičnim znacima opstrukcije disajnih puteva, kao što su stridor, šištanje, oticanje jezika, osjećaj „knedle“ u grlu i promuklost. Zajedno sa ovima, javljaju se i drugi simptomi, šok, svrab, urtikarija (sa ili bez angioedema), mučnina, povraćanje, grčevi i dijareja, koji mogu, ali ne moraju, biti prisutni. Akutna stabilizacija anafilakse zahtijeva osnovni uređaj za održavanje u životu, tj. održavanje protoka vazduha, disanja i cirkulacije (vidi Protokol 12). Potrebno je dati epinefrin i pacijenta hospitalizirati što je prije moguće.

Ostale ozbiljne reakcije mogu se pojaviti danima ili sedmicama nakon izloženosti uzročnoj supstanci. Crvenilo, groznica i hepatitis su ostale ozbiljne alergijske reakcije koje mogu biti posljedica upotrebe antituberkuloznih lijekova. Stivens-Džonsonov (Stevens-Johnson) sindrom se isto tako može javiti zbog upotrebe mnogih antituberkuloznih lijekova. Ovaj sindrom karakterizira stvaranje krasta i, u 90% slučajeva, sluzavih rana.

Kada je prisutna bilo koja od ozbiljnih alergijskih reakcija, treba prestati sa upotrebom svih antituberkuloznih lijekova. Liječenje alergijskih reakcija uključuje upotrebu epinefrina, kao što je gore pomenuto, kao i kortikosteroida i antihistamina. Ključno je odrediti koji lijek je izazvao reakciju. Onda kada je pacijentovo stanje bolje, antituberkulozna terapija se može ponovo početi kao „izazov“ - djelimična doza - na serijski način (vidi Tabelu 12), tako da se najvjerovalniji alergen daje prvi.

Pristup opisan u Tabeli 12 ne bi se trebao koristiti za sredstva koja su uzrokovala anafilaktičku reakciju. U rijetkim slučajevima, sredstvo koje je izazvalo anafilaksu može biti uvedeno preko protokola desenzibilizacije pod pažljivim hospitalnim nadzorom ljekara koji ima iskustva sa alergijama i imunologijom. Desenzibilizacija se radi samo onda kada su druge terapeutske opcije izuzetno ograničene.

Tabela 12: Primjer pristupa antituberkuloznim lijekovima

Lijek	Dan 1 (mg)	Dan 2 (mg)	Dan 3 (mg)	Dan 4 (mg)
Izonijazid	25	50	100	5 mg/kg
Rifampicin	50	100	150	10 mg/kg
Pirazinamid	125	250	500	25–30 mg/kg
Etambutol	100	200	400	20–30 mg/kg
Streptomycin				
Kanamicin	125	250	500	15–20 mg/kg
Kapreomicin				
Amikacin				
Ciprofloksacin	125	250	500	20 mg/kg
Ofloksacin	100	200	400	800 mg
Etionamid	62,5	125	250	15 mg/kg
Protoniamid				
Cikloserin	62,5	125	250	15 mg/kg
PAS	100 ujutro 200 uveče	500 ujutro 1000 uveče	2000 ujutro 2000 uveče	150 mg/kg

Napomena: Gore datu tabelu treba koristiti samo za pristup lijekovima kod kojih su reakcije bile blage do umjerene.

Za ozbiljne reakcije potrebno je koristiti manje doze tokom dužeg vremenskog perioda.

## 7.2. Depresija

Klinička depresija se odnosi na zbir simptoma koji traju duže od dvije sedmice, a koji ometaju normalno društveno i fiziološko funkcioniranje. Simptomi uključuju depresivna raspoloženja; gubitak interesa za aktivnosti u kojima se ranije uživalo; nedostatak energije; psihomotornu retardaciju (usporavanje govora, misli i pokreta); poremećaj apetita i spavanja; osjećaj krivice, bespomoćnost ili beznadužnost; nemogućnost koncentracije i moguća psihoza i/ili suicidna razmišljanja. Promjene raspoloženja su evidentirane kod CS, H, Ethio i AMX/CLV, dok se depresija uglavnom dovodila u vezu sa CS. Ostale etiologije uključuju psihosocijalne faktore stresa (uključujući siromaštvo, stigmu, nasilje u porodici), hipotiroidizam i zavisnost od narkotika ili alkoholizma (uključujući benzodijazepine). Visoka bazna prevalenca depresije može se очekivati kod pacijenata koji pate od hroničnih bolesti, štaviše, društvena stigma koja je povezana sa tuberkulozom često pogoršava pacijentovo osjećanje otudjenja i beznađa.

Prilikom pristupa pacijentu sa depresijom trebalo bi istražiti ostale uzroke ili faktore koji doprinose depresiji, uključujući i psihosocijalne faktore stresa. Mogu se koristiti formalne psihoterapije i grupe za podršku, a DOT radnici igraju ključnu ulogu u obezbjeđivanju savjeta i podrške porodica-ma i pacijentu.

Dokaze suicidnog i homicidnog razmišljanja bi odmah trebalo uzeti u obzir, kao i hospitalizaciju. Može se isto tako početi terapija antidepresivima, ako je to potrebno. Potreba da se prestane sa antituberkuloznim sredstvom zbog refrakatarne depresije je izuzetno rijetka. (Vidi Protokol 3 u Dodatku 4.)

### 7.3. Elektrolitičke abnormalnosti

Iako je to često asimptomatično, niski nivoi kalija i magnezija mogu imati za posljedicu umor, mijalgije, grčeve, parestezije, slabost donjih ekstremiteta, promjene ponašanja ili raspoloženja, pospanost i konfuziju. Ozbiljniji poremećaji mogu da dovedu do grčeva, paralize i srčanih aritmija opasnih po život. Zbog ovih razloga se preporučuje često praćenje elektrolita kod pacijenata sa značajnim GI gubicima i kod svih pacijenata koji su pod parenteralnom terapijom (vidi Tabelu 4 sa šemom praćenja). Gubljenje elektrolita se češće vezuje za kapreomicin nego za ostala injektabilna sredstva. Količina ukupnog tjelesnog gubitka kalija ( $K^+$ ) i magnezija ( $Mg^{++}$ ) može biti mnogo niža od količine koja se odražava kroz nivo u serumu.

Hipokalijemija (koja se definira kao nivo kalija u serumu ispod 3,5 meq/L) i Hipomagnezijemija (koja se definira kao nivo magnezija u serumu ispod 1,5 meq/L)\* nisu rijetke kod pacijenata koji su podvragnuti MDR TB terapiji i prouzrokovane su sljedećim:

- Direktnim renalnim tubularnim efektom aminoglikozida i kapreomicina
- Povraćanjem i dijarejom

Kada se dijagnosticiraju Hipomagnezijemija i Hipokalijemija:

- Potrebno je tretirati uzroke kao što su povraćanje i dijareja,
- Potrebno je obustaviti aritmogene lijekove (kao što su digoksin, triciklični antidepresivi), ako je to moguće.
- Potrebno je uraditi elektrodijagram kod pacijenata sa značajnim poremećajima elektrolita. Ako je QT segment produžen, treba obustaviti uzimanje bilo kojeg lijeka koji doprinosi njegovom produžavanju – uključujući i određene fluorokinolone, haloperidol, flukonazol i cisisaprid –.

\* Normalne granice mogu varirati u zavisnosti od laboratorijske izveštave.

### Liječenje hipokalijemije i hipomagnezemije:

- Može se provoditi oralno, ako poremećaji elektrolita nisu ozbiljni.
- Može se javiti potreba zamjene lijekova, aminoglikozida i kapreomicina, tokom cijelog ciklusa.
- Hipokalijemija će biti refrakatarna na liječenje, ako se ne liječi i Hipomagnezijemija.

Potrebno je potvrditi normalnu renalnu funkciju prije nadoknade, iako i pacijenti sa renalnom disfunkcijom trebaju primiti nadoknadu u manjim dozama. Obje vrste elektrolita mogu biti nadomještene IV ili oralnim putem. Kada je to moguće, gubitak kalija je potrebno poboljšati oralno povećanjem dijetetskog uzimanja ili dodataka sa kalijevim solima. Intravenozni tretman je potreban za pacijente sa gastrointestinalnim poremećajima ili ozbiljnom deficijencijom kalija. Vidi Protokol 14 u Dodatku 4.

Diuretici koji štede kalij (spironolakton, triamteren ili amilorid) se mogu koristiti kao pomoćna terapija kod ozbiljnog renalnog gubitka kalija, koji se javlja kod upotrebe aminoglikozida i kapreomicina. Treba biti oprezan kada se daju i diuretici koji štede kalij i nadoknađuje kalij jer može doći do pojave hiperkalemije.

Treba napomenuti da hipomagnezijemija često uzrokuje hipokalemiju i hipokalcemiju. I jedna i druga (hipokalijemija i hipokalcemija) mogu biti refrakatarne na liječenje, ako je prisutna hipomagnezijemija, a ne liječi se. S obzirom da nivoi magnezija u serumu ne odražavaju uvijek ukupan tjelesni sadržaj magnezija, često je potrebna empirijska zamjena magnezija u slučajevima hipokalemije, čak i ako su nivoi magnezija u serumu unutar normalnih granica.

Sve češće se u programima za borbu protiv tuberkuloze koriste dugoročno aminoglikozidi i kapreomicini što povlači potrebu određivanja dinamike i šeme nadoknade kalija, magnezija i kalcija. Preporuke iz DOTS-Plus programa iz Perua uključuju:

## Kalij

### Oralna nadopuna:

- KCl tablete se mogu rastapati u vodi ili uzimati kao pilule.
- Doza se može podjeliti i davati dva do tri puta dnevno.
- Dodatna dijeta sa bananama, narandžama /paradajzom/, sok od grejpfruta.

### IV Nadopuna

- NE TREBA preći više od 20 meq/hr KCl.
- Normalan pripravak sadrži 40 meq u 1 litru 0.9% NaCl, a maksimalan sadrži 60 meq/L.

Tabela 13: Učestalost i tabela zamjene za kalij

Nivo kalija u meq/L	Količina KCl	Kada da se uradi sljedeća kontrola (ranije, ako pacijent povraća ili ima dijareju)
4,0 ili više	Nema	Mjesečno
3,7–4,0	Nema	Mjesečno
3,4–3,6	20–40 meq	Mjesečno
3,0–3,3	60 meq	Dvije sedmice
2,7–2,9	80 meq	Jedna sedmica
2,4–2,6	80–120 meq	1–6 dana
2,0–2,3	60 meq IV i 80 meq PO	Svakih 6 do 24 sata
<2,0	60 meq IV i 100 meq PO	Svakih 6 sati sa agresivnom IV zamjenom. Razmotriti zadržavanje injektabilnih sredstava dok ne bude > 2,4.

## Magnezij

### Oralna nadopuna:

- Davanje:
  - Magnezij glukonata
  - Magnezij oksida
- Različiti preparati imaju različite količine elementarnog magnezija. Sljedeća tabela daje količinu doziranja u tabletama; pod pretpostavkom da tableta od 400 mg sadrži 240 mg elementarnog magnezija. Ako preparati koji se koristite imaju manje elementarnog magnezija, možda će se morati povećati doziranje tableta.
- Količine veće od 2000 mg se često lakše daju IV ili IM.

### IV Nadopuna

- Maksimalna koncentracija: 5 g ili 40 meq MgSO<sub>4</sub> u 1 litri 0,9% NaCl ili 5% dekstrozi.
- NE TREBA preći više od 150 mg u minuti.
- Ako nije hitan slučaj:
  - 2 g u 100 ml davati u toku 1–2 sata
  - 4 g u 250 ml davati u toku 2–4 sata.

### Intramuskularna nadopuna:

- 1 g (ili do 250 mg/kg) MgSO<sub>4</sub> bez razblaživanja IM svakih 6 sati.
- Nema prednosti nad IV magnezijem.
- Indicirano, ako nadopuna ne može biti administrirana PO ili IV.

Tabela 14: Učestalost i tabela zamjene za magnezij

Nivo magnezija u meq/L	Količina mg (ukupna dnevna doza)	Kada da se uradi sljedeća kontrola
1,5 ili više	Nema	Mjesečno
1,1–1,4	1000 mg – 1200 mg	Mjesečno
0,8–1,0	2000 mg (razmotriti IM)	1–2 sedmice
< 0,8	3000 mg – 6000 mg (dati IV ili IM)	1–6 dana

## Kalcij

- Simptomatska hipokalcemija bi se trebala liječiti, u hitnim slučajevima, sa 2 grama kalcij glukonata (180 mg elementarnog kalcija ili 20 ml 10% kalcij glukonata) IV u periodu od 10 minuta, koju slijedi infuzija 6 grama kalcij glukonata u 500 ml D5W u periodu od 4–6 sati. IV infuziju treba postepeno smanjivati. Inicijalna oralna doza za vrijeme tranzicije sa IV na oralnu terapiju je 1–2 g elementarnog kalcija tri puta dnevno.
- Kod dugoročnog tretmana tipična doza je 0,5–1,0 g PO TID.
- Hipomagnezijemija se mora liječiti ako je prisutna.
- Ukupni nivo kalcija u serumu treba prilagoditi kod niskog albumina (jonizirani nivoi kalcija ne trebaju biti prilagođavani). Ukoliko vrijednost serumskih albumina padne ispod 4 g/dL, ukupni serumski kalcij se koriguje dodavanjem 0,8 mg/dl za svako smanjenje serumskih albumina od 1 gr/dl. Praveći ovaku kalkulaciju, moguće je odrediti da li je prava hipokalcemija prisutna.

---

**Korekcija kalcija kod hipoalbuminemije =**

**0,8 (4,0-mjereni albumin) + evidentirani kalcij**

---

Tabela 15: Učestalost i tabela zamjene za kalcij

Nivo kalcija (ukupan kalcij prilagođen za niski albumin)	Količina KCl	Kada da se uradi sljedeća kontrola
>8,5 mg (>4,2 meq/L)	Nema	
7,5–8,4	500 mg TID	Mjesečno
7,0–7,4	1000 mg TID	1–2 sedmice
<7,0	Razmotrite IV i smanjujte do 1000 mg TID	1–4 dana

## Upotreba diuretika koji štede kalij u liječenju hipokalijemije i hipomagnezemije

- Određeni diuretici smanjuju renalni gubitak K i Mg:
  - Amilorid –10 mg dnevno
  - Spironolaktoni 25–50 mg dnevno
- Često se mora nastaviti sa nadoknadom K i Mg, ali u manjim količinama.
- Nuspojave diuretika koji štede kalij: učestalo mokrenjee, dehidracija, ginekomastija (nije zbilježena kod amilorida), gastritična intolerancija.

### Dodatne napomene:

- Uvijek liječite povraćanje i dijareju koji mogu doprinijeti poremećaju elektrolita.
- Preliminarne opservacije upućuju da kapreomicin može izazvati poremećaj elektrolita češće nego ostala injektabilna sredstva. Razmotrite promjenu CM na AMK ili KM, ako je uočena osjetljivost uzročnika na njih.
- Nastavite praćenje i nadoknadu elektrolita dok se ne okonča administracija injektabilnih sredstava.
- Poremećaj elektrolita nađeni kod naših pacijenata se uvijek koriguju nakon suspenzije injektibilnog sredstva. Ako se poremećaj elektrolita ne korigira onda kada se injektabilno sredstvo suspendira, razmotrite drugu etiologiju.

## 7.4. Gastrointestinalna intolerancija

Široki spektar gastrične intolerancije se kreće od mučnine i abdominalne nadutosti do gastritičnih ulkusa i refraktornog abdominalnog bola. Blagi simptomi, uključujući mučninu, rijetku stolicu i abdominalnu nadutost, česti su posebno u početnim mjesecima terapije. Često se nalaze i slučajevi gastritisa, posebno kod onih pacijenata koji su primili višestruku pret-hodnu terapiju. Simptomi u vezi sa gastritisom uključuju osjećaj žarenja u epigastriju ili nelagodu, kiseo okus u ustima, kao i pogoršanje simptoma ujutro i prije jela. Znaci gastritičnih ulkusa uključuju ozbiljne postprandijalne bolove, kao i hematemese i/ili melene. Simptomi gastritisa zbog kojih se kasnije daje terapija uključuju malapsorpciju masti i intoleranciju laktoze zbog efekata dugoročne upotrebe antibiotika na intestinalnu floru. Pored toga, taloženje kristala klofazimina može voditi do abdominalnih grčeva koji mogu biti veoma ozbiljni.

Sredstva koja će najvjerojatnije uzrokovati gastrointestinalnu intoleranciju su PAS, Ethio (Prothio), CFZ, H, E i Z. Ozbiljna mučnina i povraćanje bi isto tako trebali dovesti do sumnje na hepatitis. Rad na otkrivanju infektivnih uzroka dijareje bi trebao uključiti *C.difficile* i potrebno je da bude vođen poznavanjem regionalnih endemskih patogena. Alternativni uzroci gastritisa uključuju *H.pylori*, upotrebu alkohola i duvana, i lijekova (NSAR, aspirine, kortikosteroide).

Rani GI simptomi, iako česti, mogu biti umanjeni. Svi pacijenti sa osnovnim gastritisom trebali početi terapiju H2-blokatorima. Također, davanje etionamida (ili protonamid) počinje sa manjim dozama od 250–500 mg, povećavajući ih postepeno u periodu od jedne do dvije sedmice kako bi se postigla ciljana doza. Početni gastritički simptomi trebaju biti agresivno tretirani; važno je ponovo se uvjeriti kako se ovi simptomi smanjuju nakon prvih nekoliko sedmica terapije. Lijekovi protiv povraćanja i mučnine i antidiidi se često koriste ili na PRN osnovi ili na stalnoj osnovi. Antacide treba davati tri sata prije ili poslije davanja lijekova za tuberkulozu, zato što se oni mijesaju sa aktivnostima fluorokinolona. Liječenje gastritisa H2-blokatorima ili inhibitorom protonske pumpe često dovodi do ublažavanja bolova.

Za pacijente sa znatnom mučninom i/ili dijarejom potrebno je procijeniti nivo elektrolita ili hidracije i uraditi korekciju, ako je to potrebno. Isto tako treba razmotriti i druge moguće uzročnike kod pacijenata koji pate od refraktarnih GI simptoma. Samo u ozbiljnim slučajevima treba izvršiti prilagođavanje antituberkuloznih lijekova. U takvim slučajevima privremeni prekid (ili smanjenje doze) etionamida ili PAS-a može rezultirati efektivnom kontrolom simptoma prije nego što se pokuša uvesti normalno doziranje. U slučajevima ozbiljnog gastritisa i/ili sumnje na gastritični ulkus, potrebno je razmotriti hitnu hospitalizaciju i endoskopiju. (Vidi Protokole 4, 5 i 9 u Dodatku 4).

## 7.5. Glavobolje

Često uobičajene tokom početnih mjeseci terapije, pojavljuju se migrene ili histaminske главоболје и njihov odnos prema terapiji je nejasan. Psihosocijalni faktori stresa često doprinose ozbiljnosti simptoma главоболје. Kako bi se minimalno smanjila главоболја као и вртоглавица и poremećaji сна у почетку liječenja, počinje se sa CS po nižim dozama od 250-500 mg, postepeno ih povećavajući u toku jedne do dvije sedmice kako bi se dostigla željena doza. Većina главоболја se može liječiti antiinflamatornim sredstvima, mada refrakatarne главоболје mogu dobro reagovati na nisku dozu tricikličnih antidepresiva ili antiinflamatornih sredstava sa dodatnim analgetikom, као што је kodein. (Vidi Protokol 6 u Dodatku 4.) Meningitis, mada rijedak, zahtijeva hitnu intervenciju.

## 7.6. Hepatitis

Hepatitis karakteriziraju mučnina, povraćanje, žutica, žutica sklera, urin boje čaja, bijeda stolica i smanjen apetit. Sama tuberkuloza može uzrokovati hepatitis. Antituberkulozni lijekovi u vezi sa hepatitism uključuju H, R, Z, Ethio i PAS; ostale etiologije uključuju infekcije (npr. Hepatitis A, B, C, D, E; citomegalovirus, leptospiroza, Epštajn-Barov virus; herpes simpleks virus, žuta groznica; rubeola), upotrebu alkohola i drugih lijekova (npr. antiepileptici, acetaminofen, sulfa narkotici, eritromicin). Preporučuje se rutinski pregled testova serum-a jetre, a u prvim mjesecima terapije je moguće naći prolazne transaminaze. Međutim, klinički značajan hepatitis je skoro nepromjenljivo simptomatičan i dijagnoza se potvrđuje povišenim vrijednostima transeminaza ili direktnog bilirubina u serumu. Blago povećanje vrijednosti serumskih testova jetre se često može tolerirati. Mnogi kliničari ne prekidaju terapiju dok porast transaminaza u serumu ne dostigne vrijednosti koja je tri do četiri puta viša u odnosu na normalu.

Čim se dijagnosticira hepatitis odmah je potrebno prekinuti sa svim antituberkuloznim sredstvima i ostalim hepatotoksičnim lijekovima. Kada klinički odgovara, potrebno je istražiti i ostale uzroke pojave hepatitisa. Onda kada serumske vrijednosti jetrenih proba dosegnu nivo normalnih vrijednosti mogu se ponovo uključiti antituberkulozni lijekovi, jedan po jedan, dodajući novi lijek svaka tri do četiri dana, uz pomno praćenje serumskih vrijednosti jetrenih proba prije uvođenja novog lijeka. Najvjerojatniji uzročnik hepatitisa treba biti izostavljen iz serije lijekova. Ako se neko sredstvo trajno prekine davati, pokušajte ga zamijeniti drugim, manje hepatotoksičnim sredstvom. Shemu bi trebalo početi sredstvima koja imaju najveću mogućnost prouzrokovavanja hepatitisa. Ako je lijek odgovoran za hepatitis ključan u režimu pacijenta, lijek može biti toleriran u manjim dozama. (Vidi Protokol 7 u Dodatku 4.)

## 7.7. Hipotireoidizam

Hipotireoidizam uzrokuje neadekvatna proizvodnja tiroidnog hormona ili konverzija. Simptomi hipotireoidizma uključuju zamor, pospanost, intoleranciju hladnoće, suhu kožu, ispucalu kosu, zatvor, kao i povremenu depresiju i psihoze. Kod pregleda mogu se naći uvećana štitna žljezda i oslabljeni duboki tetivni refleksi. U slučajevima primarnog hipotireoidizma dijagnoza se potvrđuje nivoom tireostimulirajućeg hormona u serumu višim od 10,0 mU/L. I etionamid (ili protonamid) i PAS utiču na sintezu hormona i, u većini slučajeva, gdje je hipotireoidizam prouzrokovani MDR TB terapijom, pacijent prima i jedno i drugo. Ostali uzroci uključuju deficit joda, lijekove (litijum, amiodaron), ranije liječenje radioaktivnim jodom, disfunkciju štitne žljezde u vezi sa trudnoćom i Hašimotovu bolest.

Onda kada se isključe ostale etiologije potrebno je uključiti levotiroksin. Hipotireoidizam u vezi sa antituberkulznim lijekovima se, po našem iskustvu, lako kontrolira i ne mora zahtijevati prekid tiamida ili PAS-a. Disfunkcija štitne žljezde se rješava nakon što se okonča liječenje prestanskim MDR TB terapije, tako da se i zamjena hormona može isključiti nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja. (Vidi Protokol 8 u Dodatku 4).

## 7.8. Muskuloskeletni efekti

Artralgiye, artritis i mijalgiye su prolazni simptomi koji se najčešće nalaze u ranim mjesecima terapije, i koji su u vezi sa pirazinamidom, fluorokinolonima i tiamidima. Slični simptomi se mogu naći kod kostobolje, pseudokostobolje i degenerativnih stanja zglobova. Takvi simptomi su obično prolazni i mogu se liječiti antiinflamatornim lijekovima.

## 7.9. Nefrotoksičnost

Nefrotoksičnost se najbolje dijagnosticira povećanjem nivoa kreatinina u serumu iznad osnovnih vrijednosti. Iz ovog razloga preporučuje se rutinski pregled kreatinina u serumu, posebno dok pacijenti primaju parenteralnu terapiju. Dok se na ovaj način mogu otkriti asimptomatski slučajevi, simptomatski slučajevi se mogu naći uz bilo koji od sljedećih nalaza: oligurija ili anurija, simptomi retencije tečnosti kao što su otok, anasarka, ili zaduha; ili uremični simptomi, kao što su promjene mentalnog statusa (konfuzija, pospanost) ili upala seroznih membrana. Aminoglikozidi i kapreomicin su nefrotoksična sredstva, dok akutne renalne disfunkcije druge etiologije uključuju sepsu, lijekove (npr. vrste NSAR, ACE-inhibitore, sulfa lijekovi, diuretici), i vaskulitise.

Rizik od nefrotoksičnosti može biti umanjen podsticanjem fluida i izbjegavanjem ostalih nefrotoksičnih lijekova kod pacijenata koji su na parente-

ralnoj terapiji. Pored toga, svi pacijenti sa renalnom insuficijencijom zahtjevaju doziranje antituberkuloznih lijekova prema Tabeli 9, a koja uzima u obzir renalnu funkciju. S obzirom da su poremećaji acido-bazne ravnoteže i elektrolita ozbiljne komplikacije renalne disfunkcije, hemijski parametri u serumu bi trebali biti provjereni nakon što se otkrije abnormalnost kreatinina i/ili uree. Potrebno je ispitati i druge uzroke, te, ako je moguće, izbjegći sve nefrotoksične lijekove. U slučajevima blago povišenog kreatinina i/ili uree, može se nastaviti parenteralna terapija. Ako je soj koji izaziva infekciju osjetljiv, CM treba da zamjeni terapiju aminoglikozidima. U nekim slučajevima renalne insuficijencije moguća je opcija da se daju injektabilni lijekovi tri puta sedmično. Kada je u pitanju teška renalna disfunkcija, svu parenteralnu terapiju treba prekinuti i razmotriti hospitalizaciju. Pristup uključuje njegu i podršku sa korekcijom elektrolita i regliranjem volumena. (Vidi Protokol 10 u Dodatku 4.) U takvim slučajevima se preporučuje uključivanje nefrologa.

## 7.10. Ototoksičnost

Ototoksičnost se odnosi na oštećenje VIII kranijalnog nerva, što se obično manifestira gubitkom sluha i/ili zujanjem u ušima. Mogu se pojaviti također i ostali vestibularni simptomi, kao što su nistagmus, ataksija i gubitak ravnoteže. Navedeni simptomi se najčešće javljaju kod pacijenata koji primaju velike, kumulativne doze aminoglikozida i/ili kapreomicina, iako je otkriveno da i klaritromicin također ima ototoksične efekte. Istovremena upotreba furosemida, posebno u slučajevima renalne insuficijencije, može pogoršati ototoksične efekte ovih lijekova.

Iako je gubitak sluha nepovratan, daljnji gubitak se može sprječiti pre-stankom upotrebe uzročnog sredstva. Međutim, i pored gubitka sluha, kod pacijenata sa značajnom rezistencijom i/ili uznapredovalom bolesti može se osigurati nastavak injektabilne terapije. U takvim slučajevima kapreomicin može zamjeniti aminoglikozid, ako je uzrok infekcije osjetljiv na njega. Također se može uzeti u obzir korištenje injektabilnog lijeka tri puta sedmično.

