



World Health
Organization



РЕПУБЛИКА СРБИЈА
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

HIV/AIDS - lečenje

Lečenje tuberkuloze i HIV koinfekcije, poglavlje 4
Klinički protokol za evropski region SZO

HIV/AIDS - lečenje

Lečenje tuberkuloze i HIV koinfekcije, poglavlje 4

Klinički protokol za evropski region SZO

© Svetska zdravstvena organizacija 2007.

Sva prava zadržana.

Sadržani stavovi i prikaz materijala u ovoj publikaciji ne predstavljaju mišljenja Svetske zdravstvene organizacije o pravnom statusu bilo koje zemlje, teritorije, grada ili područja, njihovim vlastima ili njihovim granicama. Isprekidane linije na kartama predstavljaju približne granice za koje ne mora postojati potpuna saglasnost.

Pomenute kompanije ili proizvodi određenih proizvođača ne podrazumevaju njihovo odobrenje ili preporuku od strane Svetske zdravstvene organizacije nauštrb drugih sa sličnim karakteristikama, a koji nisu pomenuti. Osim u slučaju greške i propusta, nazivi vlasničkih proizvoda su pisani velikim početnim slovom.

Svetska zdravstvena organizacija je preduzela sve opravdane mere predostrožnosti kako bi potvrdila tačnost informacija sadržanih u publikaciji. Međutim, objavljeni materijal se distribuira bez ikakve garancije, bilo eksplicitne ili implicitne. Odgovornost tumačenja i upotrebe materijala leži na čitaocu. Svetska zdravstvena organizacija neće snositi odgovornost za štetete nastale kao rezultat njene upotrebe.

Publikacija je štampana u okviru projekta Ministarstva zdravlja Republike Srbije „Kontrola tuberkuloze u Srbiji” sredstvima donacije Globalnog fonda za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije.

Publikaciju su priredili:

Prof. dr Đorđe Jevtović

Prof. dr Gordana Radosavljević Ašić

Doc. dr Gordana Dragović Lukić

Sadržaj

I. Epidemiologija TB, TB/HIV/AIDS i uzajamni odnos TB i HIV-a	5
1. Epidemiologija TB	5
2. Epidemiologija TB/HIV koinfekcije	5
3. Uzajamni uticaj HIV-a i TB-a	6
3.1. Uticaj HIV-a na razvoj aktivne TB	6
3.2. Uticaj HIV-a na prenos TB	6
3.3. Uticaj HIV-a na kliničku prezentaciju TB	6
3.4. Uticaj TB na HIV morbiditet i mortalitet	6
II. Identifikacija TB/HIV-a u odraslih i adolescenata	7
1. Procena rizika od tuberkuloze kod PLHIV	7
2. Procena rizika i dijagnoza HIV-a kod bolesnika sa TB-om	8
III. Tretman TB/HIV kod odraslih i adolescenata	9
1. Tretman koinficiranih bolesnika	9
2. Tretman koinficiranih bolesnika sa aktivnom tuberkulozom	9
2.1. Terapija TB	9
2.2. Započinjanje antiretrovirusne terapije	10
2.3. HAART protokoli prve linije	
2.3.1. Ključna razmatranja za protokole prve linije	11
2.3.2. Neuspeh lečenja	11
2.4. HAART protokoli druge linije	12
2.4.1. Ključna razmatranja za protokole druge-linije	12
2.5. Tretman i interrekcije ARV terapije i terapije TB	12
2.6. Primarna profilaksa kotrimoksazolom	13
3. Tretman TB/HIV-a u posebnim uslovima	13
3.1. Bubrežna insuficijencija	13
3.2. Bolesti jetre	13
3.3. Žene u reproduktivnom periodu	14
3.4. Trudnice	14
3.5. Intravenski korisnici droga	14
4. Praćenje TB/HIV – koinficiranih bolesnika	15
4.1. Praćenje terapije TB	15
4.2. Praćenje antiretrovirusne terapije	15
4.3. Pridržavanje preporučene terapije TB i ARV terapije	16
IV. Identifikacija TB/HIV-a kod odojčadi i dece	18
1. Identifikacija TB kod HIV-om inficirane odojčadi i dece	18
2. Identifikacija HIV-a kod dece sa aktivnom TB	19
V. Tretman TB/HIV-a kod dece	20
1. Terapija TB	20
2. Terapija HIV/AIDS-a	20
2.1. Započinjanje ART-a	20
2.2. Preporučeni HAART protokoli	20

2.3. Ključna razmatranja za ARV lekove	20
2.4. Primarna profilaksa kotrimoksazolom	21
3. Praćenje TB/HIV koinficirane dece	21
VI. Preporučeni minimum podataka koje bi trebalo prikupiti na kliničkom nivou	22
Dodatak 1. Lekovi za tuberkulozu (odrasli, adolescenti i deca)	23
Dodatak 2. ARV lekovi (odrasli i adolescenti)	24
Reference	26

I. Epidemiologija TB, TB/HIV/AIDS i uzajamni odnos TB i HIV-a

1. Epidemiologija TB

Tuberkuloza (TB) je ozbiljan javno zdravstveni problem u SZO regionu Evrope. Prema poslednjim procenama SZO tokom 2004. godine, bilo je skoro 445.000 novih slučajeva i više od 69.000 smrtnih ishoda u vezi sa tuberkulozom. Ukupna incidencija za ovaj region je 50 na 100.000 stanovnika i kreće se od 2/100.000 u Monaku, do 177/100.000 u Tadžikistanu. Posmatrajući subregione, stope iznose 12/100.000 za Zapadnu Evropu, 27/100.000 za Centralnu Evropu i 96/100.000 stanovnika za Istočnu Evropu. Među 22 zemlje sveta sa visokim opterećenjem tuberkulozom, Ruska Federacija je na 12. mestu (1, 2).

Kao što je navedeno, najviše stope TB su zabeležene u zemljama Istočne Evrope, gde su oslabljene ekonomije i gde međunarodno preporučene strategije kontrole zahtevaju dalji razvoj i jačanje, te posledično dolazi do ponovnog javljanja bolesti. U Zapadnoj Evropi postoje delovi u kojima je incidencija u porastu, posebno u većim gradovima u kojima žive društveno marginalizovani imigranti iz zemalja sa visokim opterećenjem tuberkulozom (3, 4).

Evropski region ima najviše stope prevalencije u svetu zbog multirezistentne TB (MDR-TB). To uključuje sedam od devet zemalja sveta sa prevalencijom MDR-TB većom od 6.5% među novim slučajevima (Estonija, Izrael, Kazahstan, Letonija, Litvanija, Ruska Federacija i Uzbekistan), kao i pet od devet zemalja sa prevalencijom MDR-TB većom od 30% među prethodno lečenim osobama (Estonija, Kazahstan, Litvanija, Ruska Federacija i Uzbekistan) (5).

TB se češće sreće među zatvorenicima nego u ostaloj populaciji. Prosečna stopa u zatvorskoj populaciji u Regionu Evrope je oko 100 zatvorenika na 100.000 stanovnika, sa višim stopama u istočnim delovima Regiona. Tako je 2003. godine u Ruskoj Federaciji stopa TB bila približno 600/100.000 stanovnika (6), kada je i više od 7% novih slučajeva tuberkuloze koji su prijavljeni regionalnoj kancelariji SZO za Evropu, prewashodno otkriveno u zatvorima, sa velikim razlikama između zemalja (raspon 0.1-30.4%) (7-10).