## 7.11. Periferna neuropatija

Periferna neuropatija se odnosi na oštećenja nerava lociranih van centralnog nervnog sistema. Ova nuspojava se dovodi u vezu sa brojnim antituberkuloznim lijekovima, uključujući aminoglikozide, H, tiamide, fluorokinolone, CM, CS i E. Ostale etiologije uključuju DM, HIV, alkoholizam, hipotireoidizam, ostale narkotike (fenitojn, amiodaron, dapson, određena sredstva za hemoterapiju kancera), kao i deficijencije vitamina (npr. B<sub>12</sub>, folat, tiamin). Iako ispitivanje povodljivosti nerva čini zlatni standard dia-

gnostike, dijagnoza može biti urađena i na osnovu kliničke slike. Promjene se najčešće javljaju u donjim ekstremitetima i manifestiraju se poremećajem senzibiliteta (npr. otupljenost, bridenje, žarenje, bol, gubitak osjećaja topote), otežanim hodanjem, slabosću, kao i oslabljelim ili odsutnim dubokim tetivnim refleksima. Senzorne promjene se povremeno mogu pojavit u gornjim ekstremitetima i na drugim mjestima.

Pored profilakse piridoksinom, ostale preventivne mjere uključuju korekciju deficita vitamina kod pacijenata kod kojih je kompromitirana ishrana. Kada se dijagnosticira periferna neuropatija, potrebno je pozabaviti se i ostalim uzrocima koji dovode do ovog poremećajai. Opcije liječenja uključuju fizikalnu terapiju i triciklične antidepresive, ako ne postoje kontraindikacije. Treba napomenuti da ako pacijent prima parenteralne lijekove, potrebno je provjeriti elektrolite prije početka tretmana sa tricikličnim lijekovima. Potrebno je početi sa nižom dozom, npr. sa amitriptilinom 25 mg QHS, uz posmatranje odgovora na lijek bar jednu sedmicu. Ako pacijent izvještava da nije bilo odgovora, ova doza se može povećati do 75 mg QHS. Gabapentin (400-1200 mg TID) može biti efektivan kod pacijenata kod kojih tretman tricikličnim lijekovima ne uspije. (Vidi Protokol 11 u Dodatku 4).

## **7.12. Psihoza**

Psihoza se odnosi na zbir simptoma koji odražavaju dezintegraciju ličnosti ili gubitak kontakta sa realnošću. Vizuelne ili auditorne halucinacije, paranoja, katatonija, zablude i bizarno ponašanje predstavljaju neke od znakova psihoze. Osobe koje su zadužene za njegu pacijenata bi trebale biti upoznate sa znacima psihoze, s obzirom da je mnogo lakše raditi sa pacijentima kada su znaci blagi. CS je lijek koji se najviše dovodi u vezu sa psihozama, međutim, H, fluorokinoloni i tiamidi se isto tako dovode u vezu sa psihozom. Ostale etiologije uključuju psihosocijalne faktore stresa, depresiju, hipotireoidizam i ostale lijekove (benzdijazepine, određene antidepresive), kao i nedozvoljene narkotike i upotrebu alkohola.

Profilaksa piridoksinom može smanjiti rizik od neuroloških i psihijatrijskih neželjenih reakcija. Uobičajena doza je 150 mg dnevno za pacijenta na cikloserinu.

Kada je psihoza dijagnosticirana, potrebno je isključiti ostale moguće etiologije. Potrebno je razmotriti praćenje tokom dvadeset i četiri sata i moguću hospitalizaciju za sve pacijente sa očiglednom psihozom i/ili suicidnim ili homicidnim razmišljanjima. Antipsihotičku terapiju, npr. haloperidolom – treba započeti sa 1-5 mg PRN kod najranijih znakova psihoze. Tokom početne stabilizacije trebalo bi prekinuti sa davanjem CS i ponovo početi kasnije kada pacijent više ne bude psihotičan, obično u manjim dozama.

Neki pacijenti neće biti u mogućnosti tolerirati ponovno uvođenje CS, tako da je potrebno razmotriti upotrebu drugih sredstava. Onda kada svi simptomi budu riješeni, antipsihotična terapija se može smanjivati. Ako se nastavi sa CS, neki pacijenti će zahtijevati antipsihotičnu terapiju tokom cijelog liječenja. Kod takvih pacijenata, antipsihotička terapija se obično može prekinuti po završetku MDR TB terapije. (Vidi Protokol 13 u Dodatku 4)

### 7.13. Konvulzije

Konvulzije prouzrokuje abnormalna električna aktivnost mozga. Dijagnoza često može biti posavljena klinički bez potrebe da se radi EEG testiranje. Sam doživljaj može uključiti prethodni predosjećaj napada tzv. aura, gubitak svijesti, nevoljne pokrete ili mlitavost, inkontinenciju i postiktalno stanje konfuzije ili pospanosti. Onda kada je napad dijagnosticiran, potrebno je istražiti moguće uzroke. CS, H i fluorokinoloni se dovode u vezu sa napadima, dok ostali uzroci uključuju infekcije (uključujući TB CNS-a), hipoglikemiju, elektrolitske abnormalnosti, hipoksiju, prestanak uzimanja alkohola, ostale lijekove (npr. penicilin, tricikline), uremiju, i hepatičnu disfunkciju.

Pristupi prevenciji napada uključuju profilaksu piridoksinom i, kod pacijentata koji su ranije uzimali antiepileptike, pomno praćenje nivoa u serumu tokom MDR TB liječenja, s obzirom na interakciju sa određenim antituberkuloznim lijekovima (tj. H, R, CS, fluorokinolone). Ako se napad pojavi, treba isključiti ostale moguće uzroke i inicirati antiepileptičku terapiju. Ako CS nije ključan za režim, trebalo bi prekinuti sa njegovom upotrebom i dodati neki drugi lijek umjesto njega. A ako je CS ključan, nakon stabilizacije sa antiepileptičkim lijekovima, može se ponovo početi sa CS i nastaviti sa antiepileptičkom terapijom tokom cijelog vremena MDR TB terapije. Antiepileptička terapija se može prekinuti po završetku liječenja. (Vidi Protokol 15 u Dodatku 4.)



## 8: Mikobakteriološka laboratorijska analiza i podrška

Baziranje režima liječenja na rezultatima *in vitro* DST-a je zlatni standard TB terapije u Sjedinjenim Američkim Državama i u Evropi. DST treba raditi samo u laboratorijama u kojima radi osoblje koje je osposobljeno za identifikaciju mikobakterija i koje obavlja dovoljan broj testova osjetljivosti kako bi bilo svjesno problema koji se javlaju u vezi sa procedurama.

Postoji nekoliko konvencionalnih metoda DST-a i time i dijagnosticiranja antituberkulozne rezistencije na lijekove. Najšire korišteni su pomenuti u Tabeli 16 (također vidi Dodatak 3).

Tabela 16: Metode testiranja osjetljivosti na lijekove

Metode DST-a
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metoda apsolutne koncentracije</li> <li>• Metoda odnosa rezistencije</li> <li>• Metoda proporcije i njene varijante</li> <li>• Metoda diska</li> <li>• BACTEC 460® radiometrijska metoda</li> </ul>

Testiranje osjetljivosti može biti obavljeno korištenjem dekontaminiranog uzorka sputuma pacijenta (direktni test) ili na osnovu rasta iz primarne kulture (indirektni test). Ovaj drugi je mnogo bolji, zato što je veličina inkuluma ujednačenija i bakterije su metabolički aktivne. S obzirom da se direktni testovi mogu raditi samo na uzorcima pozitivnog razmaza i imaju još nekoliko drugih nasljednih ograničenja, indirektni testovi DST-a se češće koriste.

Najšire korištena indirektna metoda jeste *metoda proporcije*. Ovom metodom broj kolonija koji raste na mikrobiološkoj podlozi, a koji sadrži antituberkulozni lijek, nađen je kao proporcija između broja kolonija koje rastu na kontrolnoj mikrobiološkoj podlozi (bez antituberkuloznih lijekova). Kada broj kolonija na podlozi sadrži lijek u manje od 1% kolonija koje se broje na kontrolnoj podlozi, uzročnik multirezistentne tuberkuloze se smatra osjetljivim na taj lijek.

BACTEC 460® brza metoda testiranja osjetljivosti na lijekove je radiometrijska metoda koja se koristi za izolaciju, identifikaciju i testiranje osjetljivosti mikobakterija. Porast se mjeri oslobođanjem markiranog radioaktivnog ugljika -14. Rezultati osjetljivosti na lijekove (korištenjem ograničenog broja komercijalno dostupnih lijekova) su dostupni u 7 do 14 dana.

**VIII-86 • Mikobakteriološka laboratorijska analiza i podrška**

Ova knjiga nije zamišljena kao vodič za kulture i DST, međutim, ali informacija čitaocu da je detaljniji opis najšire korištenih metoda dat u Dodatku 3.

## 9: MDR TB kontakti i liječenje latentne infekcije

Sljedeće kategorije ljudi imaju veliki rizik obolijevanja od MDR TB:

- Članovi porodice u kojoj se nalazi oboljeli od MDR TB
- Zdravstveni radnici
- Zatvorenici
- Radnici koji rade u zatvorima

### 9.1. Kontakti odraslih

Od navedenih kategorija ljudi koji kod kojih postoji potencijalni rizik od MDR TB, članovi porodice u kojoj se nalazi oboljeli pacijent imaju najveću vjerovatnoću da dobiju MDR TB. U slučaju takvog i sličnog kontakta osobe bi trebale proći kroz sljedeći pregled:

- Pregled kod ljekara
- Rentgen grudnog koša
- Razmaz i kultura sputuma

Ako je pregled negativan, može se uzeti u obzir široki spektar antibiotika, koji nemaju antituberkuloznu aktivnost – naprimjer, trimetropin / sulfametoksazol, 10 dana. Ako pacijent i dalje pokazuje simptome bolesti, razmotrite kompjutersku tomografiju grudnog koša i/ili direktnu bronhiskopiju radi dobivanja sekreta i zasijavanja kulture. Ako se vrati pozitivan nalaz razmaza sputuma, pacijent može početi sa empirijskom terapijom MDR TB dok se čekaju rezultati DST-a.

Kod kontakta koji ostane simptomatičan i bez jasne dijagnoze tuberkuloze, sekret i kultura se mogu raditi mjesečno sa čestim fizikalnim pregledima, uključujući, po potrebi, rentgen grudnog koša. Ovo pomno praćenje je potrebno obavljati sve do pojave uzastopne negativne kulture u periodu od tri mjeseca i rješenja simptoma.

Kod odraslih osoba koje imaju HIV ili neko drugo stanje poremećaja imuniteta, može se garantirati režim empirijskog liječenja na osnovu DST-a kontakta, čak i u slučaju kada su bakteriološka i radiološka ispitivanja negativna.

### 9.2. Pedijatrijski kontakti

Kod djece sa pozitivnom simptomatologijom, a koja su bila imala kontakt sa oboljelim u domaćinstvu, trebalo bi uraditi PPD, rentgen-snimak grudnog koša, te direktnu mikroskopiju i kulturu. Ako je dijete mlađe od pet godina, onda je potrebno uraditi gastričnu sukciju i kulturu. Gastrična suk-

## **IX-88 • MDR TB kontakti i liječenje latentne infekcije**

cija bi se trebala razmotriti i kod starije djece, ako postoji sumnja da dijete nije u stanju iskašljati sputum. Ako su sekret ili kultura pozitivni, potrebno je da dijete započne empirijski režim na osnovu DST-a soja kontakta.

Ako su rezultati gastrične sukcijske negativni, može se uzeti u obzir bronhoskopija radi pokušaja dobijanja uzorka. Ako, nakon gastrične sukcijske i bronhoskopije, razmaz ostane negativan, ovi testovi se mogu ponoviti.

Kod simptomatskih kontakata koji imaju negativan nalaz rentgena grudnog koša, pored negativnog razmaza sputuma i gastričnog aspirata, kompjuterska tomografija grudnog koša može mnogo pomoći da se doneše odluka da li je potrebno inicirati empirijsku terapiju ili ne. Štaviše, ako tomografija pokaže oštećenje, može se obaviti ciljana bronhoskopija kako bi se povećala mogućnost dobijanja uzorka za DST.

Ako su i tomografija i gastrični aspirat ili sputum negativni i ako je pacijent klinički stabilan, pacijenta je potrebno pomno pratiti, uz mjesecne pregledе od strane pedijatra, uzimanje mјesečnih uzoraka gastričnih sukacija ili sputuma, rentgena grudnog koša, sve dok se dobiju negativne kulture uzastopno tri mјeseca ili simptomi prestanu. Ako se stanje pacijenta klinički pogoršava, potrebno je započeti empirijsku terapiju osmišljenu prema soju kojeg ima kontakt.

Nije utvrđena efikasnost upotrebe antituberkuloznih lijekova u profilaksi ili liječenju latentne infekcije multirezistentnih vrsta. Dok ne bude dostupno više podataka, naša grupa ne preporučuje rutinsku upotrebu profilakse za MDR TB kontakte.

## 10: MDR TB i HIV/AIDS koinfekcija

Liječenje MDR TB je komplikirano kada pacijenti imaju koinfekciju sa HIV-om. Čak i sa odgovarajućom terapijom, stopa mortaliteta ostaje visoka kod ove populacije. Simptomatologija, dijagnoza i liječenje TB kod pacijenata inficiranih HIV-om predstavlja značajan izazov. Ovaj dio daje uvod o nekim od ovih izazova i daje kliničke smjernice u vezi sa liječenjem pacijenata koji imaju TB ili MDR TB i koji su koinficirani HIV-om.

### Uloga HIV-a na osjetljivost TB

- Pojedinci koji imaju koinfekciju imaju 100 puta veću vjerovatnoću da razviju tuberkulozu nego HIV negativni pojedinci. Godišnji rizik razvoja aktivne tuberkuloze je 7–10% kod HIV pozitivnih pacijenata sa pozitivnim tuberkulinskim testovima.
- Kod osoba inficiranih HIV-om postoji rizik reaktivacije bolesti i pojavе nove infekcije ili ponovne infekcije sa novom vrstom TB.

### Uloga TB u HIV-u

- *In vitro* studije su pokazale da tuberkuloza povećava replikaciju HIV-a do 160 puta.
- Rizik od smrti pacijenata sa koinfekcijama je dva puta veći od HIV pozitivnih pacijenata bez tuberkuloze, nezavisno od broja CD4.
- Središnje vrijeme napretka AIDS-a kod pacijenata bez AIDS-a je bilo 6 mjeseci za pacijente sa koinfekcijom, u poređenju sa 14,5 mjeseci za pacijente sa HIV-om bez TB (kontrolna grupa).

Zbog interakcije između TB i HIV, autori ovih smjernica preporučuju da svi pacijenti sa TB budu pregledani na faktore rizika pojave HIV-a. Ako su ti faktori prisutni, potrebno je provesti savjetovanje i testiranje na HIV. Štaviše, svi novi dijagnosticirani HIV pozitivni pojedinci trebali bi biti pregledani na TB. Pacijentima inficiranim HIV-om u državama sa visokim teretom tuberkuloze, koji nemaju aktivnu TB, trebalo bi davati profilaksu sa izonijazidom bar 9 mjeseci.

### Kliničke, radiografske i dijagnostičke karakteristike TB/HIV infekcija

- Tuberkuloza kod HIV pozitivnih osoba sa visokim brojem CD4 se može javiti sa uobičajenim znakovima i simptomima tuberkuloze, uključujući bolest koja daje pozitivan razmaz i kaverne na radiogramu grudnog koša.
- Kod nižeg broja CD4, kliničke slike može uključiti: zahvaćenost srednjeg ili donjeg lobusa plućnog krila, milijarnu tuberkulozu i ekstrapulmonarnu lokalizaciju (> 50% ako je CD4 broj < 100) i mikobakter-

## X-90 • MDR TB i HIV/AIDS koinfekcija

miju (do 49% u uznapredovalom stadiju). Pacijenti sa ovim pojavama mogu imati pozitivnu kulturu uzorka sputuma na *M.tuberculosis* čak i kada je radiogram grudnog koša negativan.

### 10.1. Povezanost MDR TB i HIV/AIDS-a

Prisustvo HIV-a predstavlja veliki rizik po život pacijenata sa multirezistentnom tuberkulozom. Mada povezanost MDR TB i HIV/AIDS nije još uvijek u potpunosti shvaćena, postoji nekoliko razloga koji mogu objasniti ovu važnu povezanost i koja zahtijeva daljnja ispitivanja:

- Nozokomialna transmisija je odigrala značajnu ulogu u dobijanju MDR TB među AIDS pacijentima zbog češće hospitalizacije i dužeg boravka u bolnici, što je dovelo do produžene izloženosti cirkulirajućim sojevima.
- Imunosupresija kod pacijenata zaraženih HIV-om vodi povećanoj vjerovatnoći neusjeha standardnih režima liječenja kod koinficiranih pacijenata i povećanoj rezistenciji na antituberkulozne lijekove.
- Sve veći broj cirkulirajućih sojeva je rezistentno na lijekove, a HIV-inficirani pacijenti sa uznapredovalom bolešću su izloženi većem riziku reinfekcije, koja ide u prilog više stope MDR TB u toj populaciji.
- Monorezistencija na rifampicin, koja je evidentirano učestalija kod HIV pacijenata, je dovedena u vezu sa nepridržavanjem režima liječenja, teškom imunosupresijom, pozitivnim AFB razmazom, ranijom upotrebom rifabutina, fungicidnom terapijom i dijarejom.
- Malapsorpcija antimikobakterijskih lijekova je također evidentirana kod pacijenata sa HIV enteropatijom. Implicitirani lijekovi uključuju rifamicin, etambutol, pirazinamid, etionamid, cikloserin i izonijazid.

Iz ovih razloga zdravstveni radnici koji pružaju njegu bi trebali uvijek sumnjati na MDR TB kod svih pacijenata zaraženih HIV-om. Zato što MDR TB, ako se blagovremeno ne prepozna kod HIV pacijenata, često rezultira smrću, i zato što HIV može biti faktor rizika za MDR TB, autori ovog priručnika preporučuju da se obavi testiranje osjetljivosti na lijekove svih pacijenata sa HIV-om i TB.

### 10.2. Početna evaluacija TB/HIV pacijenata

Kao što je gore navedeno, potrebno je uraditi kulturu i DST za sve HIV pacijente kod kojih je dijagnosticirana TB. Štaviše, tehnike brze dijagnostike MDR TB mogu ponuditi bolje ishode liječenja zahvaljujući ranoj identifikaciji HIV pacijenata sa tuberkulozom rezistentnom na lijekove.

Pored TB historije opisane u ranijim dijelovima, u evaluaciju koinficiranih pacijenata bi trebalo uključiti:

- Detalje pacijentove HIV historije, uključujući oportunističke infekcije i bolesti u vezi sa HIV-om
- Dostupni CD4 i opterećenje virusom
- Ranija antiretroviralna terapija
- Historija hospitalizacije, boravak u zajednicama ili poznati kontakti sa MDR TB.

Fizikalni pregled bi se trebao fokusirati na određivanje znakova imuno-supresije i procjene pacijentovog nutricionističkog i neurološkog statusa u vezi sa tim, kao i bilo kojih znakova ekstrapulmonarne bolesti.

Početni laboratorijski nalazi kod HIV pozitivnih pacijenata bi trebali uključiti (ako su resursi dostupni):

- Broj CD4
- Opterećenje virusom
- Kompletну krvnu sliku i diferencijalnu sliku
- Kompletan pregled biohemijskih parametara (uključujući renalne i hepaticne parametre)
- Pregled na sifilis
- Serološki predled na hepatitis B i C
- Toksoplazma - IgG (posebno ako je CD4 broj < 200)

Iako bi pacijent trebao biti pod nadzorom specijaliste za infektivne bolesti, TB program bi isto tako trebao dokumentirati, a ponekada pomoći održavanje zdravstvenog stanja, kao i nadzor i prevenciju oportunističkih infekcija. Zadaci čiji je cilj održavanje zdravstvenog stanja su navedeni u Tabeli 17.

### **10.3. Prevencija oportunističkih infekcija**

Može se desiti da se u okviru TB programa, u vrijeme dok pacijent prima TB terapiju, treba obezbijediti profilaksu i adekvatan pristup oportunističkim infekcijama. (Vidi Tabelu 18.).

Vremensko određenje profilakse zavisit će od TB i HIV statusa pacijenta. S obzirom na veliku vjerovatnoću pojave neželjenih reakcija na sulfa preparate kod HIV pozitivnih pacijenata (šest do osam puta višu u odnosu na opću populaciju), idealno bi bilo da sulfa-povezana profilaksa počne na postepen način (razmak od dvije do tri sedmice) u odnosu na MDR TB i/ili antiretroviralnu terapiju, u zavisnosti od kliničke slike.

## X-92 • MDR TB i HIV/AIDS koinfekcija

Tabela 17: Održavanje zdravstvenog stanja pacijenata zaraženih HIV-om

Intervencija	Učestalost	Komentari
Pneumovaks	Svakih 5 do 6 godina	
Vakcina protiv gripa	Godišnje	
Vakcina za hepatitis A (ako je HCV + IDU ili ako je MSM)	Serija od dvije injekcije u razmaku od bar 6 mjeseci, mjesec 0 i mjesec 6–18	Ako je hep A antitijelo pozitivno, vakcina nije indicirana
Vakcina za hepatitis B	Serija od tri injekcije, koje se daju u mjesecu 0, mjesecu 1 i mjesecu 6	
Papa nalaz	Godišnje	
Holesterol (ako je na PI-ovima)	Svakih 6 mjeseci	Potrebno samo ako pacijenti uzimaju inhibitore proteaze
Savjetovanje o stalnim rizicima prenosa	Svaka posjeta	
Savjetovanje o socijalnoj i emotivnoj podršci	Na osnovu individualnih potreba	Trebali bi biti uspostavljeni formalni sistemi podrške za pacijente sa TB/HIV-om
Upotreba kontracepcije	Evidentirati svake posjete	Trebalo bi obezbijediti besplatne kondome
Nutricionala evaluacija	Svakih 6 mjeseci	Nutricionala podrška bi trebala biti data pacijentima sa lošom ishranom

Tabela 18: Profilaksa kod oportunističkih infekcija kod pacijenata zaraženih HIV-om

Patogen / OI	Indikacija	Preventivni režimi
<i>Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)</i>	CD4 broj < 200 Ili historija oralne gljivične infekcije ili historija ranijeg PCP-a	Trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SMZ) 1 DS PO QD Ili TMP-SMZ 1 SS PO QD Ili dapson 100 mg PO QD Ili atovakuon 1500 mg PO QD Ili aerosolizirani pentamidine 300 mg Q mjesec
<i>Toxoplasma gondii</i> (toksoplazmoza)	CD4 broj < 100 i toksoplazma IgG seropozitivna	TMP-SMZ 1 DS PO QD ili Dapson 50–200 mg PO QD Plus pirimetamin 50–75 mg Plus leukovorin 25 mg q sedmica
<i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	CD4 broj < 50	Azitromicin 1200 mg PO Q sedmica Ili claritromicin 500 mg PO BID Ili rifabutin 300 mg PO QD

#### 10.4. Antiretroviralna terapija za pacijente sa koinfekcijom TB/HIV – sveukupni utjecaj

Antiretroviralna terapija (ART) koinficiranih pacijenata dovodi se u vezu sa poboljšanim preživljavanjem i smanjenom progresijom AIDS-a. U studiji rađenoj na 188 koinficiranih pacijenata, 45% je primilo visokoaktivnu antiretroviralnu terapiju (HAART) za vrijeme TB liječenja. Liječenje HAART-om je dovelo do značajnog smanjenja mortaliteta i drugih bolesti definiranih kao AIDS (3,5% u poređenju sa 24,5% RR 0,14). U studiji efekata HAART-a kod pacijenata sa MDR TB iz Argentine, mortalitet kod 48 pacijenata koji su primali antiretroviralnu terapiju je bio 31,2%, u poređenju sa mortalitetom koinficiranih pacijenata liječenih od MDR TB koji je bio 90,7%, ali kojima nije davana antiretroviralna terapija.

Mada postoje različiti benefiti HAART-a kod koinficiranih pacijenata, početak upotrebe HAART-a se isto tako dovodi u vezu sa neželjenim efektima koji mogu voditi prekidu i TB i HIV terapije. Zbog toga su urađene sljedeće preporuke koje dovode u vezu rizik i benefit početka antiretroviralne terapije koinficiranih pacijenata: početi upotrebu HAART-a u toku prva 2 mjeseca terapije kod pacijenata sa uznapredovalim AIDS-om ( $CD4 < 100$ ) i odložiti HAART do faze nastavka (nakon dva mjeseca) kod klinički stabilnih pacijenata sa  $CD4$  brojem  $> 100$ . Molimo pogledati Tabelu 19.

Kod pacijenata koji primaju HAART za vrijeme liječenja tuberkuloze, upotreba antiretroviralne terapije može biti u vezi sa sindromom imune rekonstitucije do 36% ko-inficiranih pacijenata. Sindrom – paradoksalno pogorsanje tuberkuloze – dešava se zbog sposobnosti da liječeni HIV pacijent ima bolji imuni odgovor, koji rezultira inflamatornom reakcijom protiv TB, koja može voditi kliničkom pogoršanju stanja pacijenta. Ovo ostaje kontraverzna oblast koja zahtijeva daljnje istraživanje. Praćenje preporuka iz Tabele 19 smanjit će mogućnost sindroma imune rekonstitucije.

Tabela 19: Antiretroviralna terapija za pacijente sa koinfekcijama TB/HIV

Stratifikaciona grupa	Mora ispuniti sve kriterije	Preporuke
Grupa 1	1) Samo pulmonarna TB. 2) CD4 > 200 ili total broj limfocita > 1000–1200 /mm <sup>3</sup> (ako CD broj nije dostupan). 3) Nije na ART-u.	1) Liječiti TB. 2) Pratiti CD4 brojeve Q 3–6 mjeseci. 3) Razmotriti neuključivanje ART-a ako nema historije drugih OI ili definiranih bolesti AIDS-a (npr. Kaposijev sarkom, sindrom gubitka HIV-a).
Grupa 2	1) CD4 > 200 sa ekstrapulmonarnom bolesti. 2) CD4 < 200 još uvijek > 100. 3) Ne prima ART.	1) Liječiti TB. 2) Početi sa ART-om nakon 2 mjeseca TB terapije.
Grupa 3	1) CD4 < 100 (ili je ukupan broj limfocita < 1000– 1200/mm <sup>3</sup> ) ili 2) Ekstrapulmonarna bolest sa CD4 < 200. 3) Nije na ART-u.	1) Liječiti TB. 2) Početi sa ART terapijom čim TB bude tolerirana (unutar 2 mjeseca liječenja, ako je moguće).
Grupa 4	1) Već prima ART-a.	1) Nastaviti sa ART terapijom, ali ipak ocijenite virološki neuspjeh. Počnite sa TB terapijom (ocijenite potencijalnu interakciju lijekova i toksičnost aditiva).