2. Epidemiologija TB/HIV koinfekcije

U istočnoj Evropi epidemije TB i HIV/AIDS su nezavisne. Stoga je velika većina bolesnika sa TB razvila ovo oboljenje nezavisno od imunosupresije koju uzrokuje HIV. Među osobama koje žive sa HIV-om (PLHIV), rizik od dobijanja tuberkuloze je veći tamo gde je prevalencija tuberkuloze i inače veća. U 2004. godini, zapadnoevropske i istočnoevropske zemlje su prijavile tuberkulozu kao najčešće oboljenje koje ukazuje na AIDS, sa vrednostima od 24% i 56% novoprijavljenih slučajeva AIDS-a (11, 12). Nažalost, znanje o realnom obimu TB/HIV koinfekcije u Evropi je ograničeno, zbog nedovoljnog broja podataka u vezi sa nadzorom. Kao rezultat skorašnjeg dramatičnog povećanja HIV prevalencije u istočnoj Evropi, kao i visoke prevalencije TB u tom regionu, očekivano je da će se u nekoliko narednih godina broj TB/HIV pacijenata dramatično povećati (12-14).

Zatvorenici su mnogo podložniji infekciji TB i HIV-om zbog uslova u kojima žive, kao i zbog slabije ishrane, a sve to povećava njihovu izloženost, osetljivost i pogoduje rizičnom ponašanju. Prenatrpani zatvori, loša ventilacija, nedovoljno osvetljenje i produžena izloženost izazivaču bolesti od strane osoba koje su inficirane tuberkulozom, olakšavaju transmisiju tuberkuloze vazduhom. Loša ishrana takođe doprinosi većem riziku od transmisije tuberkuloze. Takođe, uobičajeno zatvorsko ponašanje – nebezbedno korišćenje droge, tetoviranje i nezaštićeni seksualni odnosi, izlažu zatvorenike HIV infekciji, kao i infekcijama koje izazivaju virusi hepatitisa B i hepatitisa C (15).

3. Uzajamni uticaj HIV-a i TB-a

3.1 Uticaj HIV-a na razvoj aktivne TB

HIV olakšava progresiju infekcije *Mycobacterium tuberculosis* u aktivnu tuberkulozu, kako u ljudi sa skoro stečenom infekcijom, tako i kod onih sa latentnom infekcijom. Neosporno, HIV je najjači poznati faktor rizika za aktivaciju latentne *M. tuberculosis* infekcije. Za HIV inficiranu osobu koinficiranu sa *M. tuberculosis*, rizik od razvijanja aktivne tuberkuloze dostiže vrednosti 5-10% godišnje, umesto 5-10% vrednosti rizika tokom životnog veka za osobu koja nije inficirana HIV-om. Jasno je da je ova diskrepanca u direktnoj vezi sa imunodeficijencijom uzrokovanom HIV-om. Takođe, HIV infekcija uvećava stopu rekurentne tuberkuloze, a razlog može biti endogena reaktivacija ili egzogena reinfekcija (16, 17).

3.2 Uticaj HIV-a na prenos TB

TB je jedna od najčešćih infekcija kod ljudi inficiranih HIV-om, posebno u oblastima sa visokom prevalencijom tuberkuloze. HIV u velikoj meri uvećava broj obolelih od tuberkuloze, što za uzvrat povećava transmisiju TB među članovima porodice (najviši rizik za transmisiju tuberkuloze je u direktnim kontaktima u okviru porodičnih domaćinstava, kao što je kontakt sa decom ili HIV-pozitivnim partnerima), kao i članovima zajednice (kontakti na radnom mestu, u školi i bolnici gde postoji rizik od bolničkih infekcija, bilo od HIV pozitivnog ili negativnog pacijenta, ali i od zdravstvenih radnika). Šta više, rizik od MDR-TB transmisije može biti uvećan ako nije obezbeđen efektivni i kontinuirani tretman tuberkuloze (18-20).

3.3 Uticaj HIV-a na kliničku prezentaciju TB

Kako HIV infekcija napreduje, tako broj CD4 limfocita opada za oko 50-80 ćelija/mm³/godišnje i imuni sistem postaje manje sposoban da spreči rast i lokalno širenje *M. tuberculosis*.

Plućna tuberkuloza (PTB) posebno kod odraslih osoba, ostaje najčešća forma tuberkuloze, ali njena izraženost zavisi od stepena imunosupresije. Klinička slika, rezultati razmaza sputuma i radiografija grudnog koša su često različiti u ranim stadijumima HIV infekcije (CD4>350 ćelija/mm³) i u kasnoj fazi (CD4<200 ćelija/mm³). Klinička prezentacija tuberkuloze u ranoj HIV infekciji je slična onoj kod osoba bez HIV infekcije i liči na post-primarnu PTB, odnosno prisutni su pozitivni razmazi sputuma (i često sa kavernama na radiografskom snimku grudnog koša). Nasuprot tome, klinička prezentacija tuberkuloze u slučajevima kasne HIV infekcije liči na primarnu PTB: sputum je često negativan i radiografski infiltrati su prisutni umesto kaverni (21-23). U slučaju teške imunodeficijencije, stopa javljanja ekstrapulmonalne TB (EPTB) raste kod odraslih i kod dece. Zbog poteškoća u dijagnostikovanju, diseminovana TB u velikom procentu učestvuje u postavljanju pogrešnih dijagnoza.

3.4. Uticaj TB na HIV morbiditet i mortalitet

Sama aktivna tuberkuloza je odgovorna za blagu imunodeficijenciju. U zemljama sa nezavisnim epidemijama TB i HIV/AIDS-a, tuberkuloza ne ukazuje uvek na ozbiljno slabljenje imunog sistema kod osoba inficiranih HIV-om, jer se može javiti pre HIV infekcije ili u njenim ranim fazama, odnosno pre nego što je imuni sistem oslabio. Kada se aktivna TB javi kod pacijenata sa HIV-om, pogoršanje HIV infekcije je uglavnom prisutno, što olakšava progresiju drugih oportunističkih infekcija: *Candida albicans* ezofagitis, *Cryptococcus meningitis* i posebno *Pneumocystis jirovecii* (ranije poznat kao *P.carinii*) pneumonija. Bilo koja od ovih oportunističkih infekcija može biti letalna. U tom smislu, TB je indirektno odgovorna za smrtni ishod (24).

Pored toga, u mnogobrojnim izveštajima, utvrđeno je da je tuberkuloza direktno odgovorna za stopu mortaliteta od 30% među HIV/AIDS slučajevima (22, 23, 25). Ovi podaci naglašavaju potrebu za ranom dijagnozom i specifičnim tretmanom TB kod svih HIV inficiranih pacijenata, posebno kada klinički obrazac broja CD4 ćelija pokazuje težak stepen imunodeficijencije.

II. Identifikacija TB/HIV-a kod odraslih i adolescenata

Sve HIV pozitivne osobe treba da budu procenjene na faktore rizika za razvoj tuberkuloze. Isto tako, bolesnicima sa aktivnom tuberkulozom treba da se ponudi testiranje i savetovanje u vezi sa HIV-om. Glavni razlozi za ovo su:

- HIV pozitivne osobe su u većem riziku da imaju ili da razviju aktivnu TB, koja je jedna od glavnih oportunističkih infekcija, a koja uzrokuje smrt u PLHIV populaciji;
- HIV infekcija utiče na kliničku progresiju tuberkuloze i tok lečenja;
- TB bolest utiče na kliničku progresiju HIV/AIDS i lečenje;
- TB može biti indikativni znak uznapredovale HIV/AIDS bolesti.

1. Procena rizika od TB i dijagnoza kod PLHIV

Prilikom procenjivanja PLHIV populacije za rizik od TB, posebna pažnja treba da bude posvećena:

- osobama sa respiratornim simptomima,
- kontaktima u domaćinstvu sa bilo kim ko ima aktivnu plućnu tuberkulozu i
- koegzistirajućim faktorima rizika i faktorima koji uvećavaju osetljivost (npr. intravensko korišćenje droga, zloupotreba alkohola i boravak u zatvoru).

Inicijalna procena TB treba da uključuje:

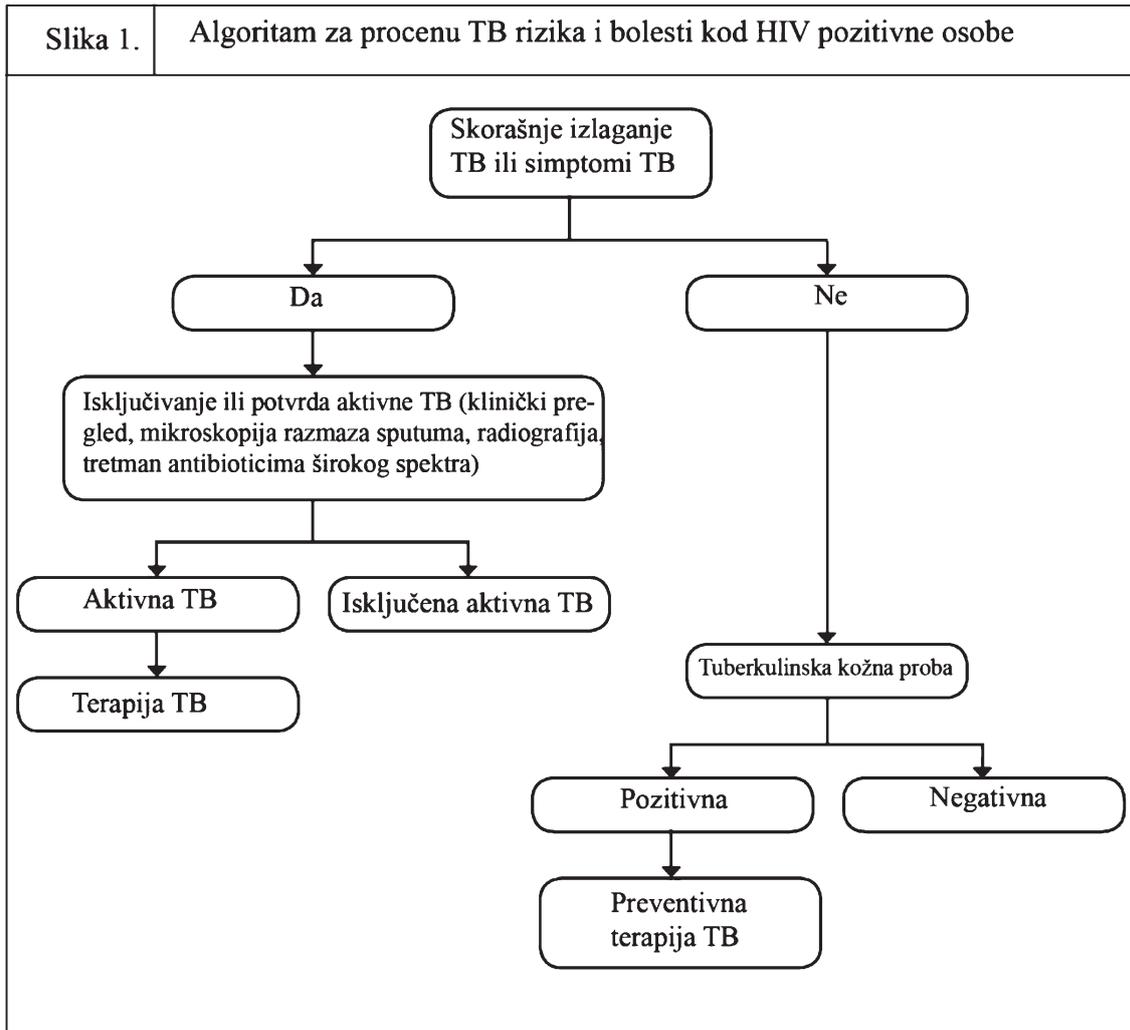
- istoriju izloženosti tuberkulozi (pojedince ili kućnog kontakta) i
- istoriju mogućih simptoma koji su u vezi sa samom bolešću (posebno obratiti pažnju na kašalj koji traje duže od tri nedelje, bez jasnog objašnjenja uzroka).

Ako HIV-inficirana osoba nema jasan rizik za TB (skoriju izloženost ili kliničke simptome), trebalo bi uraditi tuberkulinsku kožnu probu¹ kako bi se identifikovao status latentne TB infekcije koja bi mogla da se razvije u TB bolest, zbog imunosupresije uzrokovane HIV-om.

Pozitivna tuberkulinska kožna proba je indikativna za raniju ili skorašnju TB infekciju, što je nalaz za započinjanje TB preventivne terapije. Negativna tuberkulinska kožna proba u PLHIV uglavnom znači da ne postoji rizik od TB (izuzev kod osoba sa ozbiljnom imunosupresijom).

Ako je osoba inficirana HIV-om skoro bila izložena TB ili ima kliničke simptome indikativne za pulmonalnu ili ekstrapulmonalnu TB bolest, stanje aktivne TB bolesti treba da bude ispitano. Aktivna tuberkuloza može biti isključena pažljivim kliničkim pregledom, bakteriološkim ispitivanjem (mikroskopija sputuma i kultura), kao i radiografijom. U slučaju prisustva infiltracije na radiografiji pluća, klinički tretman antibioticima širokog spektra može biti koristan da bi se napravila diferencijalna dijagnoza između TB i nespecifične pneumonije. Kada je aktivna TB bolest isključena, mogućnost latentne TB infekcije bi trebalo da bude ispitana tuberkulinskom kožnom probom.

¹ Tuberkulin je prečišćeni protein koji potiče od bacila tuberkuloze. Tuberkulin ubrizgan u kožu osobe inficirane tuberkulozom proizvodi odloženu, lokalnu reakciju nakon 24 do 48 sati, koja se kvantifikuje merenjem dijametra induracije kože na mestu ubrizgavanja. Proba se uglavnom smatra pozitivnom kod osoba inficiranih HIV-om kada induracija pređe 5 mm. Reakcija jedino pokazuje da je osoba u nekom trenutku bila inficirana *M.tuberculosis* (15, 17).



2. Procena rizika i dijagnoza HIV-a kod bolesnika sa TB

Testiranje na HIV i savetovanje treba da budu rutinske procedure koje se nude u zdravstvenim ustanovama bolesnicima sa aktivnom TB. Zdravstveni radnici treba da objasne bolesnicima razloge za uvođenje pravilnog kliničkog tretmana. Ipak, svaki bolesnik ima pravo da odbije HIV testiranje. Inicijalna procena HIV statusa bolesnika bi trebalo da uključuje:

- savetovanje pre testiranja na HIV;
- serološke testove (tipične, ELISA i/ili brze testove) HIV antitela, nakon kojih sledi potvrdni Western blot test i
- savetovanje nakon testa, koje uključuje informacije o tome kako smanjiti rizično ponašanje, bez obzira na rezultate HIV testa.

Dalja evaluacija bolesnika za koje se utvrdi da su HIV inficirani, neophodna je kako bi se donela odluka o strategiji kliničkog tretmana.

III. Tretman TB/HIV kod odraslih i adolescenata

Za klinički tretman TB/HIV koinficiranih bolesnika, glavno pitanje je kada započeti terapiju.