## 10.5. Potencijalne interakcije lijekova u liječenju HIV/TB:

Postoji nekoliko poznatih interakcija između ART-a i antituberkuloznih lijekova. Oni uključuju:

- *Rifamicin* – podstiče citochrom P-450. Naročito rifampicin vodi nižim koncentracijama inhibitora proteaze i NNRTI-ma. Vidi preporuke u vezi sa istovremenim davanjem rifamicina i ART-a.
- *Kinoloni i didanozini* – obloženi didanozin sadrži antacid sa osnovom aluminija / magnezija. Ako se daje zajedno sa kinolonima, može rezultirati smanjenom apsorpcijom kinolona; zbog toga bi se trebao dati šest sati prije ili dva sata poslije davanja kinolona.
- *Klaritromicin i režimi zasnovani na ritonaviru* – rezultiraju povećanim nivoom klaritromicina u krvi, međutim, samo pojedinci sa CrCl < 60 ml/min zahtijevaju prilagođavanje doze.
- *Klaritromicin i efavirenz ili nevirapin* – indukcija metabolizma klaritromicina i pad koncentracije u plazmi (oblast ispod krivulje ili AUC) po 35-39%. Efikasnost klaritromicina može biti smanjena.
- Koncentracija klaritromicina u plazmi (AUC) se smanjuje za 50% ako se istovremeno daje rifabutin i može povećati koncentraciju rifabutina u plazmi (AUC) do 77%.

## 10.6. Potencijalna toksičnost lijekova u liječenju HIV/TB

HIV pacijenti generalno imaju veću stopu neželjenih reakcija na lijekove, i na lijekove za TB i one koji nisu za TB. U nekoliko studija urađenih nad koinficiranim pacijentima stopa neželjenih reakcija kod HIV inficiranih pacijenata sa TB-om je dosezala do 26–39%, u poređenju sa 3–22% kod HIV negativne kontrolne grupe.

Poznati neželjeni efekti koji se u većoj mjeri javljaju kod koinficiranih pacijenata:

- **Periferna neuropatija.** Periferna neuropatija može biti pogoršana kod pacijenata na D4T-u (stavudin), a u jednoj studiji je evidentirano da je 55% od 22 pacijenta razvilo ovu komplikaciju kod istovremene upotrebe H i D4T-a. Periferna neuropatija se također dovodi u vezu sa upotrebom aminoglikozida, cikloserina i pirazinamida. Trebalo bi obaviti pažljivo praćenje te komplikacije kod upotrebe ovih lijekova.
- **Kožne reakcije.** Tiacetazon je antituberkulozni lijek sa značajnom toksičnošću kod ove populacije, s obzirom da HIV pacijenti imaju stopu do 28,6% ozbiljnih kožnih reakcija na ovo sredstvo. Ovaj lijek nikad ne bi trebalo koristiti kod HIV inficiranih pojedinaca.
- **GI nuspojave.** Kod koinficiranih pacijenata, jedna studija je pokazala da se do 50% razvijenih gastrointestinalnih ili neuroloških neželjenih efekata može pripisati lijekovima protiv TB. Uz upotrebu PAS-a i etionamida kod pacijenata sa MDR TB, ovaj efekat može biti potenciran antiretroviralnim sredstvima sa sličnim profilima nuspojava.
- **Renalna toksičnost.** Renalna toksičnost u vezi sa dugoročnom upotrebom injektabilnih sredstava u MDR TB liječenju je još jedna briga u ovoj populaciji i trebala bi rezultirati čestim praćenjem pacijenata inficiranih HIV-om.
- **Neuropsihijatrijski efekti.** Kombinacija cikloserina i efavirenza može povećati stopu neuropsihijatrijskih nuspojava, međutim, to nije formalno ispitano.

## 10.7. Liječenje HIV-a

Antiretroviralna terapija bi trebala biti inicirana i praćena od strane specijaliste za infektivne bolesti. Cilj ovih smjernica nije da opiše kako da osmišljava režim liječenja HIV-a. Međutim, potrebno je naglasiti da je redovno uzimanje HIV lijekova čak važnije za uspjeh HIV terapije nego što je redovno uzimanje antituberkuloznih lijekova za uspjeh TB terapije. Studije su pokazale da je potrebno pridržavanje režima liječenja više od 95% kako bi se suprimirala replikacija virusa. Za razliku od TB terapije

gdje često dajemo pacijentu dan odmora od lijekova, nedjelju, za HIV terapiju je potrebno potpuno pridržavanje (7 dana sedmično) zbog rizika razvoja rezistencije.

Određivanje pravog momenta početka ART-a koinficiranih pacijenata još uvijek predstavlja predmet rasprave i zahtjeva dalja ispitivanja. Tabela 19 daje smjernice o tome kada je potrebno inicirati terapiju koinficiranih pacijenata uzimajući u obzir rizik od novih AIDS definiranih bolesti i mortalitet, stratificiran primarno prema imunološkom statusu.

## **10.8. Praćenje TB i HIV terapije koinficiranih pacijenata**

Kompleksnost i antiretroviralnog režima i TB liječenja, pri čemu svaki ima svoj toksični profil i mogu biti podstaknuti kod istovremene terapije, zahtijevaju rigorozno praćenje kod ove posebne grupe pacijenata. Pored MDR TB liječenja, nadzor i održavanje zdravstvene zaštite pacijenata inficiranih HIV-om opisano je ranije u ovom priručniku, a naprijed navedeni nadzor se preporučuje u vezi sa HIV-om.

### **Nadzor CD4 broja i viralnog opterećenja**

#### **Pacijenti koji ne primaju ART:**

- Određivanje broja CD4 bi trebalo obaviti u vrijeme postavljanja dijagnoze i svaka tri do četiri mjeseca nakon toga (zavisi od pacijenata i dostupnih resursa).

#### **Pacijenti koji primaju ART:**

- Određivanje broja CD4 bi trebalo obaviti svaka tri do šest mjeseci dok traje terapija.
- Viralno opterećenje bi trebalo mjeriti neposredno prije početka antiretroviralne terapije (bazna vrijednost), a onda dvije do osam sedmica, nakon čega slijedi testiranje svaka tri do četiri mjeseca, pod uvjetom da je pacijent stekao virološki cilj. Tokom dvije do osam sedmica pacijenti bi trebali postići bar desetostruko smanjenje viralnog opterećenja. Ako ne, trebalo bi uraditi odgovarajuću evaluaciju ranog virološkog neuspjeha (procjena pridržavanja, snage, apsorpcije režima, ili određivanja rezistencije virusa).
- Kod odgovarajuće terapije, viralno opterećenje obično doseže nivo koji se ne mogu otkriti ( $< 50$  RNA kopija / ml) u periodu 16–20 sedmice, iako na ovaj rezultat utječe i bazna vrijednost CD4 broja, bazno viralno opterećenje, potentnost režima, ranija izloženost antiretroviralnim lijekovima i tekuće oportunističke infekcije.

### Ostala bitna razmatranja uključuju sljedeće:

- Viralno opterećenje ne bi trebalo mjeriti tokom akutne infekcije ili četiri sedmice nakon bilo koje tekuće akutne infekcije, imunizacije i simptomatske bolesti.
- Signifikantno smanjenje CD4 predstavlja pad > 30% u odnosu na bazu vrijednost
- Znatna promjena viralnog opterećenja plazme predstavlja trostruki porast ili pad, ili porast ili pad od 0,5 log.

Tabela 20: Praćenje MDR TB/HIV pozitivnih pacijenata

Grupa	CD4	Viralno opterećenje	Dodatni laboratorijski nalazi
Na MDR TB terapiji, bez ART-a	Q 3–6 mjeseci	Obično se ne radi, osim ako su resursi dostupni.	Keatinin mjesечно, dok je na injektabilnim sredstvima.
Na MDR TB terapiji i ART-u	Q 3–6 mjeseci	Bazno (prije ART-a), onda nakon 2–8 sedmice kako bi se ocijenilo da li postoji pad > 1 log. Ako je virološki cilj postignut, pratiti 3–6 mjeseci nakon toga.	Keatinin mjesечно dok je na injektabilnim sredstvima. CBC i jetrene probe u serumu Q 3 mjeseca. Za dodatne preporuke, vidi Tabelu 17.

### 10.9. Kratak pregled smjernica za liječenje pacijenata sa TB/HIV infekcijama

Pacijent sa TB/HIV koinfekcijom će zahtijevati intenzivnu medicinsku intervenciju kako bi se smanjio mortalitet tih pacijenata. TB/HIV pacijenti sa multirezistencijom predstavljaju veći izazov i zahtijevat će sljedeće:

- Blagovremenu i tačnu dijagnozu tuberkuloze kod pojedinaca inficiranih HIV-om.
- Skrining na HIV svih pacijenata kod kojih je dijagnosticirana tuberkuloza.
- Adekvatan i odgovarajući režim liječenja TB, uključujući DST testiranje i režime na osnovu DST-a.
- Upotrebu snažnih kombinacija antiretroviralne terapije (bar tri lijeka) pod nadzorom osoba sa iskustvom u liječenju HIV-a.
- Praćenje interakcije lijekova i toksiciteta dodatnih lijekova.
- Praćenje, profilaksa i liječenje oportunističkih infekcija.

**X-98 • MDR TB i HIV/AIDS koinfekcija**

- Davanje preporučenih vakcinacija i intervencije održavanja zdravstvenog stanja.
- Savjetovanje kako bi se pružila psihosocijalna i emotivna podrška i kako bi se poboljšala prevencija sekundarnog prenosa.
- Nutricionistička podrška u slučajevima u kojima je to potrebno.

## Reference

- 1 A DOTS -Plus Handbook: Guide to the Community-Based Treatment of MDR TB. Partners In Health/Program in Infectious Disease and Social Change, Harvard Medical School. Boston, 2002.
- 2 Farmer PE, Walton DA, Becerra MC. International Tuberculosis Control in the 21st Century. In: Friedman LN. *Tuberculosis: Current Concepts and Treatment*. New York:CRC Press, 2001, pp. 475-496.
- 3 Chan ED, Iseman MD. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ* 30 Nov 2002; 325:1282-86
- 4 Farmer PE. Social scientists and the new tuberculosis. *Soc Sci Med* 1997;44(3):347-358.
- 5 Farmer PE, Robin S, Ramilus SL, Kim JY. Tuberculosis, poverty, and "compliance": lessons from rural Haiti. *Sem Resp Infect* 1991;6(4):254-260.
- 6 Farmer PE. *Infections and Inequalities: The Modern Plagues*. Berkeley: University of California Press, 1998.
- 7 Goble M. Drug Resistance. In: Friedman LN. *Tuberculosis: Current Concepts and Treatment*. New York: CRC Press, 2001.
- 8 Suarez PG, Floyd K, Portocarrero J, et al. Feasibility and cost-effectiveness of standardized second-line drug treatment for chronic tuberculosis patients: a national cohort study in Peru. *Lancet* 2002; 359(9322):1980-89.
- 9 Bureau of Tuberculosis Control. *Clinical Policies and Protocols*. 3rd ed. New York: Department of Health, 1999.
- 10 Evans C, Devadatta S, Fox W, et al. A 5-year study of patients with pulmonary tuberculosis treated at home in a controlled comparison of isoniazid plus PAS with 3 regimens of isoniazid alone. *Bull World Health Org* 1969; 41(1):1-16.
- 11 McClatchy JK, Kanes W, Davidson PT, Moulding TS. Cross-Resistance in *M. tuberculosis* to kanamycin, capreomycin and viomycin. *Tubercle* 1977; 58:29-34.
- 12 Cooksey RC, Morlock GP, McQueen A, Glickman SE, Crawford JT. Characterization of streptomycin resistance mechanisms among mycobacterium tuberculosis isolates from patients in New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1186-88.
- 13 Socios En Salud database 2002.
- 14 Alangaden G, Kreiswirth BN, Aouad A, et al. Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(5):1295-97.
- 15 Allen BW, DA Mitchison. Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1983; 64:111-118.
- 16 Tsukamura M, Toyama H, Mizuno S, Tsukamura S. [Cross resistance relationship among capreomycin, kanamycin, viomycin and streptomycin resistances of *M. tuberculosis*.] *Kekkaku* 1967; 42:399-404.
- 17 Tsukamura M. Cross-resistance relationships between capreomycin, kanamycin and viomycin resistances in tubercle bacilli from patients. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:780-782.
- 18 Tsukamura M, Mizuno S. Cross-resistant relationships among the aminoglycoside antibiotics in Mycobacterium tuberculosis. *J Gen Microbiol* 1975; 88(2):269-74.

- 19 Morse WC, Sproat EF, Arrington CW, Hawkins JA. M. tuberculosis in vitro susceptibility and serum level experiences with capreomycin. *Ann NY Acad Sci* 1966; 135(2):983-8.
- 20 Maranetra KN. Quinolones and multidrug-resistant tuberculosis. *Chemotherapy* 1996; 45(s):12-18.
- 21 Ruiz-Serrano MJ, Alcala L, Martinez L, et al. In vitro activities of six fluoroquinolones against 250 clinical isolates of *M. tuberculosis* susceptible or resistant to first-line anti-tuberculosis medications. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(9):2567-2568.
- 22 Alangaden G, Manavathu EK, Vakulenko SB, Zvonok NM, Lerner SA. Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(8):1700-1703.
- 23 Grimaldo ER, Tupasi TE, Rivera AB, et al. Increased resistance to ciprofloxacin and ofloxacin in multidrug-resistant *mycobacterium tuberculosis* isolates from patients seen at a tertiary hospital in the Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 Jun; 5(6):546-50.
- 24 Zhao BY, Pine R, Domagala J, Drlica K. Fluoroquinolone action against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: effects of a C-8 methoxyl group on survival in liquid media and in human macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(3):661-6.
- 25 Dong Y, Xu C, Zhao X, Domagala J, Drlica K. Fluoroquinolone action against mycobacteria: effects of C-8 substituents on growth, survival, and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(11):2978-84.
- 26 Lounis N, Ji B, Truffot-Pernot C, Grossot J. Which aminoglycoside or fluoroquinolone is more active against *Mycobacterium tuberculosis* in mice? *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(3):607-10.
- 27 Tsukamura, M. [Cross-resistance of tubercle bacilli.] *Kekkaku* 1977 Feb; 52(2):47-9.
- 28 Lefford MJ. The ethionamide susceptibility of East African strains of *Mycobacterium Tuberculosis* resistant to thiacetazone. *Tubercle* 1969; 50:7-13.
- 29 Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92:687-703
- 30 Lefford MJ. The ethionamide susceptibility of British pre-treatment strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle* 1966;46:198-206.
- 31 Canetti G, Kreis B, Thibier R, Gay P, Le Lirzin M. Current data on primary resistance in pulmonary tuberculosis in adults in France. 2d survey of the Centre d'Etudes sur la Resistance Primaire: 1965-1966. *Rev Tuberc Pneumol* (Paris). 1967; 31(4):433-74.
- 32 Lee H, Cho SN, Bang HE, et al. Exclusive mutations related to isoniazid and ethionamide resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4(5):441-7.
- 33 Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994; 263(5144):227-30.
- 34 DeBarber AE, Mdluli K, Bosman M, Bekker LG, Barry CE 3rd. Ethionamide activation and susceptibility in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(17):9677-82.
- 35 Bartmann K. Kreuzresistenz zwischen α-Athylthioisonicotanamid (1314 Th) und Thiosemicarbazon. *Tuberkuloseart* 1960; 14:525.

- 36 Trnka L, Mison P, Bartmann K, Otten H. Experimental evaluation of efficacy. In: Bartmann K, ed. *Anti-tuberculosis medications, Handbook of Experimental Pharmacology*, v.84. Berlin: Springer-Verlag, 1988. p. 56.
- 37 Chien HP, Yu MC, Ong TF, Lin TP, Luh KT. In vitro activity of rifabutin and rifampin against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2000; 99(5):408-11.
- 38 Sintchenko V, Chew WK, Jelfs PJ, Gilbert GL. Mutations in rpoB gene and rifabutin susceptibility of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Australia. *Pathology* 1999; 31(3): 257-60.
- 39 Yang B, Koga H, Ohno H, et al. Relationship between antimycobacterial activities of rifampicin, rifabutin and KRM-1648 and rpoB mutations of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42(5): 621-8.
- 40 Williams DL, Spring L, Collins L, et al. Contribution of rpoB mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(7): 1853-7.
- 41 Chaulk, CP, Kazandjian, VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: consensus statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA* 25 March 1998; 279(12): 943-948.
- 42 Pomerantz BJ, Cleveland JC, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multidrug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121(3):448-53.
- 43 Mishkinis K, Kaminskaite A, Purvanetskene B. [Treatment of multidrug resistant tuberculosis in Santakiskev tuberculosis hospital]. [Russian]. *Probl Tuberk* 2000; (3):9-11.
- 44 Iseman MD. Management of multidrug-resistant tuberculosis. *Cancer Chemotherapy* 1999; 45 Suppl 2:3-11.
- 45 Sung SW, Kang CH, Kim YT, Han SK, Shim YS, Kim JH. Surgery increased the chance of cure in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(2):187-93.
- 46 Robinson TD, Barnes DJ. A role for surgery in the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB). *Aust N Z J Med* 1998; 28(4):473-4.
- 47 Pomerantz M, Madsen LA, Goble M, Iseman MD. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(5):1108-12.
- 48 Iseman MD, Madsen LA, Goble M, Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(3):623-5.
- 49 Swanson DS, Starke JR. Drug resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42(3):553-81.
- 50 Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18(6):392-9.
- 51 Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(1):118-22; discussion 123-6.
- 52 Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use— safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(1):127-9; discussion 160-2.

- 53 Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Pediatr Rev* 1998; 19(12):423-8.
- 54 Siberry GK, Iannone R, eds. *The Harriet Lane Handbook*. 15th ed. Baltimore: Mosby, 2000, pp 599-892.
- 55 Figueroa-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Arch Med Res* 2001; 32(1):66-9.
- 56 Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24(3):659-73.
- 57 Wilson EA, Thelin TJ, Ditts Jr PV. Tuberculosis complicated by pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:526-9.
- 58 Snider Jr DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:65-79.
- 59 Levene CI, Carrington MJ. The inhibition of protein-lysine 6-oxidase by various lathyrogens: evidence for two different mechanisms. *Biochem J* 1985;232:293-6.
- 60 Bobrowitz ID. Ethambutol in pregnancy. *Chest* 1974;66:20-4.
- 61 Lewit T, Nebel L, Terracina S. Ethambutol in pregnancy: observation on embryogenics. *Chest* 1974;66:25-6.
- 62 Nishimura H, Tanimura T. Clinical aspects of teratogenicity of drug. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976:131.
- 63 USP DI. Capreomycin. In DSP DI, Vol 1. *Drug information for the health care professional*, ed. 14. Rockville, MD: Pharmacopial Convention, 1994, p. 708.
- 64 Gabrovska DS, Rusev GK. [Antibiotic action on the embryonic development of the fetuses of amphibians.] *Eksp Med Morfol* 1978;17:54-9.
- 65 Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter, prospective, controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336-9.
- 66 Peloquin CA. Pharmacological issues in treatment of tuberculosis. *Ann NY Acad Sci* 2001,157-64.
- 67 Weinstein L, Murphy T. The management of tuberculosis during pregnancy. *Clin Perinatol* 1974;1(2):395-405.
- 68 Fujimora H, Yamada F, Shibukawa N, et al. The effect of tuberculostatics on the fetus: an experimental production of congenital anomaly in rats by ethionamide. *Proc Congenital Anom Res Assoc Jpn* 1965;5:34-5.
- 69 Dulziewski A, Gastol-Lewinska L. The search for teratogenic activity of some tuberculostatic drugs. *Diss Pharm Pharmacol* 1971;23:383-92.
- 70 Khan I, Azam A. Study of teratogenic activity of trifluoperazine, amitriptyline, ethionamide, and thalidomide in pregnant rabbits and mice. *Proc Eur Soc Study Drug Toxic* 1969;10:235-42.
- 71 Bignall JR. Study of possible teratogenic effects of ethionamide. *Bull Int Union Tuberc* 1965;36:53.
- 72 Jotti D, Corato P, Cattini GC. La terapia antitubercolare in gravidanza in rapporto ai possibili danni sulla gestazione e sul feto. *Archivio e Maragliano di Patologia e Clinica*. 1968; 24(3): 335-45.

- 73 Sanguigno N. Considerations on ten years' use of cycloserine. *International Symposium on Cycloserine*, 1970, 178-9.
- 74 Varpela E. On the effect exerted by first-line tuberculosis medicines on the foetus. *Acta Tuberc Scan* 1964;35:53-69.
- 75 Lowe CR. Congenital defects among children born to women under supervision or treatment for pulmonary tuberculosis. *Br J Prev Soc Med* 1964;18:14-6.
- 76 Marcus JC. Non-teratogenicity of antituberculosis drugs. *S.A. Medical Journal* 1967;758-9.
- 77 Wilson EA, Thelin TJ, Ditts PV. Tuberculosis complicated by pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:526-9.
- 78 Good JT, Iseman MD, Davidson PT, Lakshminarayan S, Sahn SA. Tuberculosis in association with pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1981;140:492-8.
- 79 Farb H, West DP, Pedvis-Leftick A. Clofazimine in pregnancy complicated by leprosy. *Obstet Gynecol* 1982 Jan; 59(1):122-3.
- 80 Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: Safety considerations. *Drug Saf* 2001;24(7):553-65.
- 81 Einarsen A, Phillips E, Mawji F, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15:523-5.
- 82 Morris AB, Kanyok TP, Scott J, Peloquin CA, Berning SE. Rifamycins. In: Yu VL, Merigan Jr TC, Barriere SL, ed. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999; p. 928.
- 83 Duff P. Antibiotic selection in obstetric patients. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(1):1-12.
- 84 Tran JH, Montakantikul P. The safety of antituberculosis medications during breastfeeding. *J Human Lact* 1998;14(4):337-40.
- 85 Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of antituberculosis medications. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:511-44.
- 86 McKenzie SA, Macnab AJ, Katz G. Neonatal pyridoxine responsive convulsions due to isoniazid therapy. *Arch Dis Child* 1976;51:567.
- 87 Burka ER, Weaver Z, Marks P. Clinical spectrum of hemolytic anaemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Int Med* 1966;64:817-25.
- 88 Clinical Practice Recommendations: *Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus*. American Diabetes Association, January 2001.
- 89 Eli Lilly & Co. Capreomycin, product insert.
- 90 Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmokinetics of antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:532-534.
- 91 Daley CL. *Mycobacterium tuberculosis* complex. In: Yu VL, Merigan Jr, TC, Barriere, SL, eds., *Antimicrobial Therapy and Vaccines*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999, 531-536.
- 92 World Health Organization. *Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDRTB)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000. WHO/CDS/TB/2000.279.
- 93 Freeman TM. Anaphylaxis: diagnosis and treatment. *Prim Care* 1998; 25(4):809-17.

- 94 Gruchalla RS. Drug allergies. *Prim Care* 1998; 25(4):791-807.
- 95 Greenberger PA. Drug challenge and desensitization protocols. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18(4):759-72.
- 96 Burks A. Anaphylaxis and food hypersusceptibility. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19(3):533-52.
- 97 Braunwald E. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- 98 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV)*. 4th edition. Washington, DC: 1997.
- 99 Kaplan H, Sadock B. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995.
- 100 Klein DN, Kocsis JH, McCullough JP, Holzer CE 3rd, Hirschfeld RM, Keller MB. Symptomatology in dysthymic and major depressive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19(1):41-53.
- 101 Weiner ID, Wingo CS. Hypokalemia—consequences, causes, and correction. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(7):1179-88.
- 102 Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(7):1616-22.
- 103 Woodley M, Whelan A. *Manual of Medical Therapeutics, The Washington Manual*. 27th ed. Department of Medicine, Washington University, 1998.
- 104 Henderson JM. *Gastrointestinal Pathophysiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
- 105 Bondesson JD, Saperston AR. Hepatitis. *Emerg Med Clin North Am* 1996; 14(4):695-718.
- 106 Laycock JF, Wise PH. *Essential Endocrinology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1996.
- 107 Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
- 108 Drucker D, Eggo M, Salit E, Burrow GN. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984;100(6):837-39.
- 109 Lortholary O, Tod M, Cohen Y, Petitjean O. Aminoglycosides. *Med Clin North Am* 1995; 79(4):761-87.
- 110 Holdiness MR. Neurological manifestations and toxicities of the anti-tuberculosis medications: a review. *Med Toxicol* 1987; 2(1):33-51.
- 111 Chalk CH. Acquired peripheral neuropathy. *Neurol Clin* 1997; 15(3): 501-28.
- 112 Bromberg MB. Peripheral neurotoxic disorders. *Neurol Clin* 2000; 18(3): 681-94.
- 113 Vaillancourt PD, Langevin HM. Painful peripheral neuropathies. *Med Clin North Am* 1999; 83(3):627-42, vi.
- 114 Lansdown FS, Beran M, Litwak T. Psychotoxic reaction during ethionamide therapy. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95(6):1053-5.
- 115 Patel AM, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to anti-tuberculosis medications. *Drug Saf* 1995; 12(1):1-25.
- 116 Hilty DM, Lim RF, Hales RE. The psychotic patient. *Prim Care* 1999; 26(2):327-48.
- 117 Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB. *Psychiatric Care of the Medical Patient*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2000.

- 118 Wiedorn W, Ervin F. Schizophrenic-like psychotic reactions with administration of isoniazid. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry* 1954; 72:321-4.
- 119 Anonymous. Consensus statements: medical management of epilepsy. *Neurology* 1998; 51(5 Suppl. 4):S39-43.
- 120 Lesprit P, Zagdanski AM, de La Blanchardière A, et al. Cerebral tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76(6):423-31.
- 121 Centers for Disease Control and Prevention. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41(RR-11):59-71.
- 122 Rieder HL, Watson JM, Ravaglione MC, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. *Eur Respir J* 1996; 9(5):1097-104.
- 123 Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993; 328(8):527-32.
- 124 Siddiqi SH, Hawkins JE, Laszlo A. Interlaboratory drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* by a radiometric procedure and two conventional methods. *J Clin Microbiol* 1985; 22(6):919-23.
- 125 Collins CH, Grange JM, Yates MD. *Tuberculosis Bacteriology: Organization and Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997.
- 126 Hawkins JE. Nonweekend schedule for BACTEC drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1986; 23(5):934-7.
- 127 Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems. Bactec TB System. *Product and Procedure Manual*. MA-0029. Towson: Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, 1995.
- 128 Massachusetts State Laboratory Institute. *Mycobacteriology Guide to Laboratory Services*. Boston: Massachusetts Department of Public Health, 1993.
- 129 Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989 Mar 2; 320(9):545-50.
- 130 Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993 Oct; 7(10):1345-9.
- 131 Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993 Apr 22; 328(16):1137-44.
- 132 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001 Nov 17; 358(9294):1687-93.
- 133 Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of *Mycobacterium tuberculosis* on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996 Aug 1; 157(3):1271-8.
- 134 Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Jan; 151(1):129-35.
- 135 Badri M, Ehrlich R, Wood R, Pulerwitz T, Maartens G. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 Mar; 5(3):225-32.

- 136 Whalen C, Horsburgh CR Jr, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 1997; 11:455-460.
- 137 Targeted Tuberculin Testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* June 9, 2000; Vol 49.
- 138 Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1997 Aug; 25(2):242-6.
- 139 Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989 Oct; 149(10):2201-5.
- 140 Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995 Mar 23; 332(12):779-84.
- 141 Munsiff SS, Joseph S, Ebrahimzadeh A, Frieden TR. Rifampin-monoresistant tuberculosis in New York City, 1993-1994. *Clin Infect Dis* 1997 Dec; 25(6):1465-7.
- 142 Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT, et al. Risk factors for rifampin mono-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jun; 157(6 Pt 1):1881-4.
- 143 Patel KB, Belmonte R, Crowe HM. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 1995 Feb 2; 332(5):336-7.
- 144 Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 1993 Oct 7; 329(15):1122-3.
- 145 Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, Peloquin CA. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. *N Engl J Med* 1992 Dec 17; 327(25):1817-8.
- 146 Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among HIV-Infected Persons - 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America. *MMWR* June 14, 2002: 51 (RR08): 1-46.
- 147 Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuberculosis in HIVinfected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002 Jan 4; 16(1):75-83.
- 148 Waisman JL, Palmero DJ, Alberti FA, Guemes Gurtubay JL, Francos JL, Negroni R. [Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy]. *Medicina (B Aires)*. 2001; 61(6):810-4.
- 149 World Health Organization. *Scaling up antiretroviral therapy in resourcelimited settings : guidelines for a public health approach : executive summary*. Geneva: WHO, 2002.
- 150 Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jul; 158(1):157-61.
- 151 Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *MMWR* March 10, 2000. Vol 49, No 09;185-9.

- 152 Chaisson RE, Schecter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987 Sep; 136(3):570-4.
- 153 Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS* 1988 Dec; 2(6):429-32.
- 154 Breen RA, Lipman MC, Johnson MA. Increased incidence of peripheral neuropathy with co-administration of stavudine and isoniazid in HIV-infected individuals. *AIDS* 2000 Mar 31; 14(5):615.
- 155 Watkins WM, Mungai M, Muhia DK, et al. Cutaneous hypersusceptibility reactions to thiocetazone, HIV infection and thiocetazone concentrations in plasma. *Br J Clin Pharmacol* 1996 Feb; 41(2):160-2.
- 156 Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 Jul 4; 133(1):21-30.
- 157 Guidelines for Using Antiretroviral Agents among HIV-infected Adults and Adolescents. *MMWR* May 17, 2002/51(RR07).



## Dodatak I

### Opis i nuspojave prilikom uzimanja antituberkuloznih lijekova

Tabela 21: Antituberkulozni lijekovi – nuspojave

Ime lijeka	Opis	Nuspojave
<i>Izonijazid</i>	Baktericidan. Hidrazid nikotinske kiseline. Inhibira sintezu mikolične kiseline najefektivnije kod ćelija u fazi diobe. Metabolizira se hepatički.	<b>Uobičajene:</b> hepatitis (10-20% ima povišenje transaminaze; prestanak H indiciran kod simptomatskog hepatitisa; povećani rizik kod uzimanja alkohola), periferna neuropatija (povezana sa dozom; povećan rizik kod loše prehrane, alkoholizma, dijabetesa, istovremene upotrebe AG ili THA). <b>Manje uobičajene:</b> groznica, GI poremećaj, ginekomastija, osip (2%). <b>Rijetke:</b> agranulocitoza, anemija, encefalopatija, eozinofilija, hiperosjetljivost, poremećaji pamćenja, neuritis optikusa, pozitivna antinuklearna antitijela, psihoze, konvulzije, trombocitopenija, vaskulitis. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> povećava nivoje penitoina.
<i>Rifampicin (Rifampicin)</i>	Baktericidan. Proizvodi ga <i>Streptomyces spp.</i> . Inhibira sintezu proteina blokiranjem transkripcije i sinteze mRNA. Metabolizira se hepatički.	<b>Uobičajene:</b> tjelesni sekreti narandžaste boje; prolazni porast transaminaza. <b>Manje uobičajene:</b> GI poremećaj (1,5%), hepatitis. <b>Rijetke:</b> holestatična žutica, pospanost, zamor, groznica (0,5%), ginekomastija, glavobolja, svrab, osip (0,8%), renalna insuficijencija, trombocitopenija (posebno u vezi sa E), urtikarija. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> smanjena pouzdanoć oralnih kontracepcijskih sredstava, R smanjuje nivo inhibitora proteaze (PI), smanjena aktivnost lijekova koje metabolizira P450 sistem (npr. CPX, kortikosteroidi, dapsone, diazepam, digitoksin, flukonazol, haloperidol, metadon, oralni hipoglikemici, fenitojn, kinidin, teofilin, warfarin)
<i>Pirazinamid</i>	Baktericidan. Derivat nikotinamida. Mehanizam nepoznat. Efektivan u kiselinskom okruženju (npr. bolest koja daje kaverne, intracelularnim organizmima). Metabolizira se u jetri, a izlučuje se renalno.	<b>Uobičajene:</b> artropatija, hepatotoksičnost, hiperurikemija. <b>Manje uobičajene:</b> GI poremećaj, poremećena kontrola dijabetesa, osip. <b>Rijetke:</b> disurija, groznica, hipersenzitivne reakcije, slabost. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> nisu nadene.

Ime lijeka	Opis	Nuspojave
<i>Etambutol</i>	Bakteriostatski pri konvencionalnom doziranju (15 mg/kg). Inhibira metabolizam lipida i ćelijskog zida. Izlučuje se renalno.	<b>Manje uobičajene:</b> artralgija, GI poremećaj, glavobolja, slabost. <b>Rijetke:</b> dezorientacija, vrtoglavica, groznica (0,3%), haluzinacije, periferna neuropatija, plesuritis, osip (0,5%), retrobulbarni neuritis (0,8% povezan sa dozom i reverzibilan, povećani rizik kod renalne insuficijencije). <b>Interakcije sa lijekovima:</b> nisu nađene.
<i>Aminoglikozidi</i> <i>Amikacin</i> <i>Kanamicin</i> <i>Streptomycin</i>	Baktericidni. Inhibiraju sintezu proteina preko prekida ribozomne funkcije. Manje efektivan u kiseloj, intracelularnoj sredini. Izlučuje se renalno. Sje najmanje nefrotoksičan. AMK se pokazao kao visoko mikrobaktericidan u poređenju sa drugim aminoglikozidima <i>in vitro</i> .	<b>Uobičajene:</b> bol na mjestu injekcije <b>Manje uobičajene:</b> kohlearna otoksičnost (gubitak slухa, povezan sa dozom do kumulativnih i najviših koncentracija, povećani rizik kod renalne insuficijencije, može biti irreverzibilan), facialna parestезија, nefrotoksičnost (povezana sa dozom do kumulativnih i najviših koncentracija, povećani rizik kod renalne insuficijencije, može biti irreverzibilan), periferna neuropatija, osip, vestibularna toksičnost (mučnina, povraćanje i vrtoglavica). <b>Rijetke:</b> anafilaksija, hemolitička anemija, neuromuskularna blokada, pancitopenija. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> ototoksičnost potencirana određenim diureticima.
<i>Kapreomicin</i>	Baktericidan. Polipeptid izoliran iz <i>Streptomyces capreolus</i> . Izlučuje se renalno.	<b>Uobičajene:</b> bol na mjestu injekcije. <b>Manje uobičajene:</b> ototoksičnost i nefrotoksičnost (doza povezana sa kulmulativnim i najvišim koncentracijama, povećan rizik kod renalne insuficijencije). <b>Rijetke:</b> elektrolitske abnormalnosti, eozinofilija, hipersenzitivnost, neuromuskularna blokada. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> povećan rizik od neuromuskularne blokade sa eterском anestezijom.
<i>Fluorokinoloni</i> <i>Ciprofloksacin</i> <i>Ofloksacin</i> <i>Levofloksacin</i> <i>Sparfloxacin</i> <i>Moxifloksacin</i> <i>Gatifloksacin</i>	Vjerovatno baktericidan. Inhibitator DNK žiraze. FDA ga nije odobrio za upotrebu za vrijeme trudnoće – povezan sa artropatijom u studijama sa nezrelim životinja-ma. Izlučuje se renalno. Lefofloksacin je aktivna polovina i to ga čini lijekom izbora.	<b>Manje uobičajene:</b> dijareja, vrtoglavica, GI poremećaj, glavobolja, nesanica, fotoosjetljivost (8% se pojavljuje sa SPX), osip, vaginitis. <b>Rijetke:</b> artralgija, intersticijalni nefritis, palpitacije, psihозa, konvulzije, (efekat na CNS se vidi skoro isključivo kod starijih). Zbog aritmija i naglih srčanih smrти u vezi sa SPX, ovaj fluorokinolon je povučen u mnogim državama: njegovu upotrebu je potrebno izbjegavati. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> CPX, OFX produžuje poluživot teofilina uz povećan rizik od toksičnosti; $\text{CaSO}_4$ ili $\text{FeSO}_4$ i antacidi sa Al, Mg mogu da inhibiraju GI apsorpciju fluorokinolona; izmijenjeni nivoi fenitoina (povećani i smanjeni); pogrošan hipoglikemijski efekat gliburida; povećani nivoi koumadina prijavljeni kod CPX, OFX; probenacid povećava nivo CPX i OFX; upotreba SPX kontraindicirana kod osoba koje primaju bilo koji lijek koji produžava Q-T interval.

Ime lijeka	Opis	Nuspojave
<i>Tiamidi</i> <i>Etionamid</i> <i>Protonamid</i>	Može imati bakteriostatsko ili bakteriocidno dejstvo u zavisnosti od koncentracija postignutih na mjestu infekcije i osjetljivosti bakterije. Derivat izonikotinske kiseline. Metabolira se hepatički, izlučuje se renalno.	<b>Uobičajene:</b> GI poremećaj (mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, gubitak apetita), ukus metala, hipotireoidizam (posebno kada se uzima sa PAS). <b>Manje uobičajene:</b> artralgija, dermatitis, ginekomastija, hepatitis, impotencija, periferna neuropatija, fotosenzitivnost. <b>Rijetke:</b> neuritis optikusa, psihoze, konvulzije (povećani rizik efekata na CNS sa istovremenom upotreboom etanola, H, CS, ili drugog lijeka koji utiče na centralni nervni sistem). <b>Interakcije sa lijekovima:</b> privremeno povećani nivoi H.
<i>Cikloserin</i>	Bakteriostatski. Analogan alaninu. Utiče na sintezu proteoglikana ćelijskog zida. Izlučuje se renalno.	<b>Uobičajene:</b> neurološki i psihijatrijski poremećaji uključujući glavobolje, iritabilnost, tremor. <b>Manje uobičajene:</b> hipersenzitivnost, psihoze, periferne neuropatijske, konvulzije (povećan rizik efekata na CNS kod istovremene upotrebe etanola, H, THA, ili drugog lijeka koji utiče na centralni nervni sistem). Neurološki neželjeni efekti mogu biti smanjeni istovremenim davanjem piridokksinsa. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> interakcija sa fenitoinom.
<i>Para-aminosalicilna kiselina</i>	Bakteriostatska. Hepatična acetilacija, izlučuje se renalno.	<b>Uobičajene:</b> GI poremećaj (mučnina, povraćanje, dijareja), hipersenzitivnost (5–10%), hipotireoidizam (posebno kada se uzima sa etionamidom). <b>Manje uobičajene:</b> hepatitis, abnormalnosti elektrolita. <b>Rijetke:</b> reakcije slične lupusu. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> smanjena H acetilacija, smanjena apsorpcija R kod negranularnih preparata, smanjeno uzimanje B12.
<i>Rifabutin</i> <i>Rifapentin</i>	Baktericidan. Derivat rifamicin spirospiperidila.	Profil sličan ili sa manje nuspojava i interakcije sa lijekovima u poređenju sa R, uključujući i smanjenu aktivnost lijekova metaboliziranih kroz P450 sistem. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> RFB ima slabiju interakciju sa PI nego što to ima R; RFB i RFP smanjuju nivo PI; PI povećava nivo RFB.
<i>Tiacetazon</i>	Slabo baktericidan. Inhibicija sinteze mikolične kiseline.	<b>Uobičajene:</b> GI poremećaj (mučnina, povraćanje), hipersenzitivnost. <b>Rijetke:</b> kožna reakcija (uključujući Stivens-Džonsonov sindrom, povećan rizik kod pacijenta zaraženih HIV-om), žutica, reverzibilna supresija koštane srži. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> mogu potencirati ototoksičnost aminoglikozida.

Ime lijeka	Opis	Nuspojave
<i>Amoksicilin – Klavulonat</i>	Baktericidni efekat pokazan <i>in vitro</i> . Betalaktam antibiotik sa inhibitorom betalaktamaze.	<b>Uobičajene:</b> GI poremećaj. <b>Manje uobičajene:</b> hipersenzitivnost. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> nisu nađene.
<i>Klaritromicin</i>	Pokazana efikasnost protiv <i>M.avium</i> kompleks; <i>in vitro</i> baktericidan efekat na osjetljive vrste <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . Derivan polusintetičkog eritromicina.	Dobro se tolerira. <b>Manje uobičajene:</b> GI nuspojave (bol u abdu- menu, dijareja, metalni ukus) <b>Rijetke:</b> ototoksičnost. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> povećani nivoi teofilina i karbamazepina; upotreba terfenadina je kontraindicirana.
<i>Klofazimin</i>	Bakteriostatski. Zamijenjeni iminofenazin svijetlocrvene boje. Inhibicija transkripcije vezivanjem rezidua guarina DNK mikobakterije.	<b>Uobičajene:</b> gubitak boje kože i očiju, GI poremećaj. <b>Manje uobičajene:</b> fotosenzitivnost, malapsorpcija, ozbiljni abdominalni distres zbog taloženja kristala. <b>Interakcije sa lijekovima:</b> nisu nađene.

## Dodatak 2

### Režimi liječenja monorezistentne i polirezistentne tuberkuloze

Tabela 22 u ovom dodatku daje prijedlog režima liječenja kod monorezistentnog i polirezistentnog modela rezistencije na lijekove. Nije adekvatno istraženo optimalno liječenje za mnoge monorezistentne i polirezistentne obrasce rezistencije. Uvijek se mora uzeti u obzir klinička historija, uključujući raniju upotrebu antituberkuloznih lijekova, trajanje bolesti, kao i pouzdanost laboratorije kada odlučuje o tome koji režim liječenja će biti propisan pacijentu. Iz tih razloga je osmišljena ova tabela sa ciljem da ponudi smjernice i ne treba je slijepo pratiti.

Predloženi režimi u Tabeli 22 trebali bi biti korišteni ako se sumnja na amplifikaciju rezistencije na bilo kojih od lijekova koje režim predlaže. Kada se sumnja na amplifikaciju rezistencije, definitivni režim bi trebao biti osmišljen na osnovu principa navedenih u dijelu 2.4. ovog priručnika. Na amplifikaciju se može sumnjati ako je pacijent primao dva manje efektivna lijeka u periodu dužem od deset dana. Isto tako, treba posumnjati da se na sve lijekove korištene u režimu koji je bio neuspješan vjerovatno razvila stečena rezistencija.

Ako klinička slika implicira moguću rezistenciju na lijek, a laboratorijski podaci ipak pokazuju osjetljivost, te bi lijekove trebalo uključiti u režim, ali je potrebno koristiti i dodatna sredstva. Naprimjer, kod pacijenta, hroničnog bolesnika, kod kojeg nije uspjela terapija sa HREZS, DST koji otkriva samo HEZS rezistenciju možda nije tačan, s obzirom na raniju historiju liječenja TB. Rifampicin bi trebao biti uključen u režim, ali i ostala antituberkulozna sredstva bi trebala biti dodata, kako historijat govori da je ovaj pacijent možda ima MDR TB. Osmišljavanje režima u ovom slučaju bi trebalo da prati principe definirane u Dijelu 2.4. ovog priručnika. Razuman režim bi bio R, KM, FQ, Ethio, CS, PAS. Isto tako je potrebno ponovo uraditi DST (pacijent je u ovom slučaju možda ostao osjetljiv zbog loše apsorpcije rifampicina, tako da se predlaže dobijanje nivoa lijeka u serumu kako bi se evidentiralo da li pacijent adekvatno apsorbira rifampicin. Ako su nivoi niski, doza rifampicina se može povećati kako bi se dostigli adekvatni nivoi.)

Režimi u Tabeli 22 su osmišljeni pod pretpostavkom da postoji evidentirana osjetljivost na lijekove koji se koriste u predloženim režimima. Efikasnost režima može biti precijenjena samo ako je DST dostupan za lijekove prvog reda. U situacijama u kojima DST nije rutinski dostupan za lijekove drugog reda, mora se uzeti u obzir prevalenca rezistencije na lijekove drugog reda u tom području. Predložene režime u Tabeli 22 je možda potrebno

prilagoditi ili ojačati, ako DST na lijekove drugog reda nije poznat, ili ako postoji visoka prevalenca rezistencije u tom području na bilo koji od lijekova koji se koriste u režimu.

Izolirana rezistencija na R, E ili Z nije uobičajena i ponekad se pokaže kao laboratorijska greška. Izolirana rezistencija rifampicina, međutim, skoro je postala uobičajena zbog moguće povezanosti sa HIV-om, uključujući probleme loše apsorpcije antituberkuloznih sredstava i upotrebu rifabutina kod HIV pacijenata.

Ukratko, Tabela 22 sadrži predložene režime liječenja kao pomoć ljekarima u osmišljavanju režima za pacijente sa monorezistentnom i polirezistentnom tuberkulozom. Tabela 22 je zasnovana na dogovoru grupe ljekara koji su liječili MDR TB u okviru PIH-a, a urađena je i daljnja studija kako bi se ohrabriло određivanje optimalnih režima za monorezistenciju i polirezistenciju. Ranija historija liječenja, hroničnost bolesti, mogućnosti amplifikacije, laboratorijske greške i pouzdanost DST-a, sve to bi trebalo uzeti u obzir prilikom osmišljavanja određenog režima.

**Tabela 22: Predloženi režimi za monorezistenciju i polirezistenciju**

Obrazac rezistencije	Predloženi režim
H	Opcija 1: 9R-E-Z Opcija 2: 9R-E-Z-FQ Opcija 3: 6S-R-E-Z / 3R-E-Z
E	Opcija 1: 2S-H-R-Z / 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Opcija 2: 3S-H-R-Z / 6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
Z	6S-H-R-E / 6 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> H <sub>3</sub>
HE	6S-R-Z-FQ / 6R-Z-FQ
HZ	6S-R-E-FQ / 6R-E-FQ
EZ	6S-H-R-FQ / 6H-R-FQ
HEZ	6S-R-FQ-Ethio-CS / 12R-FQ-Ethio-CS
R	Opcija 1: 9S-H-Z-E (režim nije dokazan za druge aminoglikozide ili kapreomicine) Opcija 2: 6S-H-E-Z / 12S <sub>3</sub> -H-E-Z Opcija 3: 6S-H-E-Z-FQ / 12H-E-Z-FQ
RE	6S-H-Z-FQ-Ethio / 12H-Z-FQ-Ethio
RZ	6S-H-E-FQ-Ethio / 12H-E-FQ-Ethio
REZ	6S-H-FQ-Ethio-CS / 12H-FQ-Ethio-CS

Napomene za korištenje ove tabele:

- Neki DST obrasci imaju više od jedne opcije za liječenje. Opcija 1 bi se trebala koristiti samo ako bolesti nije ekstenzivna i ako postoji velika pouzdanost rezultata DST-a, dok su opcije 2 ili 3 agresivnije i trebale bi se koristiti za pacijente kod kojih je bolest ekstenzivna.
- Ako je vrsta rezistentna na streptomycin, onda ge je u režimu potrebno supstituirati aminoglikozidom ili kapreomicinom na koje postoji senzitivnost.
- Protonamid može biti zamijenjen etionamidom.
- Dužina faze aplikacije injekcija se određuje na osnovu prvog koeficijenta, a to je vrijeme potrebno za konverziju sputuma.
- Drugi koeficijent je minimalna dužina liječenja nakon prestanka injektabilne faze. Ukupna dužina liječenja može se produžiti kod pacijenata koji imaju ekstenzivno oštećenje pluća.
- Subskript navodi koliko puta sedmično je potrebno dati lijek.

Tokom cijele terapije trebalo bi raditi direktnu opservaciju svake doze. Hirurška evaluacija bi se trebala uzeti u obzir za one koji ne odgovore na terapiju, ili koji imaju lokaliziranu bolest sa upornim kavernama koje mogu dovesti do neuspjeha ili relapsa.



## Dodatak 3

### Metode testiranja osjetljivosti

Cilj testa osjetljivosti jeste da odredi lijekove na koje je uzročnik oboljenja kod datog pacijenta osjetljiv kako bi se osmisnila odgovarajuća terapija. Kao ključni dio bilo kojeg programa liječenja MDR TB, testiranje osjetljivosti bi se trebalo uraditi u iskusnoj laboratoriji i obaviti na širokom panelu lijekova. Postoji nekoliko metoda testiranja osjetljivosti na lijekove, ali slični principi podupiru različite metode. Tipično, pacijentov uzročnik se inkubira iz podloge obogaćene datim antituberkuloznim lijekovima. Zatim se porast poredi sa kontrolnim za koji je poznato da je osjetljiv. S obzirom na spor porast kulture *Mycobacterium tuberculosis*, često se dugo čeka prije nego što rezultati postanu dostupni. Konvencionalne metode uključuju apsolutnu koncentraciju, omjer, odnos rezistencije i metodu difuzije diska. Pored metoda koje koriste konvencionalne podloge, također se koriste radiometrijske metode.

### Konvencionalne metode

#### 1. Metoda apsolutne koncentracije

Ovom metodom se određuje minimalna inhibitorna koncentracija (MIC) – najniža koncentracija lijeka potrebna za inhibiciju porasta mikrobakterija – pripremom mikrobiološke podloge sa serijskom koncentracijom lijekova. Ploče se onda cijepi sa pacijentovim uzročnikom i prati se rast. MIC je koncentracija lijeka koja dozvoljava rast ne više od dvije do tri kolonije. Ova metoda se isto tako obavlja korištenjem mikroploča i smjese koja sadrži serijsku koncentraciju lijekova. Ova smjesa se ispituje na mutnoću.

#### 2. Metoda omjera

Ovom metodom se uzgaja pacijentov uzročnik na podlozi bez lijekova i na podlozi koja sadrži serijsku koncentraciju lijekova. Broj kolonija koje rastu na ploči bez lijekova poredi se sa onim na ploči sa lijekovima. Uzorak se smatra rezistentnim na dati lijek, ako je broj kolonija koji raste na ploči sa lijekovima 1% ili više od kolonija koje rastu na ploči bez lijekova.

#### 3. Metoda omjera rezistencije

Ovom metodom papirni diskovi impregnirani sa svakim lijekom se stavljuju na ploče sa mikrobiološkom podlogom koje sadrže kontrolne uzorke. Rast oko diska se tada dovodi u vezu i sa kontrolnim uzorcima i uzorkom pacijenta.

## Radiometrijska metoda (BACTEC)

Ovom metodom se koriste radioizotopi kako bi se izmjerila metabolička aktivnost mikobakterija, i time se obezbjeđuju rezultati brže nego gore objašnjениm konvencionalnim metodama. U tečnu podlogu koja sadrži radioaktivne nuklide (obično sadrži ugljik-14) inokuliraju se uzročnici uzeti od pacijenta i kontrolni uzročnici. Razlika metaboličkih aktivnosti tokom nekoliko uzastopnih dana mjeri se i izračunava kao dnevni indeks rasta. Ako je rast uzročnika u rastvoru koji sadrži lijekove manji od rasta u 1:100 rastvoru kontrolne vrste, pacijentov uzročnik se smatra osjetljivim na taj lijek.

Za detaljnije podatke o metodama testiranja pogledajte:

- Collins CH, Grange JM, Yates MD. *Bakteriologija tuberkuloze: organizacija i praksa*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997. [Original: Tuberculosis Bacteriology: Organization and Practice.]
- Heifets LB, Cynamon MH. *Osjetljivost na lijekove u hemoterapiji mikobakterijskih infekcija*. Boca Raton: CRC Press, 1991. [Original: Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections.]
- Laszlo A. Laboratorijske usluge za bakteriologiju tuberkuloze i posredni protokoli za zemlje u razvoju. *Clin Lab Med* 1996; 16(3):697-716.