Nakon inicijalne procene TB i HIV stanja, bolesnik sa TB/HIV-koinfekcijom spada u jednu od dve kategorije TB, od kojih svaka zahteva različitu strategiju kliničkog tretmana i svaka od njih može i ne mora da zahteva ART:

1. TB infekcija (pozitivna tuberkulinska kožna proba),
2. aktivna TB bolest.

1. Tretman koinficiranih bolesnika

HIV-bolesnici koinficirani sa TB imaju veći rizik za razvoj aktivne tuberkuloze. Iz tog razloga, preventivna terapija tuberkuloze treba da bude započeta izonijazidom u dozi od 5 mg/kg TT (maksimalna doza je 300 mg), jednom dnevno tokom šest meseci.

Alternativni režimi su predloženi da bi se povećala saradljivost, ali su neophodna dodatna istraživanja kako bi se dokazala njihova efikasnost. Dalja istraživanja su takođe neophodna da bi se razvila alternativna preventivna terapija u geografskim oblastima sa visokom prevalencijom rezistencije na izonijazid (26-28). Dodatak od 6 mg piridoksina na dan može prevenirati razvoj periferne neuropatije, posebno kod trudnica, alkoholičara i nehranjenih pacijenata.

Odluka o tome kada započeti ART je zasnovana na brojnim indikatorima, od kojih su najznačajniji: HIV/AIDS klinički i imunološki stadijumi (broj CD4+ limfocita). Preventivna terapija takođe može biti primenjena istovremeno sa ART-om. Potreban je veći broj dokaza kako bi se identifikovao prag, odnosno broj CD4 limfocita, preko koga preventivna terapija nije neophodna.

2. Tretman koinficiranih bolesnika sa aktivnom tuberkulozom

2.1. Terapija TB

Lečenje TB kod pacijenata istovremeno inficiranih HIV-om je prioritet: U ovakvim slučajevima, terapiju TB bi trebalo započeti odmah nakon dijagnoze aktivne tuberkuloze. Lečenje TB će odmah smanjiti mortalitet zbog TB i rizik daljeg prenosa infekcije (15, 29, 30).

Lečenje TB bez obzira na udruženost sa ART-om trebalo bi da bude zasnovano na lekovima poznate bioraspodivnosti. Protokoli lečenja tuberkuloze se sastoje od dve faze: inicijalne i kontinuirane. Svaki lek ima skraćenicu (etambutol: E, izonijazid: H, pirazinamid: Z, rifampicin: R, streptomycin: S). Trajanje inicijalne faze je 2-3 meseca, a kontinuirane faze 4-5 meseci. Postojeći dokazi jasno pokazuju da se relapsi tuberkuloze kod pacijenata sa HIV infekcijom smanjuju primenom protokola koji sadrže rifampicin tokom terapije.

Tabela 1.	Preporučeni protokoli lečenja TB kod PLHIV sa aktivnom tuberkulozom	
Tip slučaja TB Novodijagnostikovana TB	Početna faza ^b	Kontinuirana faza
	HRZE 2 meseca ^c	HR 4 meseca
Pacijent prethodno lečen od TB, uključujući: <ul style="list-style-type: none"> • relaps • terapija nakon neuspeha • neuspeh lečenja^d 	HRZES 2 meseca + HRZE 1 mesec	HRE 5 meseci
Slučajevi hronične MDR-TB (i dalje pozitivan sputum nakon DOT-a)	Specijalno napravljen protokol, bilo standardni ili <i>ad hoc</i>	

E: etambutol; H: izonijazid; R: rifampicin; S: streptomycin; Z: pirazinamid.

^a Dnevna terapija TB je preporučena za HIV pozitivne bolesnike sa aktivnom TB.

^b Direktno opservirano uzimanje lekova je preporučeno tokom čitavog trajanja terapije, posebno u inicijalnoj fazi.

^c Streptomycin može biti korišćen umesto etambutola. U meningealnoj tuberkulozi, etambutol bi trebalo da bude zamenjen streptomycinom koji bolje prolazi u meninge.

^d Kada god je moguće, osetljivost lekova bi trebalo da bude ispitana kako bi se omogućio individualni terapijski pristup/protokol.

2.2. Započinjanje antiretrovirusne terapije

Mnogi bolesnici sa aktivnom TB imaju uznapredovalu HIV bolest i zbog toga su pogodni za primenu ART, koja ne bi trebalo da bude uskraćena samo zato što bolesnik već prima ili će uskoro započeti anti-TB terapiju. Ipak, poželjno je da se lečenje HIV-a i TB-a ne započinje istovremeno i kada god je moguće treba odložiti primenu ART-a (videti Tabelu 2) (31-34). Stoga ova strategija:

- pojednostavljuje tretman bolesnika,
- izbegava interakcije antiretrovirusnih (ARV) i lekova za lečenje TB,
- izbegava preklapanje toksičnosti,
- smanjuje rizik za razvoj imunog rekonstitucionog inflamatornog sindroma (IRIS),
- umanjuje zabunu pacijentu oko vrste lekova i njihovog načina uzimanja,
- povećava saradljivost.

Tabela 2.	Strategija za započinjanje terapije za TB i HIV infekciju	
Kriterijumi	Terapija za TB	ART
Vanplućna TB (bez obzira na broj CD4 ćelija)	Započeti odmah	Započeti ART ukoliko se terapija za TB dobro podnosi (posle dve nedelje do dva meseca) ^a
Plućna TB CD4 < 200-350 ćelija/mm ³	Započeti odmah	
Plućna TB CD4 = 200-350 ćelija/mm ³	Započeti odmah	Započeti ART nakon završetka inicijalne faze TB terapije (može i ranije)
Plućna TB CD4 > 350 ćelija/mm ³	Započeti odmah	Pratiti broj CD4. Razmotriti primenu ART-a ako broj CD4 ćelija padne ispod 350 ćelija/mm ³ .

^a Odluka o započinjanju ART bi trebalo da bude takođe zasnovana na kliničkoj evaluaciji i znakovima imunodeficijencije.

2.3. HAART protokoli prve linije

Visoko aktivna antiretrovirusna terapija (HAART) je standardna preporučena ART. To uključuje tri, ili u nekim slučajevima više ARV lekova. Glavni faktori koje je neophodno razmotriti pri izboru najboljeg ARV protokola za bolesnike sa TB, jesu:

- efikasnost,
- neželjeni efekti i toksičnost,
- jednostavnost, kako bi se obezbedila bolja saradljivost.

ART tokom terapije TB zahteva da se posebna pažnja obrati na:

- interakcije između rifampicina i nekih ARV,
- opterećenje velikim brojem lekova,
- značaj visoke saradljivosti bolesnika,
- toksičnost lekova,
- rizik od sindroma imunske rekonstitucije (IRIS).

Tabela 3.	Preporučena prva terapijska linija HAART-a za bolesnike koji su na anti-TB terapiji rifampicinom^a	
	Klase ARV lekova	HAART protokoli
Preporučena	2 NRTI + 1 NNRTI	ZDV (ili TDF) + 3TC (ili FTC) + EFV ^b
Alternativna	3 NRTI (trostruki protokol)	ZDV + 3TC + ABC (ili TDF)

^a Videti Dodatak 2 koji se odnosi na doziranje;

^b Preporučena doza efavirenza (EFV) je 600 mg/dan, posebno kod bolesnika sa <60 kg telesne težine (35-37). Povećavanje doze na 800 mg/dan se može razmotriti kod bolesnika sa >60 kg TT, mada je neophodno dodatno istraživanje. Ako EFV nije dostupan, nevirapin (NVP) može biti korišćen [200 mg QD tokom 3 nedelje, a zatim 200 mg dva puta dnevno (BID)] uz pažljivo praćenje funkcije jetre i toksičnosti leka. [ZDV +3TC + NVP je dostupan u kombinaciji sa fiksnom dozom (FDC).]