## Dodatak 4

**Protokol pristupa DOTS-Plus:**

**Protokol 1: Nadzor ishrane**

**Protokol 2: Pristup u slučaju pozitivnog razmaza ili kulture nakon četiri ili više mjeseci terapije**

**Protokol 3: Pristup kod depresije**

**Protokol 4: Pristup kod dijareje**

**Protokol 5: Pristup kod gastritisa**

**Protokol 6: Pristup kod glavobolje**

**Protokol 7: Evaluacija i pristup kod hepatitisa**

**Protokol 8: Pristup kod hipotireoidizma**

**Protokol 9: Pristup kod mučnine i povraćanja**

**Protokol 10: Pristup kod nefrotoksičnosti**

**Protokol 11: Pristup kod periferne neuropatije**

**Protokol 12: Pristup kod anafilakse i alergijske reakcije**

**Protokol 13: Pristup kod psihoza**

**Protokol 14: Pristup kod hipokalemije**

**Protokol 15: Pristup kod konvulzija, Dijelovi I i II**

**Protokol 16: Pristup kod groznice, Dijelovi I i II**

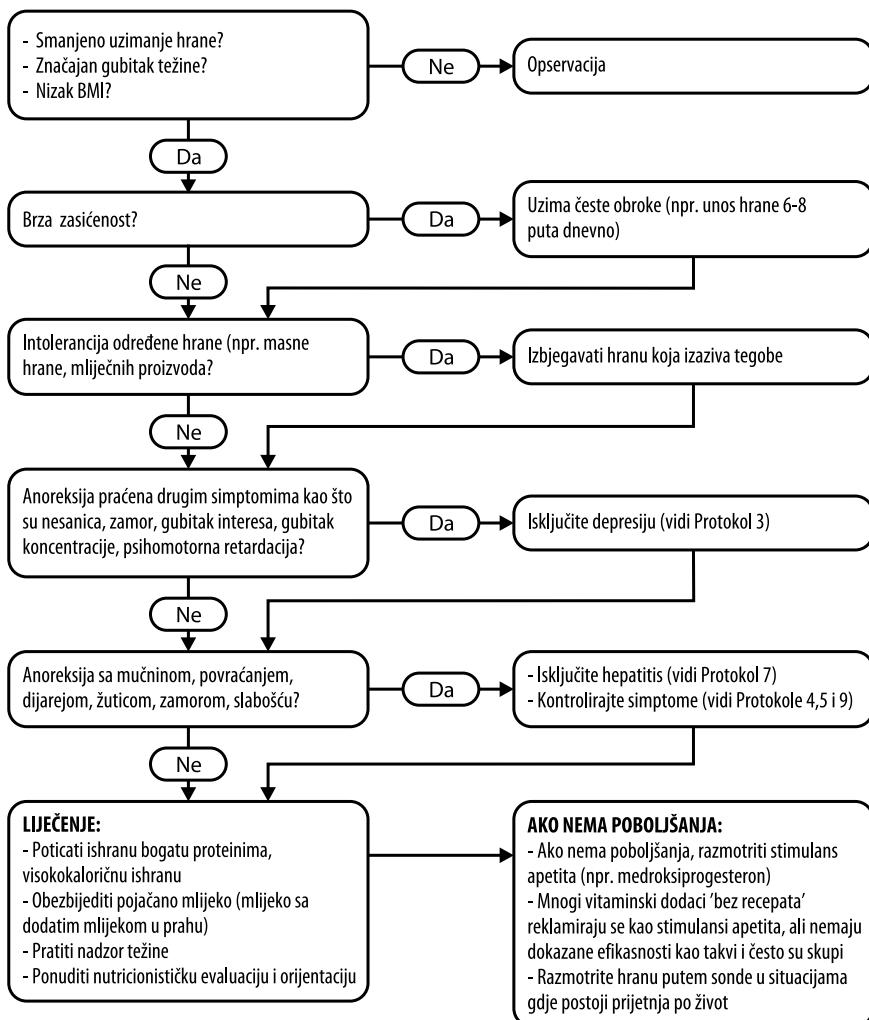
**Protokol 17: Pristup kod hemoptizije, Dijelovi I i II**

**Protokol 18: Pristup kod respiratorne insuficijencije, Dijelovi I i II**



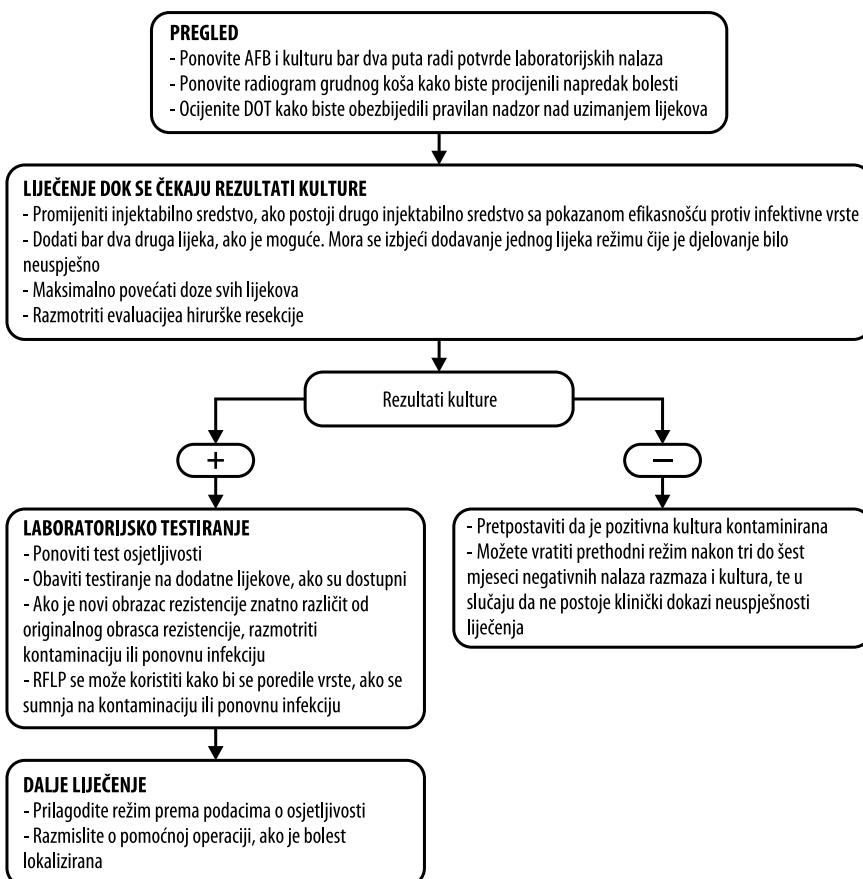
## Protokol 1: Protokol o nadzoru ishrane

Anoreksija se definira kao nedostatak apetita ili gubitak želje za hranom. Važno je ocijeniti trajanje anoreksije, količinu i brzinu gubitka težine, ili bilo koje druge simptome koji mogu implicirati organsku etiologiju (npr. mučnina, povraćanje, dijareja, žutica). Mjesečna težina daje jedan od najvažnijih indikatora kliničkog odgovora na antituberkuloznu terapiju. Iako mnogo pacijenata izgubi težinu za vrijeme prvih nekoliko sedmica terapije sa lijekovima drugog reda, nemogućnost da se ponovo vrati težina ili kontinuirani gubitak težine za vrijeme terapije moraju se uzeti u obzir kao pitanje koje zahtijeva hitno razmatranje.



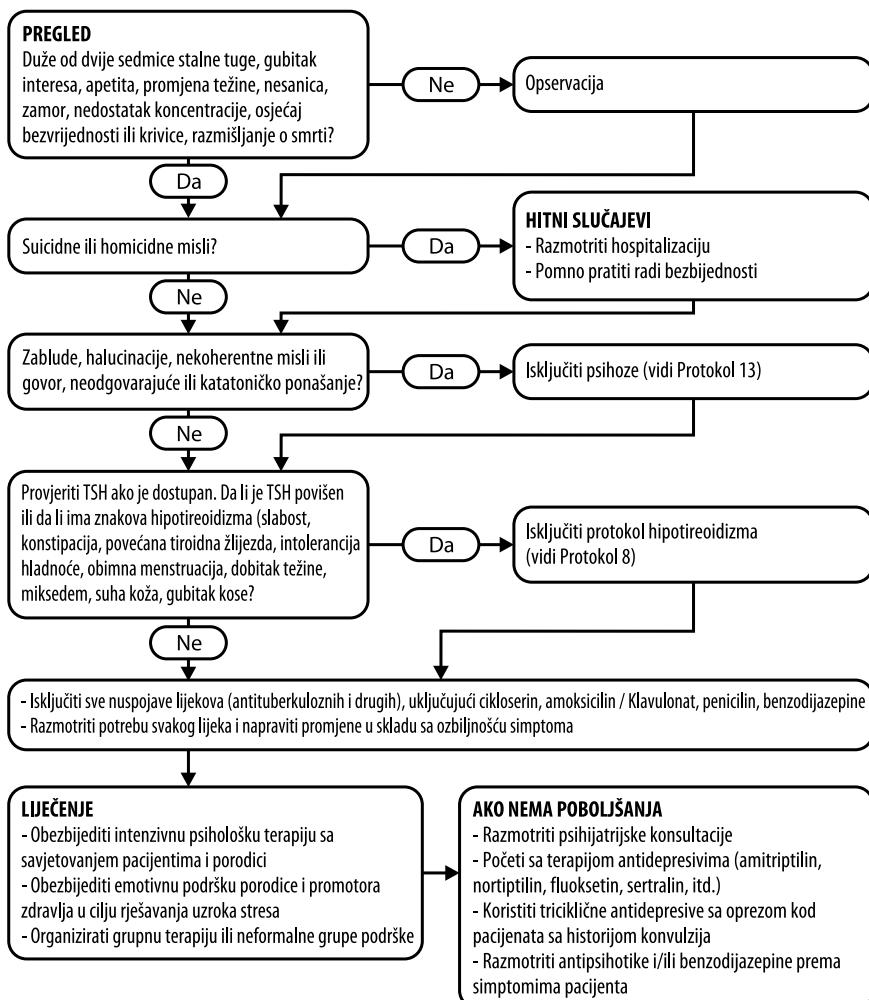
## Protokol 2: Pristup kod pozitivnog razmaza ili kulture nakon četiri ili više mjeseci liječenja

Mada pozitivan razmaz ili kultura nakon četiri ili više mjeseci liječenja možda neće indicirati neuspjeh terapije, važno je posvetiti pažnju pacijentu sa upornim pozitivnim nalazima razmaza ili kulture. Prvo, treba biti isključena mogućnost kontaminacije. Ovo je moguće uraditi uzimanjem još dva uzorka, njihovim ispitivanjem na uzročnike koji brzo reagiraju u kiselinama ili rastu na podlozi, poredeći obrazac rezistencije novog i kontinuirano pozitivnog uzorka sa obrascem na početku liječenja i korištenjem RFLP podataka za uporedbu genoma. Drugo, direktno posmatranje terapije bi trebalo potvrditi i bilo koja neregularna terapija bi se brzo trebala ispraviti. Na kraju, prisustvo pozitivnog razmaza ili kulture može indicirati neuspjeh terapije. Promjene režima liječenja i moguće hirurške intervencije bi se tada trebale razmotriti, kao što je dolje navedeno.



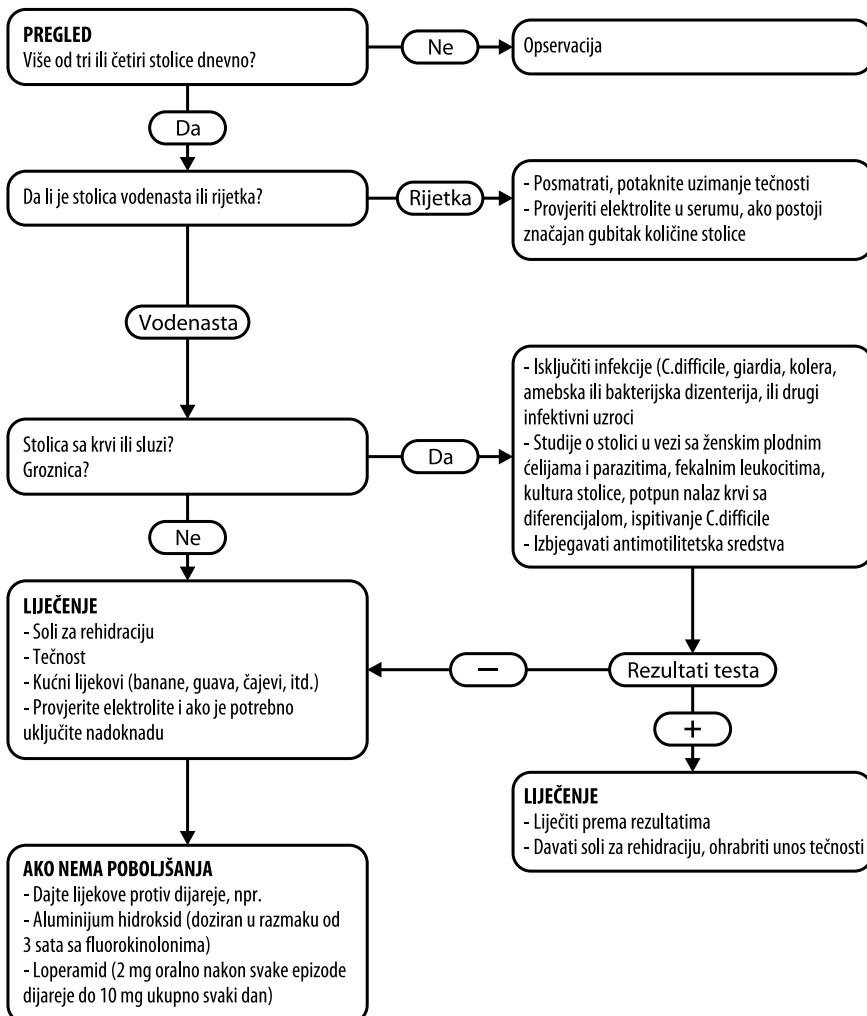
## Protokol 3: Pristup kod depresije

Mada se riječ ‘depresivan’ često koristi u slučajevima opisivanja tuge, klinička depresija se odnosi na specifičnu psihijatrijsku dijagnozu. Simptomi osnovnog depresivnog poremećaja mogu uključiti promjene u navikama spavanja, gubitak interesa za uobičajene aktivnosti, osjećaj krivice, umanjenu energiju, smanjenu koncentraciju, nedostatak apetita, psihomotornu retardaciju (usporene pokrete i misli) i suicidna razmišljanja. Tuga može biti normalna reakcija pacijenata sa hroničnim bolestima, kao što je TB, međutim, dodatni faktori (uključujući nuspojave antituberkuloznih lijekova, gubitak posla ili socijalne faktore u vezi sa TB) mogu pogoršati ovo stanje i rezultirati kliničkom depresijom. Ako pacijenti pokazuju znatne promjene u ponašanju ili raspoloženju koje utječu na njihove svakodnevne aktivnosti, potrebno ih je pregledati radi sumnje u depresiju.



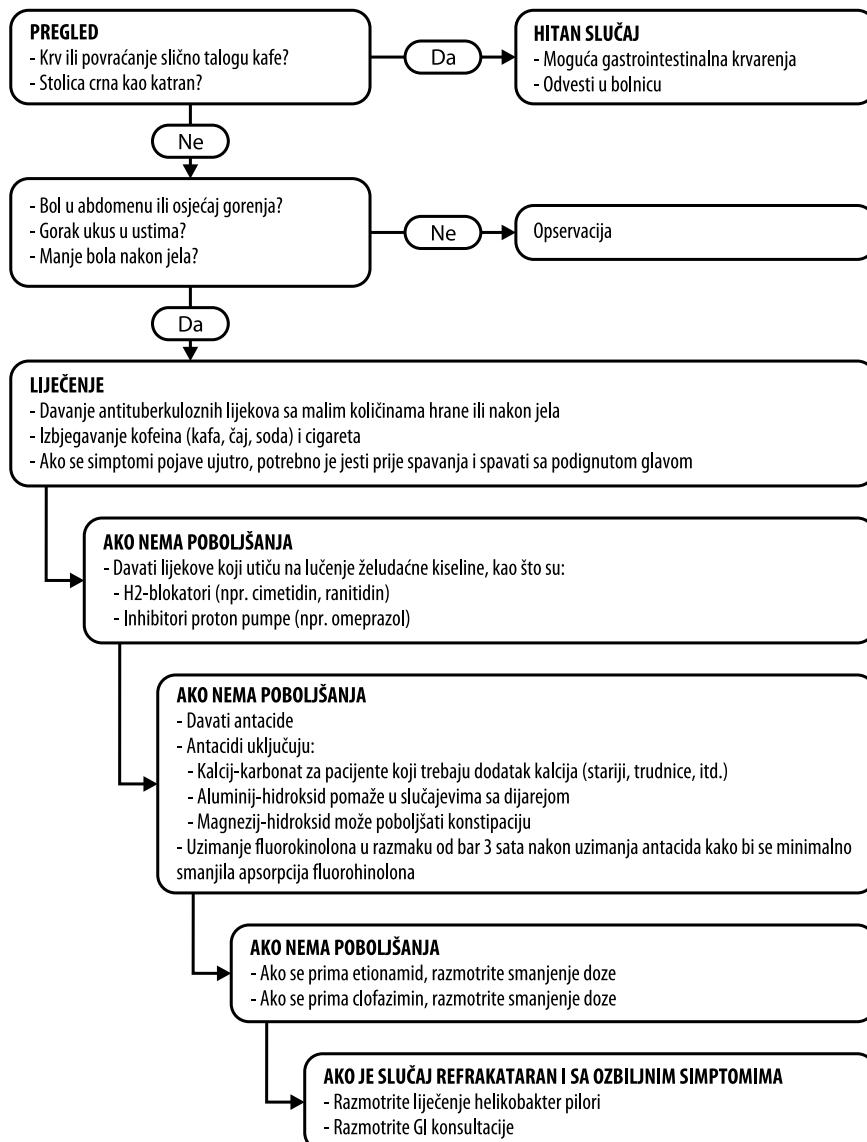
## Protokol 4: Pristup kod dijareje

Dijareju karakteriziraju česta vodenasta crijevna pražnjenja. S obzirom da mnogi pacijenti koriste termin dijareja kako bi opisali crijevna pražnjenja koja su mnogo češća i vodenastija nego što je to normalno, važno je napomenuti da li je stolica zaista vodenasta i da li je češća od tri do četiri puta dnevno. I rijetka stolica i dijareja su često nuspojave mnogih tuberkuloznih lijekova. Izbjegnite sredstva koja smanjuju motilitet crijeva kod pacijenata sa groznicom ili ako je krv prisutna u stolici.



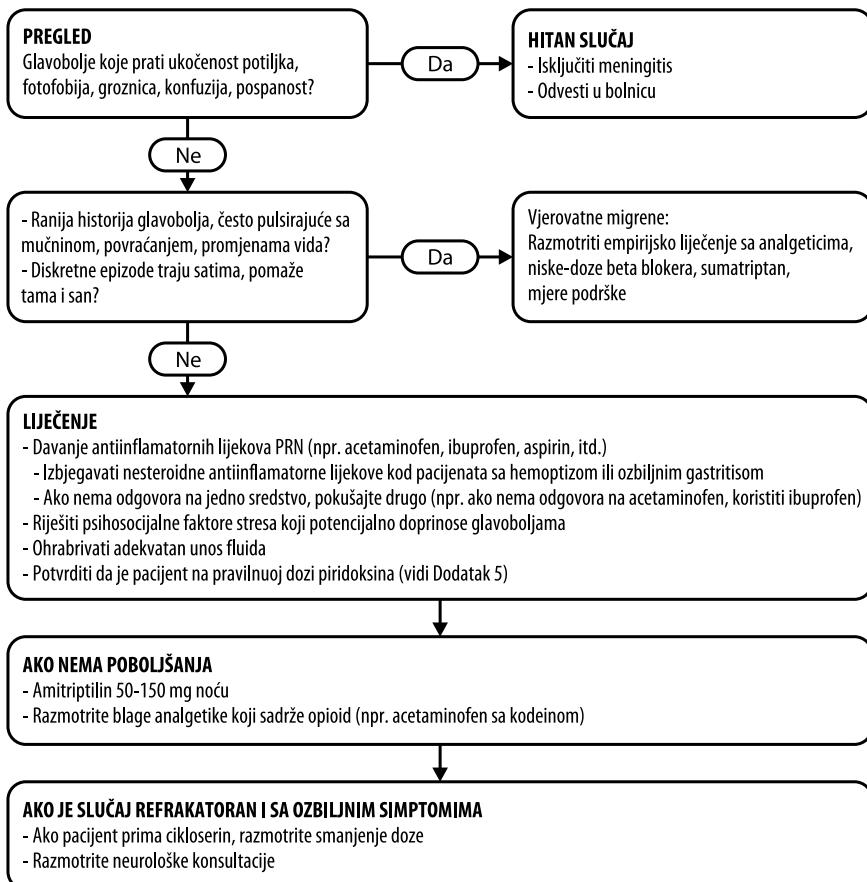
## Protokol 5: Gastritis

Gastritis se odnosi na zapaljenje želuca. Višestruki uzroci (uključujući infekcije, alkohol, dijetu i lijekove, uključujući nesteroidne antiinflamatorne lijekove i antituberkulozne lijekove) trebali bi se uzeti u obzir. Ako se ostavi bez liječenja, gastritis može napredovati do ulkusa i gastrointestinalnog krvarenja. Povraćanje koje ima izgled taloga kafe može predstavljati ugrušanu krv iz gastrointestinalnog izvora koji krvari.



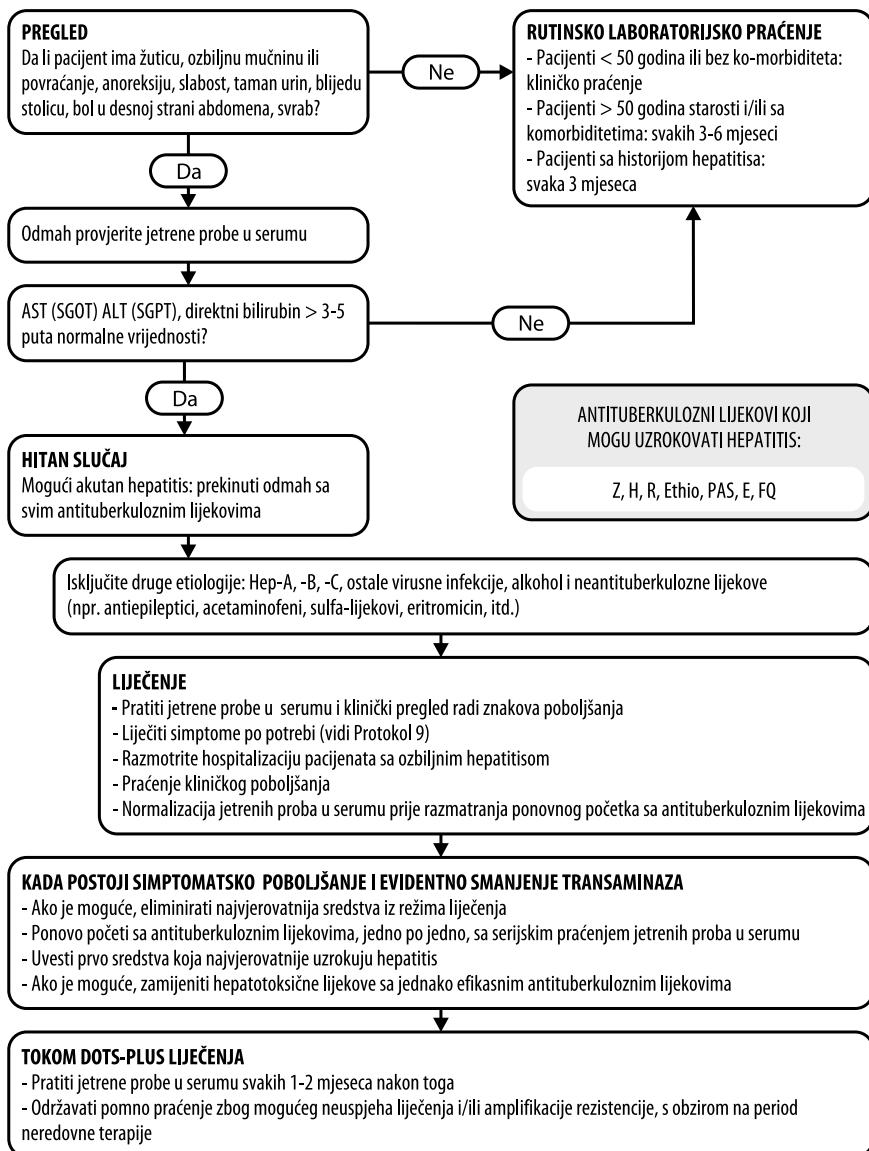
## Protokol 6: Pristup kod glavobolja

Iako su glavobolje često nuspojave antituberkuloznog liječenja, važno je isključiti ostale uzroke, uključujući meningitis ili migrene.



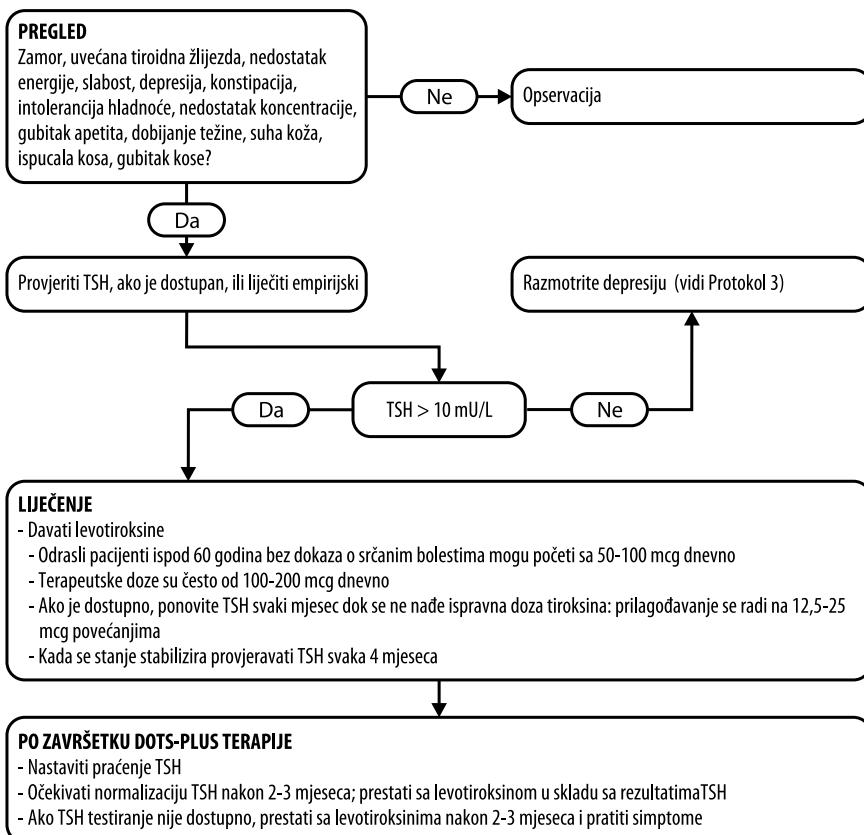
## Protokol 7: Evaluacija i pristup kod hepatitisa

Hepatitis se odnosi na zapaljenje jetre. Različiti uzroci uključuju infekcije (npr. virusne, amebne, itd.), autoimune bolesti, alkoholizam, i lijekove, uključujući i antituberkulozne lijekove. Iz ovog razloga važno je uraditi jetrene probe u serumu na početku liječenja i u intervalima tokom trajanja terapije za pacijente kod kojih postoji mogućnost obolijevanja jetre. Bilo koji od znakova ili simptoma hepatitis-a (uključujući mučninu, ozbiljno povraćanje, ikterus sclera, žuticu, blijedu stolicu) zahtijevaju automatski pregled testova jetre u serumu.



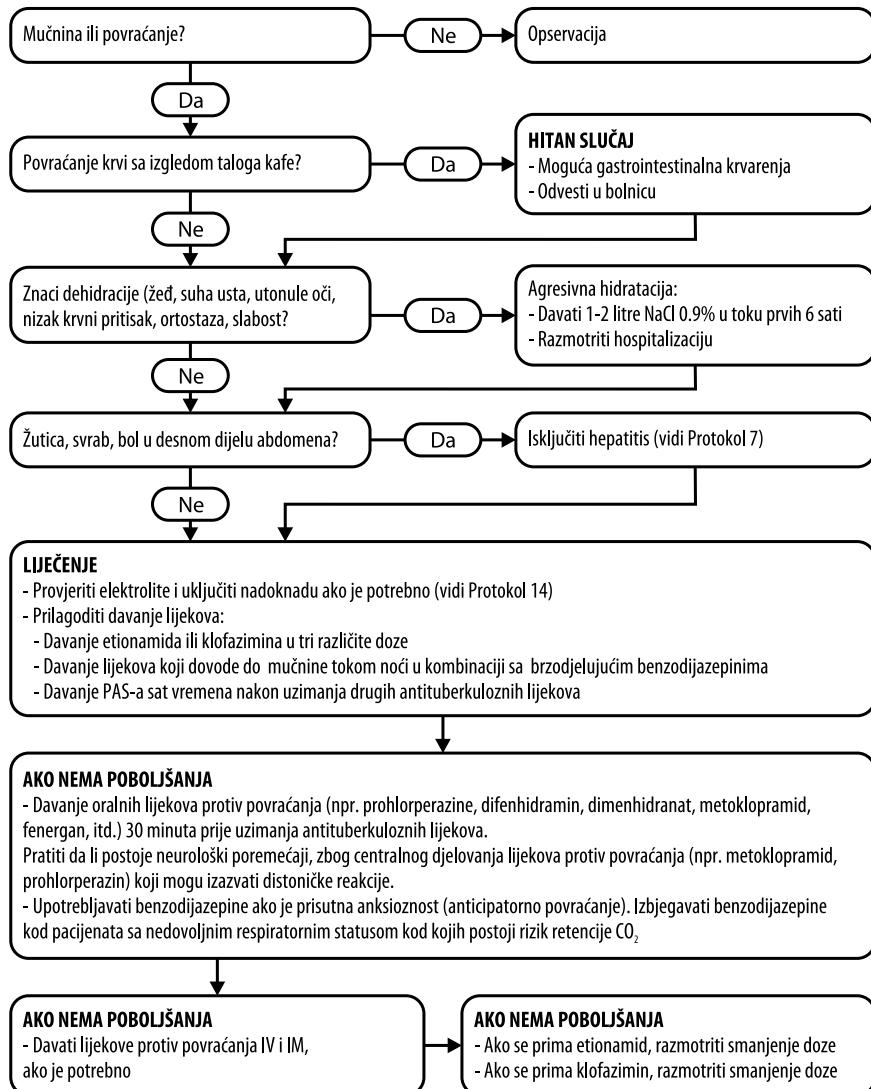
## Protokol 8: Pristup kod hipotireoidizma

Hipotireoidizam, koji je prouzrokovani supresijom tiroidne žlijezde, može se dijagnosticirati ako je vrijednost tireostimulirajućeg hormona u serumu (TSH) iznad 10mU/L. Jedan od glavnih uzroka hipotireoidizma kod pacijenata sa MDR TB je kombinovana upotreba etionamida i PAS-a. Hipotireoidizam se može tretirati zamjenom levotiroksina dok se nastavlja sa lijekovima koji su doveli do poremećaja. Hipotireoidizam će se poboljšati onda kada pacijent bude završio liječenje MDR TB.



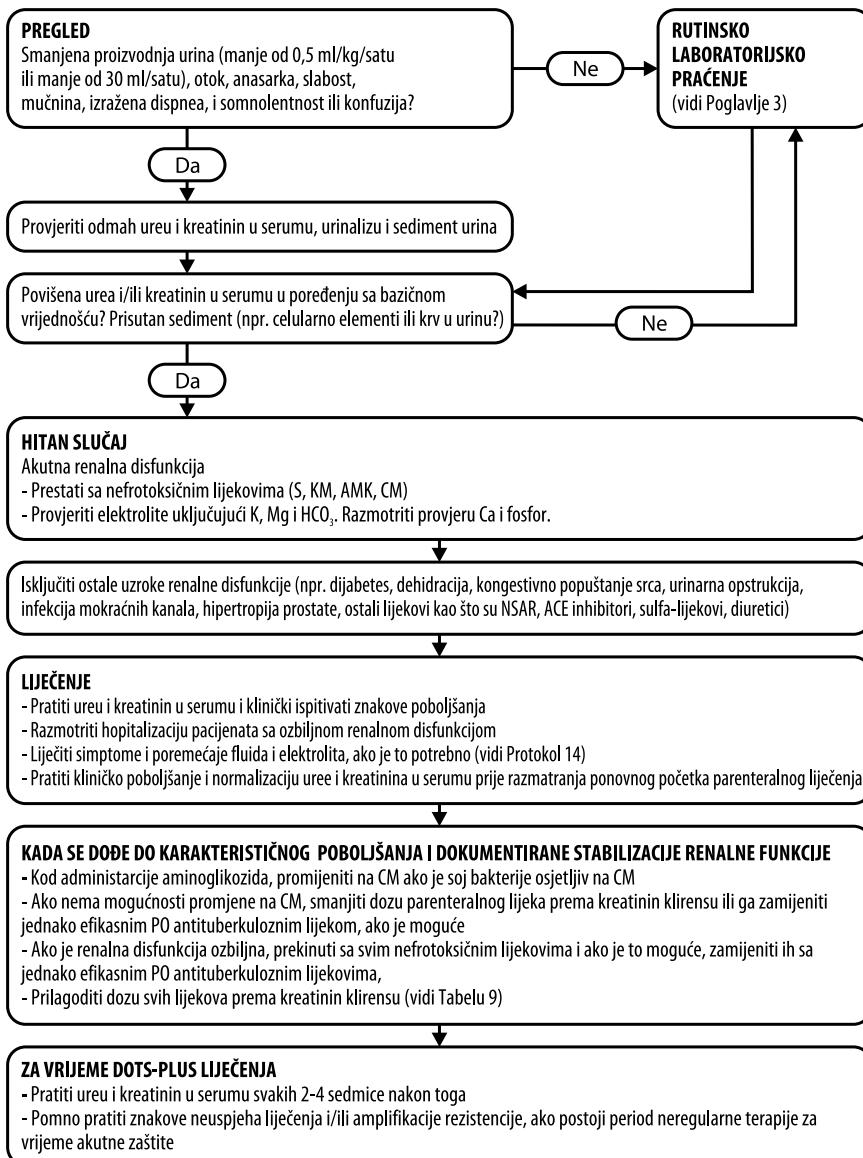
## Protokol 9: Pristup kod mučnine i povraćanja

Dok većina pacijenata ima mučninu i povraćanje kao neželjene efekte za vrijeme MDR TB terapije, ovi simptomi rijetko sprečavaju davanje adekvatne terapije. Treba kontrolirati takve simptome i nadoknadi lijekove koji se izgube povraćanjem. Količina i zaštita elektrolita je isto tako ključna ako je povraćanje često i obilno. Refrakatarna mučnina i povraćanje mogu implicirati potrebu za daljim ispitivanjima, uključujući i provjeru mogućeg hepatitisa.



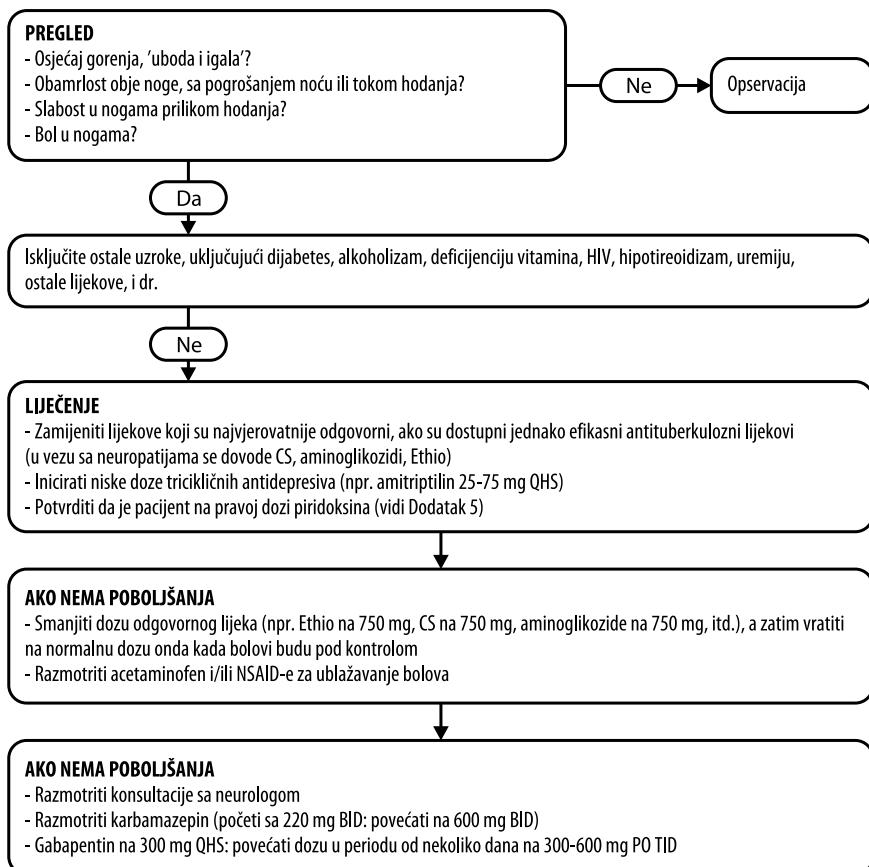
## Protokol 10: Pristup kod nefrotoksičnosti

Mada mnogi preporučuju maksimalno šest mjeseci parenteralnog davanja i maksimumalnu kumulativnu dozu aminoglikozida od  $\leq 150$  grama, grupa relativno mladih pacijenata iz Perua kod kojih je bio prisutan komorbiditet nekoliko bolesti je pokazala izuzetnu toleranciju na mnogo više kumulativne doze injektabilnih sredstava. Ureu i kreatinin u serumu bi trebalo evidentirati na početku terapije i redovno pratiti tokom cijelog DOTS-Plus liječenja.



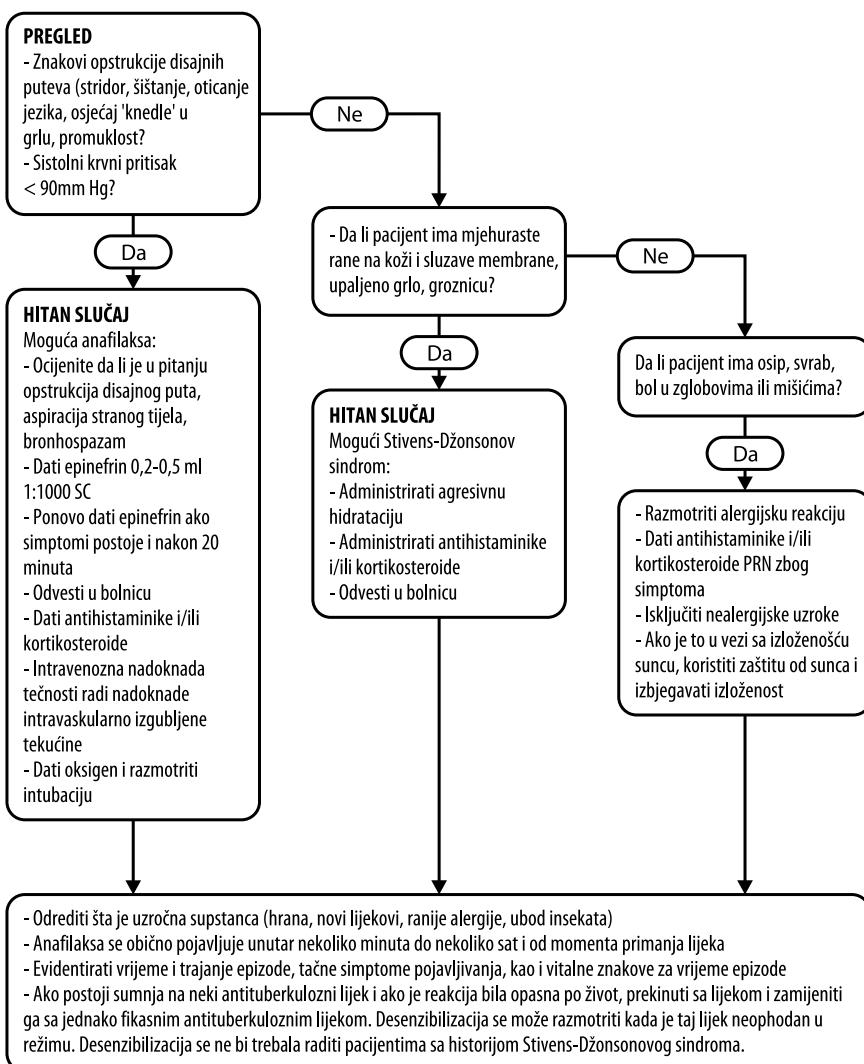
## Protokol 11: Pristup kod periferne neuropatije

Termin neuropatija se odnosi na degenerativni, infektivni ili inflamatorni proces koji nanosi štetu nervima. Periferna neuropatija se odnosi na one neuropatije koje su locirane van centralnog nervnog sistema. Kod pacijenta koji ima simptome periferne neuropatije, važno je uzeti u obzir i druge uzroke, osim onih od antituberkuloznih lijekova (npr. alkoholizam, dijabetes, ostali lijekovi, itd.)



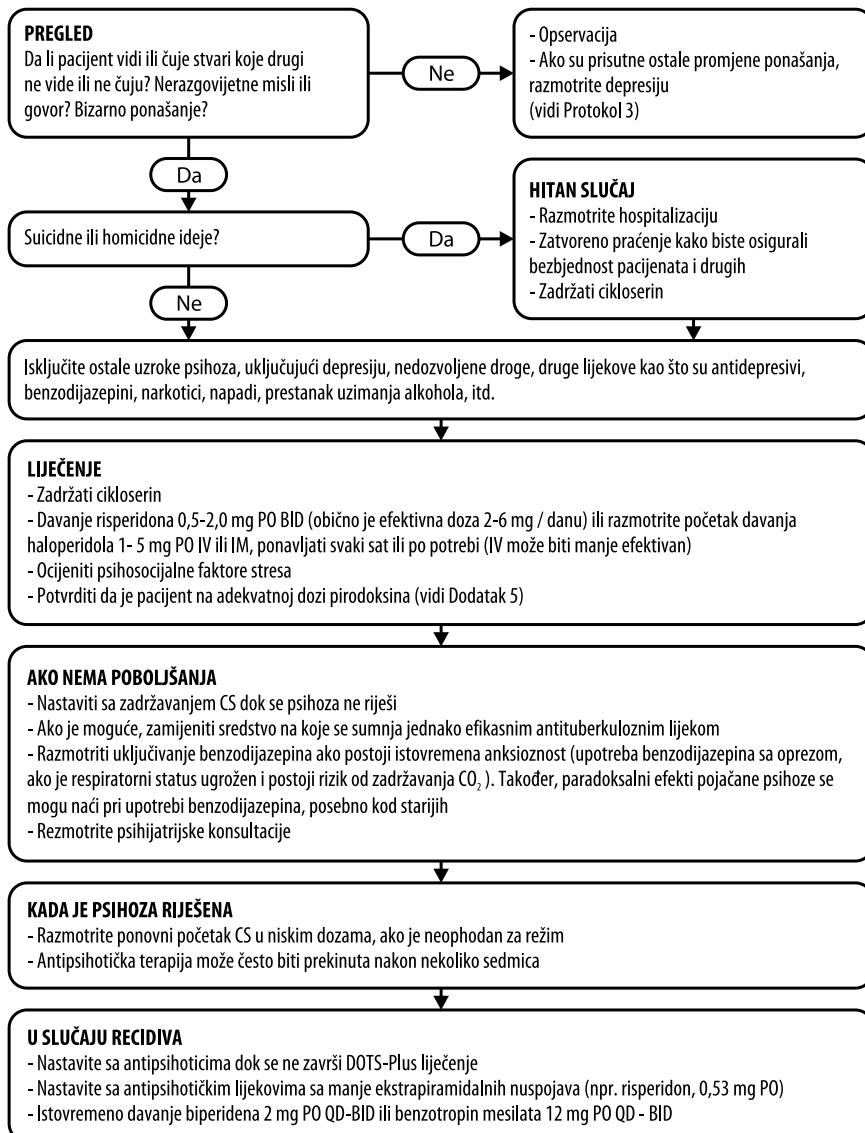
## Protokol 12: Pristup kod anafilakse i alergijskih reakcija

Postoji mnogo vrsta neželjenih reakcija, ali je važno biti u mogućnosti brzo identificirati anafilaksu. Anafilaktički odgovor može biti fatalan i pojavljuje se u roku od nekoliko minuta nakon uzimanja datog lijeka. Simptomi uključuju: otežano disanje (često sa šištanjem), šok, svrab, urtikariju (sa ili bez angioedema), mučninu, povraćanje, grčeve i dijareju. Ponekad pacijent isto tako može imati groznicu, atralgiju (bol u zglobovima) i mijalgije (bolovi u mišićima).



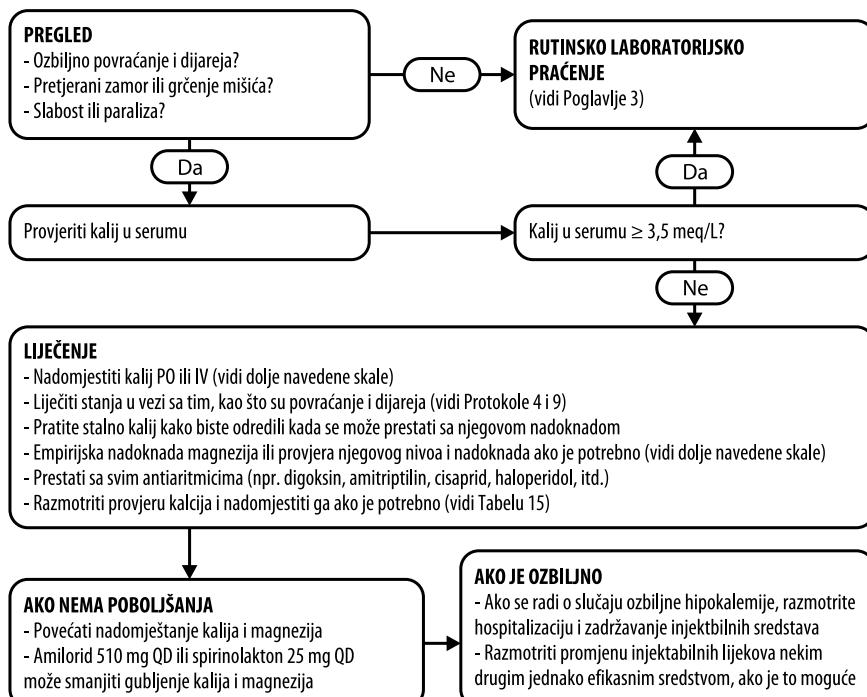
## Protokol 13: Pristup kod psihoze

Psihotični simptomi se odnose na zbir simptoma koji ukazuju na raspad ličnosti ili gubitak kontakta sa stvarnošću. Pacijenti imaju halucinacije i zablude. Uzroci psihotičnih simptoma kod pacijenata sa MDR TB mogu biti u vezi sa psihijatrijskim poremećajima koji su u pozadini toga, antituberkuloznim lijekovima (posebno cikloserinom) i drugim lijekovima. Dekompenzacija se može pojaviti u kontekstu faktora stresa, kao što su socioekonomski problemi, dodatni lijekovi, zloupotreba supstanci, itd.



## Protokol 14: Pristup kod hipokalemije

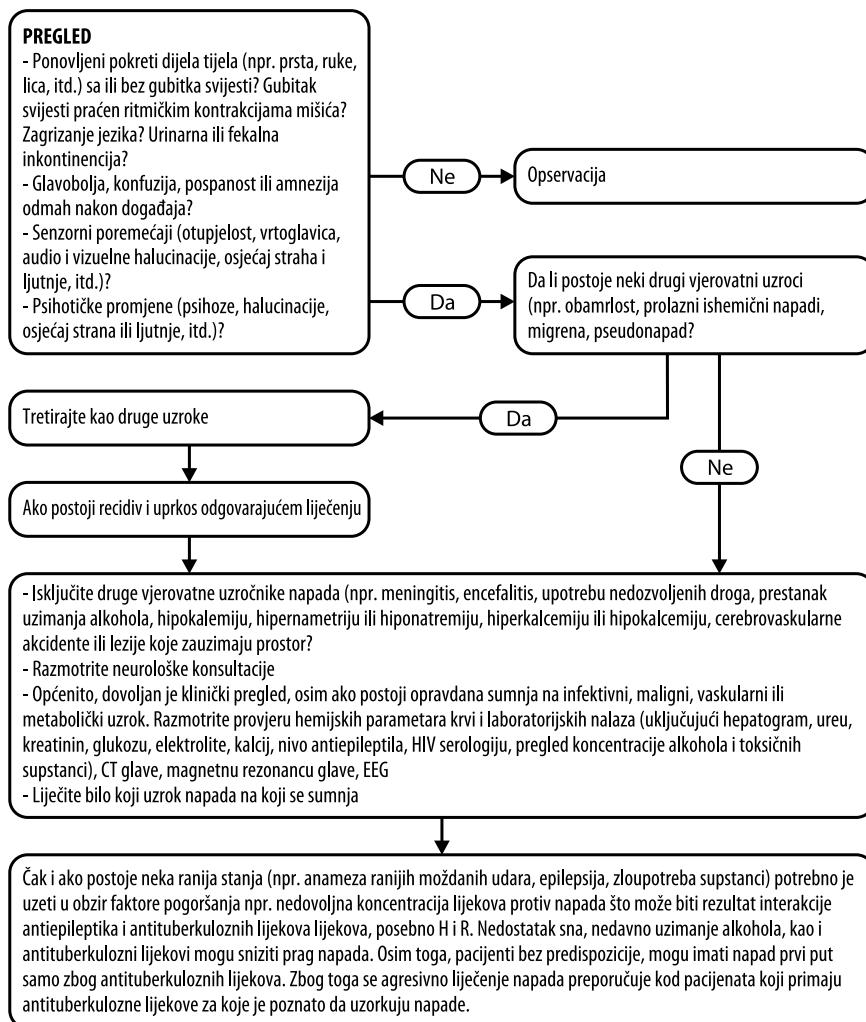
Hipokalijemija označava nizak nivo kalija u krvi ( $< 3,5 \text{ meq/L}$ ). Također može biti povezana sa drugim poremećajima elektrolita, kao što je hipomagnezijemija. Stalno povraćanje i dijareja su česti uzroci hipokalemije. Neki od antituberkuloznih lijekova – naročito aminoglikozidi i kapreomicin – uzrokuju renalno gubljenje kalija i magnezija. Zato što se hipokalijemija može pojaviti bez kliničkih znakova ili simptoma, i zbog toga što može biti opasna po život, preporučuju se česte provjere nivoa kalija dok pacijent prima injektabilnu terapiju. Za ovaj su protokol normalne vrijednosti kalija =  $3,5\text{--}5,0 \text{ meq/L}$  i magnezija  $1,5\text{--}2,5 \text{ meq/L}$ .



Nivo kalija, normalna vrijednost (3,5–5,0 meq/L)	Količina KCl	Nivo magnezija, normalna vrijednost (1,5 – 2,5 meq/L)	Količina magnezija (ukupna dnevna doza)
3,7 ili više	Nije potrebna	1,5 ili više	Nije potrebna
3,4–3,6	40 meq	1,1–1,4	1000 mg – 1200 mg
3,0–3,3	60 meq	0,8–1,0	2000 mg (razmotriti IM)
2,7–2,6	80 meq	< 0,8	3000 mg – 6000 mg (dati IV ili IM)
2,4–2,6	80–120 meq		
2,0–2,3	60 meq IV i 80 meq PO		
< 2	60 meq IV i 100 meq PO		

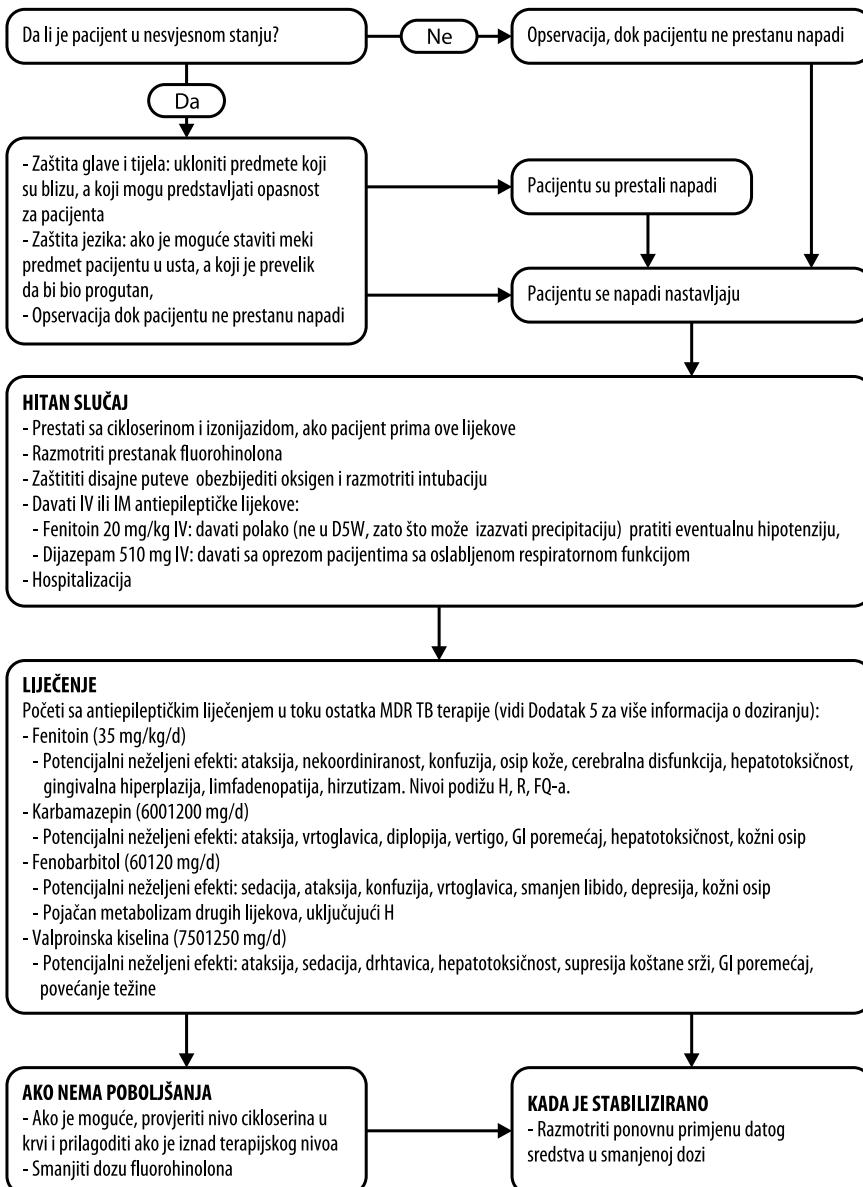
## Protokol 15: Pristup kod konvulzija, Dio I

Termin konvulzija se primjenjuje kada je u pitanju paroksizmalna neurološka disfunkcija prouzrokovana abnormalnom električnom aktivnošću mozga. Dok se epilepsijom opisuje sindrom ponovljenih epizoda, konvulzija se isto tako može pojaviti kao izolirana epizoda. Brza identifikacija konvulzije je ključna za blagovremeni, pristup, međutim, spektar manifestacija je različit, a ponekada i suptilan. Dok konvulzivni napadi predstavljaju poremećaj motornih aktivnosti, ostali napadi se mogu manifestirati čisto kao senzorne ili kognitivne promjene. Zajedno sa mnogim drugim etiologijama, određeni antituberkulozni lijekovi se dovode u vezu sa napadima, kao i TB centralnog nervnog sistema.