2.3.1. Ključna razmatranja za protokole prve linije

ZDV (ili TDF) + 3TC (ili FTC) + EFV (videti Tabelu 3).

- Nije potrebno prilagođavanje doze rifampicina.
- EFV značajno snižava nivo metadona. Ovo je važno da se zapamti zbog terapije intravenskih korisnika droga (IDU), koji su na supstitucionoj terapiji metadonom.
- ZDV + 3TC + ABC (ili TDF) (videti Tabelu 3).
- Nije potrebno prilagođavanje doze rifampicina.
- Trudnice sa anti-TB lekovima mogu bezbedno uzimati ZDV + 3TC + ABC.

2.3.2. Neuspeh lečenja

Odgovor na ART se prati na osnovu kliničke slike, broja CD4 i broja virusnih partikula.

TB nije kriterijum za neuspeh terapije sam po sebi. Ako pacijent na ART protokolu druge linije razvije TB tokom terapije, treba primeniti lekove iz grupe inhibitora proteaze (PI).

2.4. HAART protokoli druge linije

Tabela 4.	Preporučena druga terapijska linija HAART-a za bolesnike koji su na anti-TB terapiji rifampicinom ^a	
	ARV klase lekova	HAART protokoli
Preporučena	2 NRTI + 2 PI (jedan od njih u booster dozi)	ABC + ddI + LPV/r + RTV ili TDF +ddI + LPV/r + RTV
Alternativna	2 NRTI + 2 PI	ABC + ddI + SQV + RTV ili TDF +ddI + SQV + RTV

2.4.1. Ključna razmatranja protokola druge linije

ABC (ili TDF) + ddI + LPV/r + RTV (videti Tabelu 4).

- Ako se ddI daje sa TDF, njegovo doziranje bi trebalo da bude prilagođeno zbog toksičnog efekta na pankreas. Pporučena doza ddI kada se daje sa TDF-om (300 QD) je:
 - 250 mg QD za pacijente sa >60kg,
 - 125-200 mg QD za pacijente sa <60 kg (38, 39).
- Kada se daje LPV/r 400/100 mg dva puta na dan, RTV 300 mg BID bi trebalo dodati, a zatim pažljivo pratiti funkciju jetre i nivoe lipida.

ABC (ili TDF) + ddI + SQ + RTV (videti Tabelu 4).

- Kada se daje SQV preporučene dnevne doze SQV i RTV su za svaki po 400 mg i zahteva se pažljivo praćenje funkcije jetre.
- Sa ovim protokolima nije potrebno prilagođavati dozu rifampicina.

2.5. Tretman i interrekcije ARV terapije i terapije TB

- Rifampicin stimuliše aktivnost citohroma P450 (CYP) enzimskog sistema koji metaboliše NNRTI i PI (videti Dodatak 2 za klase ARV-a). Ovaj mehanizam vodi ka smanjenju nivoa NNRTI i PI u krvi i posledično do nekompletne supresije HIV replikacije i javljanja rezistencije na lekove. Rifampicin uzrokuje i do 75% smanjenja serumskih nivoa PI, zbog čega je neophodno prilagođavanje doze.
- NNRTI i PI mogu takođe pojačati ili inhibirati CYP, što vodi promeni nivoa rifampicina u krvi. Stoga, kada se rifampicin koristi istovremeno sa NNRTI i PI potrebna je primena dnevnih terapijskih režima (40 – 42).
- Efekti rifampicina i NNRT i PI na CYP su kompleksni i česti, ali ako ne postoje definitivne kontraindikacije, rifampicin je poželjan lek za terapiju TB. Razlog je što stopa relapsa tuberkuloze u HIV pozitivnih pacijenata postaje isto toliko niska koliko i kod HIV negativnih pacijenata, kada su lečeni ≥6 meseci režimima koji sadrže rifampicin.
- Rifampicin nema efekta na serumske nivoe inhibitora nukleozid reverzne transkriptaze (koji se ne metabolišu preko CYP) i nije potrebno prilagođavati doze ovih lekova.
- Kod pacijenata na drugoj terapijskoj liniji ART-a, rifabutin 150 mg svakog drugog dana (QOD) ili 3 puta/ nedeljno može biti korišćen bezbedno kao zamena za rifampicin. Rifabutin može biti lek prvog izbora u situaciji kada je ograničena mogućnost prilagođavanja doze PI. Ipak, skuplji je od rifampicina.
- Rifabutin ne bi trebalo propisivati sa nepojačanim SQV, ali može se koristiti sa kombinacijom SQV i RTV.

2.6. Primarna profilaksa kotrimoksazolom

TB/HIV koinficirani bolesnici mogu umreti ubrzo nakon započinjanja terapije, ako je ona započeta u previše odmakloj fazi HIV/AIDS bolesti. Smrt može biti u vezi sa samom progresijom TB, ali u velikom broju slučajeva smrt je u vezi sa progresijom drugih oportunističkih infekcija, kao što su *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PCP) ili *Toxoplasma gondii* encefalitis (TE) (32). Stoga, primarna profilaksa kotrimoksazolom (trimetoprim-sulfometoksazol) je neophodna kao profilaksa protiv PCP i TE.

- Pacijenti sa CD4 brojem <200 ćelija/mm³ ili oni koji su u kliničkom stadijumu 3 (sa orofaringealnom kandidijazom, npr.) ili kliničkom stadijumu 4, trebalo bi da primaju kotrimoksazol zajedno sa terapijom za TB (ako je indikovano), sve dok broj CD4 ćelija ne bude stabilan tokom 4-6 meseci, ili bar tokom 3 meseca >200 ćelija/mm³.
- Preporučena profilaksa kotrimoksazolom kod odraslih je 2x1 tableta: 160/800 mg dnevno.
- Redovno uzimanje kotrimoksazola je bitno, a direktna opservacija njegove primene zajedno sa lekovima za TB može biti korisna posebno kod veoma teških bolesnika.

3. Tretman TB/HIV-a u posebnim uslovima

3.1 Bubrežna insuficijencija

- Izonijazid, rifampicin i pirazinamid se u potpunosti eliminišu putem žuči ili metabolišu u netoksične komponente. Ovi lekovi stoga mogu da se daju u punim dozama bolesnicima sa bubrežnom insuficijencijom.
- Pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom trebalo bi da primaju piridoksin sa izonijazidom, kako bi se sprečila pojava periferne neuropatije.
- Streptomycin i etambutol se izlučuju preko bubrega. Oni bi trebalo da se daju u smanjenim dozama i bubrežna funkcija treba da se kontroliše redovno (kreatinin jednom mesečno).
- TDF bi trebalo izbegavati kod ARV protokola zbog njegove poznate nefrotoksičnosti.

Tabela 5.	Preporučeni protokoli lečenja TB kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom ^a	
	Početna faza	Kontinuirana faza
Preporučena	HRZ 2 meseca	HR 4 meseca
Alternativna (praćenje funkcije bubrega)	HRZE 2 meseca	HR 4 meseca

^a Bubrežna insuficijencija je prisutna kada je nivo kreatinina preko 130-160 mikromola/l.

3.2 Bolesti jetre

- Izonijazid, rifampicin i pirazinamid mogu dovesti do toksičnog hepatitisa izazvanog lekovima.
- Pirazinamid je u najvećoj meri hepatotoksičan, a nešto manje rifampicin. Rifampicin ređe prouzrokuje hepatocelularno oštećenje, iako je u vezi sa holestatskom žuticom.
- Pacijenti sa oštećenjem jetre ne bi trebalo da dobijaju pirazinamid. Alternativni protokoli terapije TB se nalaze u Tabeli 6.
- Kliničko praćenje funkcije jetre bi trebalo da se redovno izvodi praćenjem vrednosti enzima jetre, kako bi se na vreme otkrilo bilo kakvo pogoršanje stanja bolesnika.