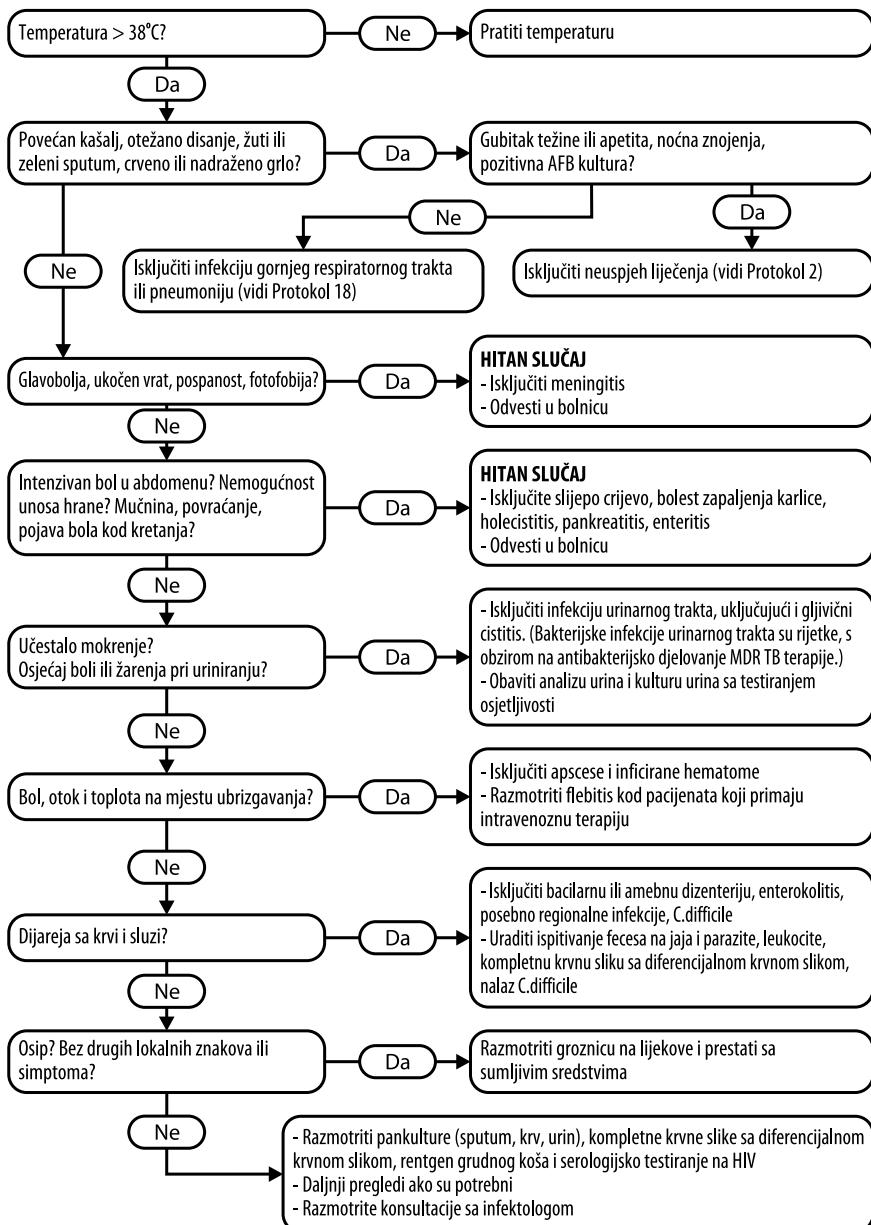
## Protokol 15: Pristup kod konvulzija, Dio II

Ciljevi pristupa kod napada su stabilizacija pacijenta tokom akutne epizode i prevencija ponavljanja napada.



## Protokol 16: Pristup kod groznice, Dio I

Groznica se definira kao podizanje tjelesne temperature do stepena koji je viši od normalnog, mada se temperature koje su u okviru 1 stepena od normale ( $37^{\circ}\text{C}$ ) generalno ne smatraju značajnim. Kada pacijent koji je na MDR TB liječenju ima groznicu, moraju se isključiti različiti izvori.

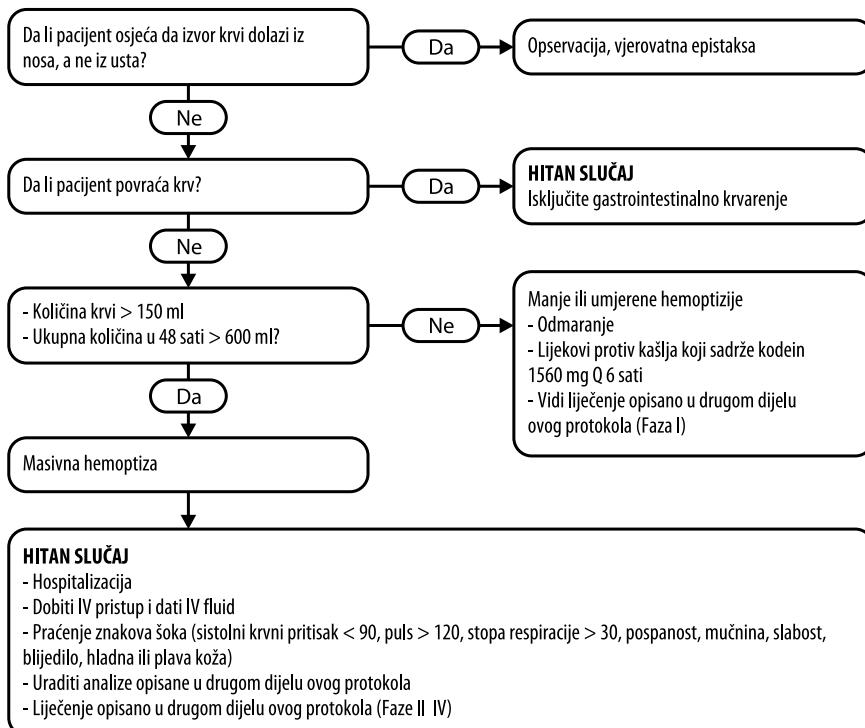


## Protokol 16: Pristup kod groznice, Dio II

MOGUĆI UZROCI	MANIFESTACIJE	LIJEĆENJE
<b>INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA</b>		
Bakterijske	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukociti u urinu</li> <li>• Gram-pozitivni sojevi</li> <li>• Pozitivna kultura urina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liječiti prema testu osjetljivosti</li> </ul>
Gljivične	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukociti urina</li> <li>• Negativna bakterijska kultura urina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liječiti sa flukonazolom 200 mg QD prva doza, onda 100 mg QD naredna 4 dana</li> </ul>
<b>APSCES, HEMATOM</b>		
	Mjesto injekcije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirirati 18-mjernom iglom ili napraviti inciziju i drenirati</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bol</li> <li>• Toplina</li> <li>• Oticanje</li> <li>• Fluktuacija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U slučaju apscesa, tretirati dikloksacilinom 500 mg četiri puta dnevno (ili drugom antistafilokoknom terapijom)</li> </ul>
<b>GASTROENTRITIS, ENTEROKOLITIS</b>		
Virusni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dijareja, obično bez sluzi i krvi</li> <li>• Negativan nalaz feca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tretman oralne rehidracije</li> </ul>
Bakterijski / parazitski	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dijareja, može biti sa sluzi i krvi</li> <li>• Pozitivni leukociti u fecesu</li> <li>• Moguć <i>C.difficile</i> ako su pozitivni leukociti u fecesu, uvećani broj bijelih krvnih zrnaca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapija oralne rehidracije</li> <li>• Tretirati prema nalazu feca</li> <li>• Ako se sumnja na <i>C.difficile</i> ili je to potvrđeno, tretirati metronidazolom 500 mg TID u periodu od 10 – 14 dana</li> </ul>

## Protokol 17: Pristup kod hemoptizije, Dio I

Hemoptizije predstavljaju iskašljavanje krvi koja dolazi iz larinksa, traheje, bronhija i pluća. Zbog toga što se hemoptizija može manifestirati kao bilo koja količina krvi, od one krvlju umrljane pljuvačke do velikih količina krvi, neophodno je specificirati količinu gubitka krvi i vremenski period tokom kojeg se gubitak pojavio. Za vrijeme trajanja hemoptizija, potrebno je brzo izmjeriti i evidentirati krvni pritisak, puls i broj respiracija. Svim pacijentima koji imaju historiju hemoptizije bi trebalo identificirati krvnu grupu na početku DOTS-Plus terapije, s obzirom da se može javiti potreba za transfuzijom krvi.



## Protokol 17: Pristup kod hemoptizije, Dio II

### ANALIZA

Radiogram grudnog koša

Hematokrit (Hct)

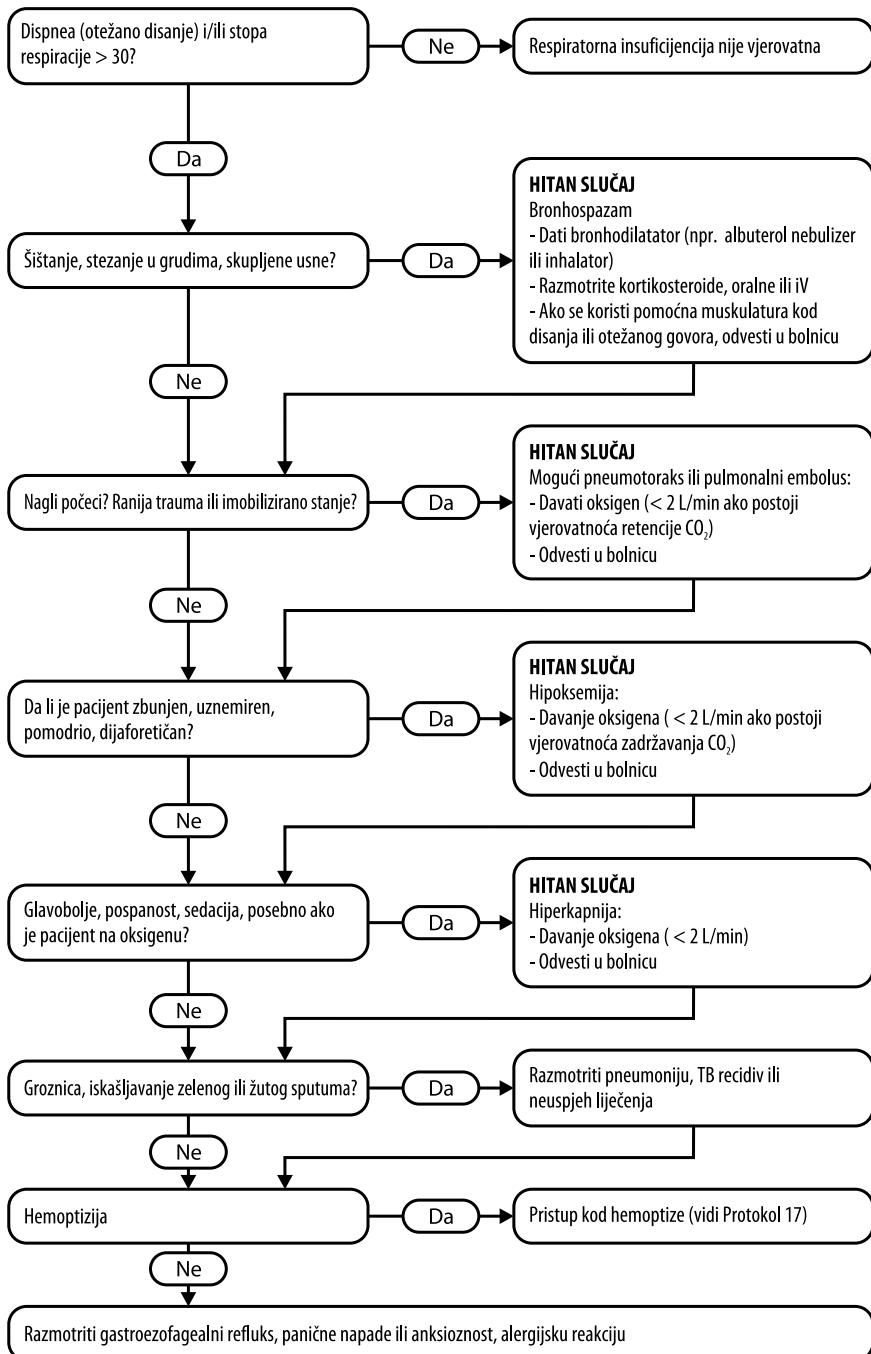
Određivanje krvne grupe i Rh faktora radi moguće transfuzije

Ako postoji grozница i produktivan sputum: AFB i kultura, Gram-pozitivni sojevi i kultura

### LIJEĆENJE

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propisati odmaranje u krevetu</li> <li>• Stalno praćenje pacijenta</li> <li>• Izbjegavati nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAR) i aspirine</li> <li>• Ako postoje dokazi respiratorne superinfekcije, inicirajte odgovarajuće antibiotsko liječenje</li> <li>• Upotreba lijekova protiv kašla koji sadrže kodein, 15–60 mg Q 6 sati</li> </ul>
<b>Faza I</b> Manja ili umjerena hemoptiza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staviti veliku cijev IV i reanimirati sa 1–2 normalne slanoće unutar prvog sata</li> <li>• Nakon toga, održavati fluid (normalna slanost 0,9%)</li> <li>• Položiti pacijenta u odgovarajući položaj prema izvoru krvarenja</li> <li>• Obezbijediti oksigen, ako je potrebno</li> <li>• Često provjeravati vitalne znakove</li> <li>• Davati vitamin K 5 mg SC QD tri dana, ako je prisutna loša ishrana ili koagulopatije</li> </ul>
<b>Faza II</b> Masivne hematoptize	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uraditi transfuziju krvnom grupom koja odgovara</li> <li>• Stalno pratiti Hct</li> </ul>
<b>Faza III</b> Ako je < 30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Razmotriti bronhoskopiju kako bi se lokaliziralo mjesto koje krvari</li> <li>• Razmotriti hiruršku procjenu: bronhiekstazije, kaverne, ili rane u obliku novčića koje mogu biti izvori krvarenja (npr. destrukcija izazvana tuberkulozom, erozija krvnih sudova, aspergilom) i mogu zahtijevati hiruršku resekciju</li> </ul>

## Protokol 18: Pristup kod respiratorne insuficijencije, Dio I



## Protokol 18: Pristup kod respiratorne insuficijencije, Dio II

ANALIZA		
MOGUĆI UZROCI	MANIFESTACIJE	LIJEČENJE
Bronhospazam	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Šištanje, produžen ekspirij</li> <li>• Može biti u vezi sa respiratornom superinfekcijom</li> </ul>	<p><b>Faza I:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhaliranje bronhodilatatorima</li> <li>• Liječenje infekcije, ako se sumnja na nju</li> </ul> <p><b>Faza II:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Davanje oralnih i intravenoznih steroida</li> </ul> <p><b>Faza III:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Razmotriti dugoročnu upotrebu bronhodilatatora i/ili inhaliranih steroida</li> </ul> <p><b>Faza IV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebulizirani bronhodilatatori</li> </ul>
Pneumotoraks	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oštar bol, nagli početak respiratorne insuficijencije, ranija trauma</li> <li>• Pozitivan rentgen grudnog koša</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davanje O<sub>2</sub></li> <li>• Odvesti u bolnicu</li> <li>• Konsultacija grudne hirurgije i ugrađivanja grudne cjevčice</li> </ul>
Pulmonalni embolus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Može imati groznicu, bol u grudima, tahikardiju, pozitivan EKG, pozitivan rentgen grudnog koša i/ ili smanjen O<sub>2</sub> sat/pO<sub>2</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davanje O<sub>2</sub></li> <li>• Odvesti u bolnicu</li> <li>• Uraditi V/Q skeniranje, ako je moguće</li> <li>• Antikoagulansi, ako nema kontraindikacija</li> </ul>
Respiratorna infekcija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grozica, produktivan kašalj</li> <li>• Može imati bronhospazam</li> <li>• Infiltrat na rentgenu grudnog koša</li> <li>• Leukocitoza, pozitivan sputum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lijeći sa antibioticima, prema nalazu sputuma Gramovom metodom / nalazu kulture</li> <li>• Davanje O<sub>2</sub> ako je potrebno</li> </ul>
Tuberkulozni recidiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktivan kašalj, grozica, noćno znojenje, gubitak težine, smanjen apetit</li> <li>• Radiogram grudnog koša može otkriti novi infiltrat</li> <li>• Pozitivan AFB i/ili kultura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potvrditi pozitivan AFB i/ili kulturu</li> <li>• Vidi Protokol 2 za pozitivnu AFB i / ili kulturu</li> </ul>

## Dodatak V

### Pomoćni lijekovi i postupanje kod nuspojava i komplikacija

Napomena: Tabela 23 sadrži pomoćne lijekove koji se obično koriste za liječenje nuspojava MDR TB terapije i za rješavanje komplikacija tuberkuloze. Ovaj spisak ne predstavlja jedine lijekove koji mogu biti potrebni kod programa liječenja MDR TB. Navedene doze su za odrasle. Ljekar bi trebao biti svjestan nuspojava koje se mogu pojaviti za vrijeme uzimanja pomoćnih lijekova: ovdje su pomenute samo ozbiljnije.

Nije potrebno liječiti lijekovima sve nuspojave u MDR TB tretmanu. Često uvjeravanja, emotivna podrška i intervencija ponašanjem mogu dovesti do toga da se izbjegne dodavanje još jednog lijeka širokoj paleti lijekova koje pacijent već prima.

Tabela 23: Pomoćni lijekovi i postupanje kod nuspojava i komplikacija

Gastrointestinalna sredstva			
Razna sredstva protiv povraćanja	Metoklopramid ( <i>Reglan</i> ) – 10 mg PO/IM/IV TID-QID ili PRN, obično se daje 30 minuta prije jela ili lijekova ILI Dimenhydrinat ( <i>Gravol, Dramamin</i> ) – 50–100 mg PO/IM/IV Q 4–6 sati ILI Prohlorperazin ( <i>Kompažin</i> ) – 5–10 mg PO/IM/PR TID-QID ILI Promoetazin ( <i>Fenergan</i> ) – 12,5–25 mg PO/IM/PR Q 4–6 sati	Metoklopramid, prohloperazini i prometazin mogu izazvati ekstrapiramidalne reakcije i distoniju.  Druge nuspojave uključuju učestalo mokrenje ili inkontinenciju.  Mogu biti sedativni, što može biti od koristi noći pacijentima koji pate od nesanicice i / ili mučnine.	
Lijekovi protiv povraćanja	Lorazepam ( <i>Ativan</i> ) – 0,5–2,0 mg PO koristi se 30 do 60 minuta prije antituberkuloznih lijekova ILI Diazepam ( <i>Valium</i> ) – 2,0–10 mg PO koristi se 30 do 60 minuta prije antituberkuloznih lijekova	Zbog kraege poluživota, lorazepam se preterita nad diazepamom.  Upozorenje: potencijalna ovisnost.	Mora se uzeti tri sata prije ili dva sata poslije uzimanja antituberkuloznih lijekova.
Antacidi	CaHCO <sub>3</sub> , MgSO <sub>4</sub> , aluminij hidroksid: Naičešće se daju kao Magal (kombinacija magnezija i aluminiј hidrok-sida) – 15–30 ml TID PRN PO	Naičešće se daju kao Magal (kombinacija magnezija i aluminiј hidrok-sida) – 15–30 ml TID PRN PO	Antacidi koji sadrže magnezij mogu izazvati dijareju, dok antacidi koji sadrže aluminiј mogu izazvati konstipaciju.
Antiulkusna sredstva	H2-blokatori Inhibitori proton-ske pumpne	Ranitidin ( <i>Zantat</i> ) – 300 mg PO QHS Omeprazol – 20 mg PO QHS	Druge alternative su cimetidin, famotidin i nizatidin  Druge alternative su ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol

Oralna kandijaza (kod pacijenata koji nemaju AIDS)	Fungicidna sredstva	Flukonazol (Diflukan) – 200 mg jedna doza, ili 100 mg/d za 5–14 dana. ILI Klotrimazol 1 pastila (10 mg) 5 puta dnevno u roku od 14 dana.	Značajne interakcije liječka sa rifampicinom, oralnim hipoglikemnicima, fenitoinom, teofilinom i drugim lijekovima.
Lijekovi protiv dijareje		Loperamid (Imodium) – 4 mg u početku, onda 2 mg PO nakon svake neformirane stolice maksimalno 16 mg / danu.	Ne koristiti za dijareju koja ima veze sa groznicom ili krvju u stolicu.
<b>Psihiatrijska sredstva</b>			
Sredstva za dehidraciju		Paketi za orahnu rehidraciju po potrebi. ILI IV fluidi sa elektrolitima po potrebi.	IV terapija se može preferirati ako postoji izražena mučnina u vezi sa dehidracijom.
Antidepresivi	Tricitkični antidepresivi	Amitriptilini ( <i>Elavil</i> ) – početak 25–50 mg PO QHS, postepeno povećanje doze na uobičajenu efektivnu dozu od 50–300 mg / danu.	Izbjegavati kod pacijenata sa rizikom od aritmija.
Anksiolitici	Benzodiazepini	Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotoninina Sertralin ( <i>Zoloft</i> ) – početak 25–50 mg PO QD, uobičajene efektivne doze 50–200 mg / danu, maksimalna doza 200 mg / danu.  Lorazepam ( <i>Ativan</i> ) – 0,5–2,0 mg PO Q 4–6 sati ili PRN. ILI Diazepam ( <i>Valium</i> ) – 2,0–10 mg PO BID – TID ili PRN.	Druge alternative uključuju: citalopram, fluvoksamin, paroksetin.  Upozorenje: svи benzodiazepini izazivaju potencijalnu ovisnost.

Psihijatrijska sredstva (nastavak)		
Hipnotici	Antihistaminići Benzodiazepini	Difenhidramin (Benadrił) – 25–50 mg PO QHS. Lorazepam (Ativan) – 0,5–2,0 mg PO QHS
Antipsihotici		Pokušati izbjegći redovnu upotrebu zbog potencijalne ovisnosti. Redovna upotreba može izazvati dugoročne poremećaje sna.
Neurološka sredstva	Benzodiazepini	Haloperidol – početak sa 0,5–5 mg PO BID – TID. Obične efektivne doze 2–10 mg/danu za psihoze izazvane cikloserinom. ILI Risperidon – početak sa 0,5 do 5 mg PO BID – TID. Obična efektivna doza 2–10 mg / danu za psihoze izazvane cikloserinom.
<p>Diazepam – aktivno uzimanje: 0,2–0,4 mg / kg do 5–30 mg IV.</p> <p>Fenitoin (Dilantin) – davanje 10–20 mg/kg 1000 mg kod tipičnih odra-slih osoba) IV ne briže od 50 mg/min. Oralno davanje: 400 mg u početku, onda 300 mg u 2 sata i 4 sata. Održavanje 5 mg / kg ili 100 mg PO TID.</p> <p>ILI</p> <p>Karbamazepin (Tegretol) – 200–400 mg PO BID – QID.</p> <p>ILI</p> <p>Valproinska kiselina (Depaken, Depakot) – početak sa 15 mg / kg / danu PO QD ili podijeljen BID, maksimalno 60 mg / danu.</p> <p>ILI</p> <p>Fenobarbital – davanje 15–20 mg / kg do 300–800 mg IV po 25–50 mg/ min. Održavanje 60 mg PO BID-TID.</p>		

Sredstva za profilaksu neuroloških komplikacija	Piridoksin (vitamin B6) – upotreba bar 50 mg za svakih 250 mg cikloserina.	Razmotriti korištenje veće doze kod pacijenata sa refraktornim nuspojavama (200 mg maksimum). Paradoksalno, veoma visoke doze piridokksina mogu izazvati perifernu neuropatiju.
Sredstva za liječenje periferne neuropatije	Triciklični antidepresivi Analgetici	Amitriptilin ( <i>Elavil</i> ) – početak 25–50 mg PO QHS, postepeno povećanje doze na uobičajenu efektivnu dozu od 50–300 mg / danu.  Ibuprofen ili acetaminofen mogu isto tako obezbijediti olakšanje. Vidi doziranje pod sredstvima za glavobolju.
Antihistaminići	Meklizin ( <i>Antivert</i> ) – 25 mg PO Q 6 sati.	
Sredstva za liječenje vestibularnih simptoma	Analgetici	Ibuprofen – 200–800 mg PO TID-QID PRN.  ILI  Acetaminofen – 325–650 mg PO Q 4–6 sati PRN.
Lokalna sredstva	Analgetici koji sadrže opiod	Kodein, često u kombinaciji sa acetaminofenom, za ozbiljne refiktorne glavobolje, može se koristiti: 15–60 mg Q 4–6 sati.
<b>Sredstva za kožne reakcije</b>		Izbjegavati produženu upotrebu na području lica.
Losioni protiv svraba		Losioni kalamin, kaladril – primjenjivati na bolesno područje BID – QID.

Sredstva za kožne reakcije (nastavak)				
	Difenhidramin (Benadryl) – 25–50 mg PO Q 4–6 sati.			
Antihistaminici	ILJ			
	Hlorfeniramin – 4 mg PO Q 4–6 sati.			
Sistemski sredstva	Dimenhidrinat (Gravol, Dramamin) – 50–100 mg PO/IM/IV Q 4–6 sati.			
Kortikosteroidi	Vidi dolje navedene sekcije o sredstvima za sistemske reakcije hipersenzitivnosti.			
Muskuloskeletalna sredstva				
Analgetici za atralgeju, artritis neurične etiologije	Ibuprofen – 200–800 mg PO TID – QID PRN. ILJ Acetaminofen – 325–650 mg PO Q 4–6 sati PRN.	Također se može koristiti slično nesteroidno antiinflamatorno sredstvo (NSAR) ili aspirin.		
Hipotireoidizam				
Lijekovi za zamenu hormona tiroidine žijezde	Levitiroksin (Sintroid, Levo-tiroid) – početak 50–100 mcg dnevno (početak 25–50 mcg kod starijih ili pacijenata sa srčanim bolestima) i povećati dozu za 12,5–25 mcg na 3–8 epizoda.	Uobičajeno održavanje doze je 100 – 200 mcg / danu.		
Sredstva za kontrolu fluida i elektrolita				
Diuretički Henleove petlje	Furosemid – 20–80 mg IV/IM/PO Q 6–24 sata.	Dodatatna ototoksičnost kad se koristi aminoglikozid.		
Diuretički štede kalij	Amilorid – 5 mg PO QD, maksimalna doza 2 mg / danu.	Koristi se za nekontroliрано губљење kalija.		
Nadoknada elektrolita	Za preporuku nadolaze kalija, magnezija i kalcija, vidi dio o poremećajima elektrolita ( Dio 7.3).			

Sredstva za bronhospazme		
Bronchodilatatori	Beta agonist inhalator	Albuterol inhalator (Ventolin, Preventil, Salbutamol) – 90 mcg po spreju, 2 udaha Q 4-6 sati.
	Beta agonist sprejevi	Albuterol rastvor za špricanje – 2,5 mg (0,5 of 0,5 % rastvora ) Q 6 sati.
<b>Sredstva za reakcije sistemске hipersenzitivnosti</b>		
Antiinflamatori	Inhalirani kortikosteroidi	Inhalatori 2 daha TID – QID ili 4 daha BID.
	Oralni kortikosteroidi	Prednizon 1 mg / kg dnevno, a onda smanjivati dozu kako je propisano.
<b>Sredstva za reakcije sistemске hipersenzitivnosti</b>		
Antihistaminici	Difenidramin ( <i>Benadil</i> )	Difenidramin ( <i>Benadil</i> ) – 25 mg PO/IM/IV Q 4-6 sati.
	Oralni kortikosteroidi	Prednizon – 1 mg / kg po danu onda smanjivati dozu kako je propisano.
Infektabilni kortikosteroidi	Dexametazon – doze variraju, 4 mg Q 6-12 sati	Druge alternative su prednizon, metprednizon i drugi.
Druga sredstva	Epinefrin – 0,1–0,5 mg SC (1:1000 rastvor) Koristiti samo u ozbiljnim reakcijama. Moguće ponavljati svakih 20 minuta, po potrebi.	Moguće ponavljati svakih 20 minuta.