Tabela 6.	Preporučeni protokoli za terapiju TB kod bolesnika sa oboljenjem jetre ^a	
	Početna faza	Kontinuirana faza
Preporučena terapija	SHRE 2 meseca	HR 6 meseci
Alternativa terapija (1)	SHE 2 meseca	HE 10 meseci
Alternativa terapija (2)	RE 9 meseci	-

^a Oboljenje jetre je definisano kao stanje u kome je nivo alanin aminotransferaze (ALT) tri puta veći od normalnog nivoa, ili je prisutan hronični hepatitis ili ciroza.

3.3 Žene u reproduktivnom periodu

- Rifampicin i neki ARV lekovi (uglavnom PI) mogu sniziti nivo estrogena, tako da oralni kontraceptivi koji sadrže estrogen mogu biti neefikasni.
- Ako je obezbeđena efikasna kontracepcija, TB/HIV koinficirana žena može da dobija uobičajeni terapijski protokol za TB i isti ARV protokol kao i muškarac, uključujući EFV. U suprotnom, EFV se mora izbegavati. ABC je preporučena alternativa za EFV.

3.4 Trudnice

- Strategija za započinjanje terapije TB i ART kod trudnica je ista kao kod muškaraca, odnosno žena koje nisu trudne (pogledati Tabelu 2 u delu III.2.2. iznad).
- Kondomi bi trebalo da se preporučuju TB/HIV koinficiranim trudnicama kao i svim HIV monoinficiranim ženama, kako bi se smanjio rizik od HIV superinfekcije (dodatna infekcija sa istim, ili drugim HIV subtipom), ili neke druge seksualno prenosive bolesti.
- Većina lekova prve linije za TB su bezbedni za korišćenje tokom trudnoće. Izuzima se streptomycin koji je ototoksičan za fetus i ne bi trebalo da se koristi tokom trudnoće (izuzev kod meningealne infekcije) kao i tokom laktacije, zbog potencijalnih ozbiljnih neželjenih reakcija kod dece (43).
- Ako TB/HIV koinficirana žena odluči da iznese trudnoću do termina, trebalo bi da primi ARV profilaksu za prevenciju vertikalne transmisije (sa majke na dete). Ako je sprovedena pravilna primena TB i ART terapije, monitoring treba sprovoditi isto kao i kod drugih odraslih osoba.

3.5. Intravenski korisnici droga

Lečenje TB/HIV kod IDU zahteva više napora zbog sledećih faktora:

- interakcije TB i ARV lekova sa nelegalnim supstancama, koje za posledicu mogu imati razvoj hepatotoksičnosti kod IDU koji primaju opioidnu supstitucionu terapiju;
- sniženja nivoa metadona (33-68%), uzrokovanog rifampicinom (potrebno je povećanje doze metadona);
- veća je verovatnoća koinfekcije hepatitisom C i/ili B i iz tog razloga moguće su interakcije sa lekovima za lečenje hepatitisa;
- smanjene saradljivosti i
- smanjene dostupnosti sistema zdravstvene zaštite;

Saradnja sa programima za smanjenje štete („harm-reduction“) (44, 45) može biti od ključnog značaja za organizovanje efikasnih spoljnih („outreach“) službi, kao što su: obrazovanje, skrining, TB preventivna terapija, direktno opservirana terapija (DOT) za TB i praćenje onih koji prekinu uzimanje terapije.

Značajno je da se ima u vidu i sledeće.

- Rifampicin ne bi trebalo davati sa LPV/r, NFV ili SQV pacijentima koji su na metadonskoj supstitucionoj terapiji. Rifabutin je opcija, ako se daje u dozi od 150 mg, 3 puta nedeljno, sa LPV/r, ili 300 mg 3 puta nedeljno sa NFV.
- Rifabutin ne bi trebalo da se koristi zajedno sa SQV.

4. Praćenje TB/HIV koinficiranih pacijenata

4.1. Praćenje terapije TB

Za većinu bolesnika, ako ne postoji rezistencija na lekove, terapija TB je efikasna i kliničko stanje se poboljšava već posle druge ili treće nedelje terapije. Kod bolesnika sa TB i uznapredovalom HIV infekcijom ili kod bolesnika sa kasno postavljenim dijagnozama obe bolesti, može se javiti kliničko ili radiološko pogoršanje. Terapija efikasnim lekovima za TB može biti nemoćna da zaustavi klinički tok u kasnim stadijumima HIV-a.

Tokom prve 2-4 nedelje terapije TB, tokom kojih je poželjno da su bolesnici hospitalizovani, kompletan klinički pregled bi trebalo da se radi najmanje jednom nedeljno. ALT mora biti određivana najmanje jednom, na kraju prvog meseca lečenja. Hepatotoksičnost se može javiti kod 5-10% koinficiranih bolesnika.

Sposobnost bolesnika da redovno uzima lekove, mora se proveravati. Izuzetno, ozbiljna hronična dijareja može biti odgovorna za lošu apsorpciju lekova i neuspeh lečenja. Takvo stanje zahteva korišćenje intravenskih lekova za TB. Čak i bez dijareje, HIV inficirani bolesnici ne mogu uvek adekvatno da apsorbuju rifampicin. U slučaju teške gastrointestinalne intolerancije koja se javlja u do 10% HIV pacijenata, prioritet bi trebalo dati TB terapiji, a ART bi trebalo obustaviti sve do oporavka od gastrointestinalnih simptoma.

Terapija TB se prekida na kraju kontinuirane faze. Ne postoji dovoljno dokaza u korist sekundarne terapije TB, radi prevencije mogućih relapsa.

Za bolesnike koji redovno uzimaju terapiju, prognoza TB je dobra. Izuzeci su:

- bolesnici sa MDR-TB, koji bi trebalo da budu upućeni u specijalizovane terapijske centre zbog kompleksnog tretmana i
- bolesnici koji započinju terapiju TB u odmaklom stadijumu HIV/AIDS-a.

4.2. Praćenje antiretrovirusne terapije

Praćenje bolesnika koji primaju ART bi trebalo da obuhvata kliničke znake i simptome, imunološke i virusološke kriterijume, kao i ARV toksičnost i neželjene efekte. Nakon započinjanja ART-a, može se pojaviti imuni rekonstitucionni inflamatorni sindrom (IRIS), naročito kod teško imunosuprimiranih bolesnika. Takvo pogoršanje HIV/AIDS bolesti nakon početnog poboljšanja, može se pojaviti kod jedne trećine bolesnika sa TB koji su započeli ART. Prosečno vreme javljanja pogoršanja je dva meseca nakon započinjanja ART, ali se može javiti i sasvim rano, nakon 5 dana. Smatra se da je IRIS rezultat imunske restitucije zbog davanja antiretrovirusne i/ili terapije za lečenje TB. IRIS je češći ako je ART započet ranije, odnosno pre primene TB terapije, kao i u slučajevima kada bolesnik ima veoma nizak broj CD4 leukocita (46, 47).

Znaci i simptomi pogoršanja su posledica jače reakcije lokalnog tkiva na infekciju uzrokovanu *M. tuberculosis* ili neke druge oportunističke infekcije. Ovi znaci i simptomi uključuju kombinaciju:

- visoke febrilnosti,
- pojave ili uvećanja periferne ili medijastinalne limfadenopatije,
- širenje lezija u centralnom nervnom sistemu, kao i
- pogoršanje nalaza radiografije pluća.