# Index

## ACE inhibitori

- i albuminurija
- i hipertenzija kod dijabetesa
- i nefrotoksičnost

## acetaminofen

- i hepatitis
- i kontrola bola
- i periferna neuropatija
- poremećaji po osnovu kiseline

## albumin

## albuminurija

## alergijske reakcije (Dodatak 4, Protokol 12)

- medicinski izazov
  - desenzibilizacija
- također vidi specifične reakcije*

## allopurinol

## amikacin

- i dojenje
- i infekcije CNS
- i trudnoća
- i renalna disfunkcija
- unakrsna rezistencija
- doziranje, odrasli
- doziranje, pedijatrija
- nuspojave
- upotreba u liječenju

## amilorid

## aminoglikozidi

- i dojenje
  - i unakrsna rezistencija
  - i elektrolitski poremećaji
  - i nefrotoksičnost
  - i ototoksičnost
  - i pedijatrija
  - i periferna neuropatija
  - i trudnoća
  - upotreba u liječenju
- također vidi individualne lijekove*

## amiodaron

- i hipotireoidizam
- i periferna neuropatija

## amitriptilin

## AMK - *vidi amikacin*

## amoksicilin Klavulonat

- i dojenje
- i trudnoća
- i renalna disfunkcija
- doziranje, odrasli
- doziranje, pedijatrija
- nuspojave
- upotreba u liječenju

## AMX/CLV - *vidi amoksicilin / Klavulonat*

## anafilaksa (Dodatak 4, Protokol 12)

## analgetici

## anasarka

## angioedema

## anksiolitici

## anksioznost

## antacidi

- doziranje
- i FQ
- i GI intolerancija
- terapija antikonvulsantima
- terapija antidepresivima
- i depresija
- i elektrolitske abnormalnosti
- i glavobolje
- i periferna neuropatija
- i psihoteze
- doziranje

## antiepiletička terapija

- i hepatitis
- i napadi
- doziranje

- antiglivična terapija
  - i R monrezistencija
  - doziranje
- antihistaminici
- antiinflamatori lijekovi
  - i gastritis (Dodatak 4, Protokol 5)
  - i glavobolje
  - i muskuloskeletni efekti
  - doziranje
- antipsihotička sredstva
- antituberkulozna sredstva
  - upotreba u liječenju
  - unakrsna rezistencija
  - doziranje, odrasli
  - doziranje, pedijatrija
  - interakcija sa HIV lijekovima  
*također vidi individualne lijekove*
- Aritmogenski lijekovi
- ART - *vidi visokoaktivna antiretroviralna terapija*
- artritis
- aspirin
- ataksija
- artralgija
- benzodijazepini
- bilirubin
- bljeda stolica
- bridenje
- bronhijacetaza
- bronhodilatatori
- bronhopleuralna fistula
- bronhoskopija
- BUN - vidi urea
  - zapaljenje
  - i IV lokacija
  - i periferna neuropatija
  - epigastrik
- centralni nervni sistem
  - i kortikosteroidi
  - i napad (Dodatak 4, Protokol 15)
- CFZ - *vidi klofazimin*
- cikloserin
  - i dojenje
  - i infekcije CNS-a
  - i depresije
  - i glavobolje
  - i HIV koinfekcije
  - i loša apsorpcija
  - i periferna neuropatija
  - i trudnoća
  - i psihoza (Dodatak 4, Protokol 13)
  - i renalna disfunkcija
  - i napadi
  - doziranje, odrasli
  - doziranje, djeca
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- ciprofloksacin
  - i dojenje
  - i infekcije CNS-a
  - i trudnoća
  - i renalna disfunkcija
  - unakrsna rezistencija
  - doziranje, odrasli
  - doziranje, pedijatrija
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- cisaprid
- citomegalovirus
- CLR - *vidi klaritromicin*
- CM - *vidi kapreomicin*
- CNS - *vidi centralni nervni sistem*
- CPX - *vidi ciprofloksacin*

- CS - *vidi cikloserin*
- D4T
  - efavirenc
  - didanozin
  - toksičnost lijekova
  - enteropatija
  - održavanje zdravstvene njege HIV pacijenata
  - početni laboratorijski nalazi
  - imunosupresija
  - loša apsorpcija
  - nevirapin
  - inhibitori nenukleozidne povratne transkriptaze
  - oportunističke infekcije
  - ritonavir
  - stavudin
  - terapija
  - trimetaprim / sulfametazol
  - sindrom gubitka
- dapson
  - interakcija sa lijekovima
  - periferna neuropatija
  - profilaksa za OI-ove
- deficijencija jodina
- deficijencije vitamina
- dehidracija
  - pomoćni lijekovi
  - elektrolitske abnormalnosti
  - mučnina i povraćanje
- Depo-Provera
- depresija (Dodatak 4, Protokol 3)
  - pomoćni lijekovi
  - i hipotireoidizam
- dermatološki efekti
  - pomoćni lijekovi
  - i hipotireoidizam
  - osip
  - Stivens-Džonsonov sindrom
  - urtikarija (Dodatak 4, Protokol 12)
- desenzibilizacija
- digoksin
- dijabetes
  - i periferna neuropatija (Dodatak 4, Protokol 11)
  - i renalna disfunkcija
  - i operacija
- dijagnoza MDR TB (Poglavlje 1)
- dijareja (Dodatak 4, Protokol 4)
  - sredstva protiv dijareje
  - također vidi GI efekti*
- diseminirana TB
- diuretici
  - i elektrolitske abnormalnosti
  - i nefrotoksičnost
  - i ototoksičnost i AG
  - doziranje
- DM - *vidi dijabetes*
- dojenje
- DST - *vidi testiranje osjetljivosti na lijekove*
- kaverne/šupljine
- E - *vidi etambutol*
- edem/otok
- EEG testiranje
- ekstrapulmonarna bolest
- elektrokardiogram
- elektrolitske abnormalnosti (Dodatak 4, Protokol 14)
  - pomoćni lijekovi
  - i GI intolerancija
  - i nefrotoksičnost
  - i periferna neuropatija
  - napadi
- empiem 41
- epinefrin

- Epštajn-Barov virus gabapentin (Dodatak 4, Protokol 11)
- eritromicin gastrična aspiracija
- etambutol gastritis (Dodatak 4, Protokol 5)  
*također vidi GI efekte*
- i dojenje  
 i infekcije CNS-a  
 i GI intolerancija  
 i hepatitis  
 i optički neuritis  
 i periferna neuropatija  
 i trudnoća  
 i renalna disfunkcija  
 i doziranje, odrasli
- gatifloksacin  
 - unakrsna rezistencija  
 - i renalna disfunkcija  
 - nuspojave  
 - upotreba u liječenju
- loša apsorpcija GI efekti  
 - i pomoći lijekovi  
 - i dijareja (Dodatak 4, Protokol 4)  
 (Dodatak 4, Protokol 14)  
 - smanjen apetit (Dodatak 4, Protokol 1) (Dodatak 4, Protokol 3)  
 - gastritis (Dodatak 4, Protokol 3)  
 - mučnina (Dodatak 4, Protokol 9)  
 - ulkusi (Dodatak 4, Protokol 5)
- nuspojave ginekomastia
- upotreba u liječenju glavobolje (Dodatak 4, Protokol 6)
- etionamid grčevi  
 - i anafilaksia (Dodatak 4, Protokol 12)  
 - i elektrolitske abnormalnosti  
 - i GI intolerancija
- doziranje, odrasli  
 - doziranje, pedijatrija  
 - nuspojave  
 - upotreba u liječenju  
 - i dojenje  
 - i infekcije CNS-a  
 - i unakrsna rezistencija  
 - i depresija  
 - i GI intolerancija  
 - i hepatitis  
 - i HIV koinfekcija  
 - i hipotireoidizam (Dodatak 4, Protokol 8)  
 - i loša apsorpcija  
 - i trudnoća  
 - i renalna disfunkcija
- groznica (Dodatak 4, Protokol 16)
- fenitojn gubitak sluha
- flukonazol gubitak svijesti
- fluorokinoloni gubitak težine (Dodatak 4, Protokol 1)
- i trudnoća  
 - nuspojave  
 - upotreba u liječenju  
*također vidi individualni lijekovi*
- H - *vidi izonijazid*
- H2-blokatori - terapija  
 - i gastritis  
 - doziranje
- FQ - *vidi fluorokinoloni*
- furosemidi HAART - *vidi visokoaktivna antiretroviralna terapija*  
 - haloperidol  
 - doziranje

- HbA1C
- hematohezija
- hematemeza
- hemoptiza (Dodatak 4, Protokol 17)
- hepatična disfunkcija
- hepatitis (Dodatak 4, Protokol 7)
  - vakcina
- herpes simpleks virus
- kinoloni - *vidi fluorokinoloni*
- hipertenzija
- hiperurikemija (Dodatak 1, Tabela 21)
- hipnotika (Dodatak 5, Tabela 23)
- hipoglikemija i hiperglikemija
- hipokalcemija
- Hipokalijemija (Dodatak 4, Protokol 14)
- Hipomagnezijemija (Dodatak 4, Protokol 14)
- hipotireoidizam (Dodatak 4, Protokol 8)
  - pomoćni lijekovi
  - depresija
  - periferna neuropatijska bolest
  - hipoksija
- HIV (Poglavlje 10)
- hormon za stimulaciju tiroidne žlijezde
- hormor tiroidne zamjene
- hospitalizacija
- i
- inhibitori proteaze
  - i rifamicini
  - i GI intolerancija
  - doziranje, odrasli
  - doziranje, pedijatrija
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- inhibitori protonske pumpe
  - i GI efekti
  - doziranje
- inkontinencija
- interakcije lijekova
  - gastritis
  - liječenje alergija
- ITR - *vidi liječenje, individualizirani režim liječenja*
- izonijazid
  - i dojenje
  - i infekcije CNS-a
  - i depresija
  - i GI intolerancija
  - i hepatitis
  - i periferna neuropatijska bolest
  - i trudnoća
  - i psihozu
  - i renalna disfunkcija
  - unakrsna rezistencija
  - doziranje, odrasli
  - visokodoziranje
  - profilaksa
  - loša apsorpcija
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- kalcij
  - također vidi elektrolitske abnormalnosti*
- kalij (Dodatak 4, Protokol 14)
  - pomoćni lijekovi
  - učestalost i zamjena
  - praćenje
  - također vidi elektrolitske abnormalnosti*
- kanamycin
  - i dojenje
  - i infekcije CNS-a

- i elektrolitske abnormalnosti
  - i ototoksičnost
  - i periferna neuropatija
  - i trudnoća
  - unakrsna rezistencija
  - doziranje, odrasli
  - doziranje, pedijatrija
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- kapilarno testiranje krvi
- Kapozijev sarkom
- kapreomicin
- i dojenje
  - i infekcije CNS-a
  - i elektroliti (Dodatak 4, Protokol 14)
  - i nefrotoksičnost
  - i ototoksičnost
  - i periferna neuropatija
  - i trudnoća
  - i renalna disfunkcija
  - unakrsna rezistencija
  - doziranje, odrasli
  - doziranje, pedijatrija
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- katatonija
- Kategorije I i II
- klaritromicin
- i ART
  - i dojenje
  - i OI-ovi
  - i ototoksičnost
  - i trudnoća
  - doziranje, odrasli
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- klofazimin
- i dojenje
  - i GI intolerancija
  - i trudnoća
  - renalna disfunkcija
  - doziranje, odrasli
  - doziranje, pedijatrija
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- KM - *vidi kanamycin*
- kodein
- kompjuterizirana tomografija
- konfuzija
- i elektrolitske abnormalnosti
  - i nefrotoksičnost
  - i napad
- konstipacija
- kontakti (Poglavlje 9)
- pedijatrija
  - odrasli
  - empirijski režimi liječenja
- kontrola bola
- kontracepcijska sredstva
- i HIV pacijenti
  - interakcije sa lijekovima
- kontrola infekcija
- konverzija i trajanje terapije
- evaluacija HIV pacijenata
  - početna evaluacija
  - stalni pozitivan nalaz (Dodatak 4, Protokol 2)
  - ponovni početak terapije
  - operacija
- kortikosteroidi
- pomoćna terapija
  - i neželjeni efekti
  - doziranje
- kožne reakcije
- pomoćni lijekovi
  - i THZ
  - i HIV koinfekcije
- također vidi dermatološke efekte*
- kreatinin
- i dijabetes
  - i HIV/TB koinfekcija
  - i nefrotoksičnost (Dodatak 4, Protokol 10)
  - i renalna disfunkcija

- i operacija
- kreatinin klirens
- praćenje
- kultura**
  - i dijagnoza
  - i DST
- laktozna intolerancija**
- larinksna**
- lepra**
- levofloksacin**
  - i renalna disfunkcija
  - unakrsna rezistencija
  - doziranje, odrasli
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- levotiroksin (Dodatak 4, Protokol 8)**
- liječenje MDR TB**
  - napuštanje
  - i kontakti
  - empirijsko liječenje
  - trajanje terapije
  - neuspješnost
  - definicija
  - postupanje
  - njega i podrška
  - individualizirani režim liječenja
  - osmišljavanje režima
  - ponovni početak liječenja
  - standardizirani režimi
  - prekidanje terapije
  - SZO Kategorije I i II
- litij**
- loša apsorpcija**
  - antimikrobacijskih lijekova
  - masti
- MAC - *vidi Mycobacterium avium***
- magnezij - *vidi elektrolitske abnormalnosti***
- makrolidi**
- medroksiprogesteron**
- melena**
- meningitis (Dodatak 4, Protokol 6)**
- metoda proporcije**
- migrene (Dodatak 4, Protokol 6)**
- mijalgije (Dodatak 4, Protokol 12)**
- mikobakterijska infekcija**
- milijski obrazac**
- militavost**
- moksifloksacin**
  - i renalna disfunkcija
  - unakrsna rezistencija
  - doziranje, odrasli
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- monorezistencija**
- mučnina (Dodatak 4, Protokol 3)**
- također *vidi GI efekti***
- muskuloskeletalni efekti**
  - pomoći lijekovi
  - kostobolja
  - pseudokostobolja
- Mycobacterium avium***
- napad (Dodatak 4, Protokol 15)**
  - pomoći lijekovi
- napuštanje liječenja**
- nasilje u porodici**
- natrij**
- nefrotoksičnost (Dodatak 4, Protokol 10)**
  - također *vidi renalni efekti***
- nepridržavanje**

- nesteroidni antiinflamatorni lijekovi  
 - i atralgije  
 - i gastritis (Dodatak 4, Protokol 5)  
 - doziranje  
 - nefrotoksičnost  
 - bolnički prenos  
 - i periferna neuropatija
- neuravnoteženost 77
- neuspjesi (Poglavlje 6)
- neželjeni efekti (Poglavlje 7)  
 (Dodatak 1) (Dodatak 4)  
 i dojenje  
 i dijabetes  
 i HIV pacijenti  
 i pedijatrija  
 i trudnoća
- nistagmus
- nivoi mokraćne kiseline
- njega u staračkim domovima
- novorođenčad  
 - G6PD deficijencija
- NSAR - *vidi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi*
- nuspojave (Dodatak 1)  
*takoder vidi neželjeni efekti*
- nutricionizam / ishrana (Dodatak 4, Protokol 1)  
 - i periferna neuropatija  
 - njega kod neuspjelih slučajeva  
 - olakšice i stimulacije
- ofloksacin  
 - i infekcije CNS-a  
 - i trudnoća  
 - renalna disfunkcija  
 - unakrsna rezistencija  
 - doziranje, odrasli  
 - doziranje, pedijatrija  
 - nuspojave  
 - upotreba u liječenju
- oksigen
- olakšice 38
- oligurija
- operacija  
 - teratogenski efekti - *vidi trudnoća*
- optički neuritis
- ototoksičnost  
 - i furosemidi  
 - i trudnoća  
 - i renalna funkcija
- paraaminosalicilna kiselina (PAS)  
 - i dojenje  
 - i infekcije CNS-a  
 - i GI infekcije i koinfekcije HIV-a  
 - i trudnoća  
 - i renalna disfunkcija  
 - unakrsna rezistencija  
 - doziranje, odrasli  
 - doziranje, pedijatrija  
 - nuspojave  
 - upotreba u liječenju
- PAS - *vidi paraaminosalicilna kiselina*
- PCP - *vidi Pneumocystic carinii pneumonia*  
 - pedijatrija  
 - kontakti  
 - doziranje
- periferna neuropatija (Dodatak 4, Protokol 11)  
 - pomoćni lijekovi  
 - i dijabetes  
 - i H kod dojenja  
 - i koinfekcije HIV-a  
 - i injektabilna sredstva
- pirazinamid  
 - i dojenje  
 - i infekcije CNS-a  
 - i trudnoća  
 - i renalna disfunkcija  
 - doziranje, odrasli  
 - loša apsorpcija

- muskuloskeletni efekti
  - doziranje, pedijatrija
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- piridoksin**
- i dojenje
  - i periferna neuropatija
  - i trudnoća
  - i psihoza
  - i napadi
  - doziranje, odrasli
  - profilaksa
- Pneumocystic carinii* pneumonia
- polirezistencija (Dodatak 2)
- pomoćne terapije (poglavlje 4)
- pomoćni lijekovi (Dodatak 5)
- nakon završetka tretmana
  - podrška i njega kod neuspjeha
- poremećaji sna (Dodatak 4, Protokol 3)
- pospanost
- postprandijalni bolovi
- potpuni nalaz krvi i diferencijalni
- povraćanje (Dodatak 4, Protokol 9)
- praćenje (Poglavlje 3)
- pacijenata koinficiranih HIV-om
  - TB pacijenata
- prednizon
- pridržavanje
- ugovor o pridržavanju
  - i ART
  - i praćenje nuspojava
  - i rezistencija xvi
  - i monorezistencija na rifampicin
  - obezbjeđivanje pridržavanja
  - propuštene doze
- program dugogodišnje njage
- psihijatrijski efekti
- i CS
  - i zavisnost od supstanci
  - i koinfekcija HIV-a
  - antipsihotička sredstva
  - promjene ponašanja ili raspoloženja
  - depresija (Dodatak 4, Protokol 3)
  - evaluacija
  - grupna terapija
- psihomotorna retardacija (Dodatak 4, Protokol 3)
- psihoterapija i grupe podrške
- psihoza (Dodatak 4, Protokol 13)
- psihoza (Dodatak 4, Protokol 13)
- također vidi psihijatrijski efekti*
- R - *vidi rifampicin*
- renalni efekti
- acidoze
  - i koinfekcije
  - i dijabetes
  - i elektrolitske abnormalnosti (Dodatak 4, Protokol 14)
  - anurija
  - doziranje kod renalne disfunkcije
  - neuspjeh
  - insuficijencija
  - uremija
- respiratorna insuficijencija (Dodatak 4, Protokol 18)
- rezistencija
- stечena rezistencija
  - amplifikacija / razmnožavanje
  - unakrsna rezistencija
  - monorezistencija i polirezistencija (Dodatak 2)
  - primarna rezistencija
- rifabutin
- i CLR
  - i HIV koinfekcija
  - i trudnoća
  - i rezistencija na rifampicin

- unakrsna rezistencija
- doziranje, odrasli
- nuspojave
- rifamicini**
  - i HAART
  - i loša apsorpcija
- rifampicin**
  - i dojenje
  - i infekcije CNS-a
  - i koinfekcije HIV-a
  - i trudnoća
  - i renalna disfunkcija
  - unakrsna rezistencija
  - doziranje, odrasli
  - monorezistencija
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- rifapentin**
- rijetka stolica (Dodatak 4, Protokol 4)**
- rubeola**
- S - *vidi streptomicin***
- savjetovanje**
- sekret**
  - i dijagnoza
  - i DST
  - i trudnoća
  - i operacija
  - početna evaluacija
  - stalno pozitivan (Dodatak 4, Protokol 2)
  - ponovno iniciranje terapije
- šištanje (Dodatak 4, Protokol 12)**
- sklerni ikterus**
- slabost donjih ekstremiteta**
- sluzave / mukozalne rane**
- socioekonomski aspekti (Dodatak 4, Protokol 13)**
- sparfloksacin**
- spironolaktron**
- sputum - *vidi razmaz ili kultura***
- srčane aritmije**
- sredstva protiv čireva**
- sredstva protiv povraćanja i mučnine**
  - terapija
    - doziranje
    - GI intolerancija
- sredstva protiv proliva**
- stalno / uporno pozitivan razmaz ili kultura (Dodatak 4, Protokol 2)**
- standardno liječenje**
- stimulacija**
- stopa gromeluralne filtracije (GFR)**
- streptomicin**
  - i dojenje
  - i infekcije CNS-a
  - i trudnoća
  - i renalna disfunkcija
  - unakrsna rezistencija
  - doziranje, odrasli
  - nuspojave
  - upotreba u liječenju
- stridor**
- studija o nervnom prenosu**
- sulfalijekovi**
  - neželjene reakcije
- Svjetska zdravstvena organizacija**
- svrab (Dodatak 4, Protokol 12)**
- testiranje osjetljivosti na lijekove (Poglavlje 8)(Dodatak 3)**
  - i HIV pacijenti
  - kandidati za DST
- testovi funkcije jetre**

THA - <i>vidi tiamidi</i>	uništeno plućno tkivo (i operacija)
tiacetazone	urea
- i koinfekcije HIV-a	- evolucija
- unakrsna rezistencija	- nefrotoksičnost (Dodatak 4, Protokol 10)
- nuspojave	
- upotreba u liječenju	
tiamidi - <i>vidi individualni lijekovi</i>	valproinska kiselina
tinitus	visokoaktivna antiretroviralna terapija
tiroksin	vrtoglavica
tiromegalija	Z - <i>vidi pirazinamid</i>
toksoplazmoza	zablude (Dodatak 4, Protokol 13)
triamteren	zavisnost od supstanci
triciklični antidepresivi	- i depresija
- i elektrolitske abnormalnosti	- i gastritis (Dodatak 4, Protokol 5)
- i glavobolje	- i hepatit
- i periferna neuropatija	- i periferna neuropatija (Dodatak 4, Protokol 11)
- i napadi	- i psihoz
- doziranje	- i napadi
	- program u dvanaest koraka
trimetaprim / sulfametoksazol	žigosanje / označavanje / obilježavanje
trunoća	zloupotreba alkohola - <i>vidi supstance</i>
- sigurnost antituberkuloznih	- zavisnost
lijekova	
trzavica	zloupotreba narkotika - <i>vidi zavisnost od supstanci</i>
TSH - <i>vidi hormon za stimulaciju tiroidne žlezde</i>	žutica
	- i hepatitis
injektabilna sredstva	
- i elektrolitske abnormalnosti	
(Dodatak 4, Protokol 14)	
- i HIV koinfekcija	
- i ototoksičnost	
- i trudnoća	
- i renalna toksičnost	
- završavanje / potpunost	
- upotreba u liječenju	
također <i>vidi individualni lijekovi</i>	
unakrsna rezistencija	



## Bibliografija

- 1 DOTS-Plus priručnik: vodič za liječenje MDR TB u zajednici. Partneri u zdravstvu / Program za infektivne bolesti i socijalnu promjenu, Medicinski fakultet na Harvardu, Boston, 2002. [Original: A DOTS-Plus Handbook: Guide to the Community-Based Treatment of MDR TB. Partners In Health / Program in Infectuous Disease and Social Change, Harvard Medical School. Boston, 2002.]
- 2 Pomerantz M, Madsen LA, Goble M, Iseman MD. Hirurška zaštita od rezistentne mikobakterije tuberkuloze i drugih mikobakterijskih pulmonarnih infekcija. *Ann Thorac Surg* 1991.; 52(5):1108-12. [Original: Surgical management of resistant mycobiological tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections.]
- 3 Takizawa T, Hashimoto K, Minami T, Yamashita S, Owen K. Komparativna arthropatija fluorokinolona kod pasa. *Hum Exp Toxicol* 1999.18(6):392-9. [Original: The comparative arthropathz of fluoroquinolones in dogs.]
- 4 Warren RW. Reumatološki aspekti pedijatrijskih cističnih fibroza kod pacijenata liječenih fluorokinolonima. *Pediatr Infect Dis J* 1997.; 16(1):118-22; diskusija 123-6. [Original: Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones.]
- 5 Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloksacin u pedijatriji: svjetsko kliničko iskustvo na osnovu milosrdne upotrebe – sigurnosni izvještaj. *Pediatr Infect Dis J* 1997.; 16(1):127-9; diskusija 160-2. [Original: Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use – safety report.]
- 6 Peloquin CA. Farmakološka pitanja u liječenju tuberkuloze. *Ann NY Acad Sci* 2001.,157-64. [Original: Pharmacological issues in treatment of tuberculosis.]
- 7 Weinstein L, Murphy T. Zaštita od tuberkuloze za vrijeme trudnoće. *Clin Perinatol* 1974.;1(2):395-405. [Original: The management of tuberculosis during pregnancy.]
- 8 Holdiness MR. Klinička farmako-kinetika antituberkuloznih lijekova. *Clin Pharmacokinet* 1984.;9:511-44. [Original: Clinical pharmacokinetics of antituberculosis medications.]
- 9 Burka ER, Weaver Z, Marks P. Klinički spektar hemolitičke anemije u vezi sa glukozom-6-fosfat dehidrogenaznom deficijencijom. *Ann Int Med* 1966.;64:817-25. [Original: Clinical spectrum of hemolytic anaemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.]





Partneri u zdravlju (Partners In Health-PIH) je neprofitna organizacija smještena u Bostonu, Massachusetts. Utemeljena 1987, organizacija Partneri u zdravlju se obavezala da će raditi na stvaranju boljih mogućnosti za siromašne osobe i to kroz rad sa organizacijama koje djeluju u zajednicama i na projektima čiji je cilj dobrobit ljudi koji žive u siromašnim zajednicama i poboljšanje njihovog zdravlja. Do ovoga trenutka, organizacija Partneri u zdravlju obezbeđuje tehničku i finansijsku pomoć, medicinska sredstva, lijekove i administrativnu podršku partnerima na projektima na Haitiju, u Peruu, Rusiji, Meksiku i Sjedinjenim Državama. Cilj ovoga partnerstva nije niti dobroćinstvo niti razvoj, nego „pragmatična solidarnost“ - predanost borbi zajedno sa siromašnim ljudima, a protiv ekonomskih i političkih struktura koje uzrokuju i produbljuju njihovo siromaštvo i loše zdravstveno stanje.

Organizacija Partneri u zdravlju je udružena sa Programom infektivnih bolesti i društvenih promjena (Program in Infectious Disease and Social Change PIDSC) na Harvard Medicinskom fakultetu i Odjelom za socijalnu medicinu i zdravstvenu nejednakost Odsjeka za medicinu u Brigham and Women's Hospital.



Više informacija o Partners In Health možete pronaći na web stranici:  
<http://www.pih.org>