Dijagnoza IRIS-a bi trebalo da se postavi tek nakon temeljne evaluacije tokom koje su isključeni drugi uzroci, posebno neuspeh terapije TB. Najveći broj slučajeva se reši bez bilo kakve intervencije, pa se primena ART može bezbedno nastaviti. Ozbiljne reakcije, kao što su kompresija traheje zbog masivne adenopatije, mogu zahtevati kratku primenu kortikosteroida. Prednizon se može dati u dozi od 20-60 mg/dan, tokom najmanje dve ili tri nedelje, sa postepenim smanjenjem doze tokom najmanje jednog meseca (48, 49).

Pacijente na terapiji za TB i HIV treba redovno kontrolisati.

Tabela 7.	Praćenje bolesnika na ARV i terapiji za TB														
	Kontrole	Nedelja				Mesec									
		0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
TB i HIV istorija bolesti	X														X
Fizikalni pregled	X	x	x	x	x			X							X
Komorbiditeti	X				x			X							X
Ginekološki pregled	X							X							X
Rutinski laboratorijski testovi: hemoglobin KS i diferencijalna krvna slika testovi funkcije jetre (ALT, AST, bilirubin) kreatininurin	X	x	x	x	x			X							
Broj CD4 ćelija	X			x				X							X
Broj virusnih partikula (ako je dostupno)	X			x				X							X
Radiografija pluća	X														X
Test na trudnoću	X														X
Direktna mikroskopija sputuma ^a	X			x	x		x	X		x					
Saradljivost (za terapiju TB i za ART)	X	x	x	x	x	X	x	X	X	x	x	x	x	x	X

^a Neophodno na kraju trećeg i osmog meseca jedino kod osmomesečnog terapijskog protokola za TB.

4.3. Pridržavanje preporučene terapije TB i ARV terapije

Saradnja je ključna za uspeh terapije TB i ARV. Bolesnici koji slabo saraduju u lečenju, pod velikim su rizikom za razvijanje rezistentnih sojeva *M. tuberculosis* i HIV. Rezistentna TB i HIV su veoma teški za uspešno lečenje, a infekcija se može preneti i drugim osobama u okruženju. DOT je preporučena kako

bi se ojačala saradljivost bolesnika tokom lečenja TB. Za ART je neophodno više od 95% pridržavanja režimu primene, kako bi se postigla optimalna HIV supresija i uspešnost terapije (51). Bolesnik bi trebalo da u potpunosti razume značaj saradljivosti i posledice loše saradnje, pa je potrebno obraditi ova pitanja tokom savetovanja.

Komplijansa, odnosno saradnja tokom lečenja TB i HIV/AIDS-a mora biti pažljivo praćena. Efektivni tretman neželjenih reakcija na lekove je veoma važan i smatra se esencijalnim preduslovom za obezbeđivanje saradnje.

- I za TB i ART saradljivost može biti problem u posebnim populacionim grupama, kao što su IDU.

IV. Identifikacija TB/HIV kod odojčadi i dece

Deca su uglavnom inficirana TB-om kroz kontakt sa odraslima ili sa drugom decom koja imaju sputum pozitivnu plućnu TB (često je to član porodice). U odsustvu intervencija kojima se sprečava transmisija infekcije, odojčad dobiju HIV kada su izložena HIV inficiranim tečnostima (uglavnom krvi), u uterusu ili tokom porođaja.

Bez preventivne terapije za TB, 40-50% HIV pozitivnih odojčadi i 15% HIV pozitivne starije dece će ispoljiti simptome TB bolesti, tokom jedne ili dve godine od momenta infekcije TB-om. U odojčadi, vreme između TB infekcije i TB bolesti može biti svega 6-8 nedelja. Posebnu pažnju bi trebalo posvetiti odojčadi koja su rođena od HIV pozitivnih majki, koje su započele terapiju TB u vremenu kraćem od dva meseca pre porođaja. Ova odojčad bi trebalo da budu praćena zbog simptoma i znakova kongenitalne TB, kao i da budu lečena ako je potrebno.

Deca starija od 7 godina i adolescenti, uglavnom razviju adultni tip plućne TB sa klasičnom kliničkom slikom. Mnogo dece koja su mlađa od 4 godine, pokazuju atipične prezentacije ekstrapulmonalne diseminacije TB sa hepatomegalijom, produženom febrilnošću, limfadenopatijom, anemijom i gubitkom u telesnoj masi, a to su kliničke manifestacije uznapredovale faze imunosupresije.

1. Identifikacija TB kod HIV-om inficirane odojčadi i dece

Postavljanje dijagnoza TB kod odojčadi i dece nije jednostavno, bilo da su inficirani HIV-om ili ne, zbog toga što oni retko imaju kavernoza plućnu bolest i nemaju sputum za bakteriološki pregled. Druge metode dobijanja uzoraka (npr. gastrična lavaža), mogu biti problematične. Zbog toga, bakteriološka potvrda uglavnom nije moguća i dijagnoza plućne TB kod dece je uglavnom klinička. Postavljanje dijagnoze kod dece koinficirane TB-om i HIV-om je čak i teže, jer se nekoliko bolesti u vezi sa HIV-om mogu prikazati na način koji je sličan tuberkulozi i interpretacija tuberkulinske kožne probe je takođe manje pouzdana. Dijagnoza TB je zbog svega toga često zasnovana na kombinaciji istorije kontakta sa zaraznom TB, kliničkim simptomima i znacima TB, kao i rezultatima pregleda. Vidi Tabelu 8 (15).

Tabela 8.	Stanja sa aktivnom TB u dece
Sumnja na tuberkulozu: <ul style="list-style-type: none"> • istorija kontakta sa potvrđenim slučajem plućne TB; • neuspeh da se povrati puno zdravlje nakon boginja; • gubitak u težini, kašalj, kijanje koje ne reaguje na antibiotike u lečenju respiratornih oboljenja; • bezbolno uvećanje grupa površinskih limfnih žlezda; 	
Verovatna tuberkuloza: Sumnja na TB, zajedno sa: <ul style="list-style-type: none"> • pozitivnom ($\geq 5\text{mm}$) TB tuberkulinskom kožnom probom; • radiografskim nalazom koji odgovara TB; • histološkim nalazom u bioptičkom materijalu koji odgovara TB; • pozitivnim odgovorom na TB-specifičnu terapiju; 	
Potvrđena tuberkuloza: <ul style="list-style-type: none"> • detekcija bacila tuberkuloze u izlučevinama ili tkivima, mikroskopijom ili kulturom; • identifikacija bacila tuberkuloze kao <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, prema karakteristikama kulture; 	

2. Identifikacija HIV-a u dece sa aktivnom TB

Kod dece sa TB-om se može posumnjati na HIV infekciju. Dijagnoza HIV infekcije kod odojčadi mlađe od 18 meseci starosti, trebalo bi da se postavi korišćenjem HIV DNA polimeraza-lančane reakcije (PCR). U dece od 18 meseci i starije, preporučuje se ELISA serološki test, nakon koga sledi potvrdni Western blot test.

V. Lečenje TB/HIV kod dece

1. Terapija TB

TB terapija kod HIV inficirane dece je prioritet i trebalo bi je započeti čim je dijagnostikovana aktivna TB bolest.

Preporučeni terapijski režimi za TB kod dece su isti kao i kod adolescenata i odraslih. Doziranje lekova je po kilogramu telesne težine (vidi Dodatak 1).

2. Terapija HIV/AIDS

2.1. Započinjanje ART

Kod HIV inficirane dece sa potvrđenom TB, započinjanje terapije TB treba da bude prioritet. ART treba započeti što je pre moguće (52), imajući u vidu kliničke i imunološke kriterijume koji su prikazani u Tabeli 9.

Tabela 9.		Strategija započinjanja ART u HIV inficirane dece sa aktivnom TB	
Kriterijumi		Terapija TB	ART
Pedijatrijski klinički stadijum 4 ^{a, b}		Započeti odmah	Započeti ART neposredno nakon terapije TB (2-8 nedelja nakon početka terapije TB).
	Uznappedovala imunodeficijencija ^c		
Pedijatrijski klinički stadijum 3 ^a	Blaga i bez imunodeficijencije ^d	Započeti odmah	ART može biti odložen i potreba za ponovnom procenom nakon završene TB terapije. Pažljivo praćenje odgovora na terapiju TB; ako nema nikakvog poboljšanja razmotriti ponovnu primenu ART.

^b Sva deca sa kliničkim stadijumom 4 bi trebalo da započnu sa ART-om, bez obzira na CD4 kriterijume;

^c Uznappedovala imunodeficijencija - procenat od 5% CD4 limfocita iznad CD4 uzrasno specifičnog praga za tešku imunodeficijenciju, ili CD4 broj od 200-350 ćelija/mm³ za decu ≥ 5 godina starosti;

^d Blaga ili bez imunodeficijencije - stanje sa nivoima CD4 iznad onih koji definišu uznappedovalu imunodeficijenciju;

2.2. Preporučeni HAART protokoli

ART protokoli preporučeni za TB/HIV koinficiranu decu se malo razlikuju od preporuka za HIV-inficiranu decu. Izbor ART protokola je komplikovan i ograničen oblicima pedijatrijskih lekova i/ili informacija o doziranju (posebno za decu mlađu od 3 godine).

2.3. Ključna razmatranja za ARV lekove

- U slučaju ZDV toksičnosti ili intolerancije, stavudin (d4T) može biti zamena.
- Ako je NVP dat istovremeno sa rifampicinom, potencijalno oštećenje jetre mora biti klinički praćeno

proverom testova funkcije jetre.

- EFV se trenutno ne preporučuje deci mlađoj od 3 godine, niti bi trebalo da se daje seksualno aktivnim devojkicama koje ne koriste adekvatnu kontracepciju, kao ni u prva tri meseca trudnoće.
- Nakon završetka terapije TB, poželjno je održati ART protokol, kao u Tabeli 10.

Tabela 10.	HAART protokoli za TB/HIV koinficiranu decu na terapiji rifampicinom	
Uzrast deteta	ARV klasa leka	ARV kombinacija leka
<3 godine	Terapija izbora 3 NRTI (trostruki protokol)	ZDV +3TC + ABC
	Alternativni 2 NRTI + NVP	ZDV +3TC +NVP
≥ 3 godine	Terapija izbora 2 NRTI +1 NNRTI	ZDV +3TC + EFV
	Alternativni 3 NRTI (trostruki protokol)	ZDV +3TC + ABC

2.4. Primarna profilaksa kotrimoksazolom

TB/HIV koinficirana deca bi trebalo da primaju kotrimoksazol profilaksu tokom čitave terapije TB, nezavisno od nivoa imunosupresije.

3. Praćenje TB/HIV koinficirane dece

Praćenje TB/HIV koinficirane dece i njihovog odgovora na terapiju, trebalo bi da obuhvati praćenje kliničkih znakova i simptoma, laboratorijskih nalaza, saradnje i rasta (uhranjenosti). Direktna mikroskopija sputuma bi trebalo da se radi kao i kod odraslih: 8. nedelja, 5. mesec, 6. mesec, 8. mesec i 12. mesec nakon započinjanja TB terapije.

VI. Preporučeni minimum podataka koje bi trebalo prikupiti na kliničkom nivou

Preporučuje se (52) da sledeći podaci budu prikupljani redovno (npr. mesečno, kvartalno, ili polugodišnje) na kliničkom nivou, kako bi se unapredio klinički tretman TB/HIV koinfekcije i da bi se pratila implementacija zajedničkih HIV/AIDS aktivnosti:

- Broj registrovanih bolesnika sa TB;
- Broj registrovanih TB bolesnika testiranih na HIV;
- Broj registrovanih TB bolesnika sa pozitivnim testom na HIV;
- Broj HIV bolesnika ispitivanih na TB simptome;
- Broj HIV bolesnika koji imaju TB infekciju:
 - Broj HIV bolesnika sa TB infekcijom koji su primili preventivni tretman za tuberkulozu sa izonijazidom;
- Broj HIV bolesnika sa novodijagnostikovanom TB :
 - broj bolesnika sa HIV-om i novodijagnostikovanom TB, koji imaju $CD4 \geq 350$ ćelija/mm³;
 - broj bolesnika sa HIV-om i novodijagnostikovanom TB koji imaju $CD4 < 350$ ćelija/mm³;
 - broj HIV bolesnika sa novodijagnostikovanom TB koji su primili kotrimoksazol kao preventivnu terapiju² (CPT);
- Broj HIV/TB bolesnika koji primaju terapiju za TB;
- Broj HIV/TB bolesnika koji primaju terapiju za TB i ART³.
- Broj HIV/TB bolesnika po svakoj kategoriji ishoda lečenja TB⁴;
- Broj HIV/TB bolesnika koji su umrli, uključujući uzrok smrti (npr. smrt u vezi sa TB-om, druge smrti u vezi sa HIV/TB, ili smrti koje nisu u vezi sa HIV/AIDS –om, kao što su povreda, predoziranje, samoubistvo).

²Definisano kao minimum jedna doza tokom TB terapije.

³Uključujući broj bolesnika koji su započeli ART ili nastavljaju prethodno započetu ART, tokom ili na kraju TB terapije.

⁴Ovaj indikator bi trebalo da se proračunava za svaki od sledećih ishoda: izlečenje, završeno lečenje, neuspešno lečenje, smrt, prekid terapije ili preseljenje.

Dodatak 1. Lekovi za TB (odrasli, adolescentni i deca)

Tabela 11.	Preporučene doze lekova prve linije za TB	
Lekovi	Preporučena doza	
	Dnevna doza^a (uobičajena doza ili raspon)	Doza tri puta nedeljno (uobičajena doza ili raspon)
Izonijazid (H)	5 mg/kg	10 mg/kg
Rifampicin (R)	10 mg/kg (450 mg ako <50 kg; 600 mg ako ≥60 kg)	10 mg/kg (450 mg ako <50 kg; 600 mg ako ≥60 kg)
Pirazinamid (Z)	25 mg/kg (20-30 mg/kg)	35 mg/kg (30-40 mg/ kg)
Etambutol (E)	15 mg/kg (15-20 mg/kg)	30 mg/ kg (20-35 mg/ kg)
Streptomycin (S)	15 mg/kg (12-18 mg/kg)	15 mg/ kg (12-18 mg/ kg)

^a Kada se rifampicin koristi istovremeno sa antiretrovirusnim lekovima kod TB/HIV bolesnika, poželjna je primena dnevnog terapijskog TB protokola (20).

Tabela 12.	Preporučeni oblici lekova prve linije za TB	
Lekovi	Dozni oblik	Doza (mg)
Jedan lek		
Izonijazid (H)	Tableta	100, 300
Rifampicin (R)	Tableta ili kapsula	150, 300
Pirazinamid (Z)	Tableta	400
Etambutol (E)	Tableta	100, 400
Streptomycin (S)	Prašak za injekcije u bočici	750, 1000
Kombinacije sa fiksnim dozama		
Izonijazid+rifampicin	Tableta	75+150
	Tableta	150+300
	Tableta	30+60
	Tableta ili granule	150+150 (tri puta nedeljno)
	Tableta ili granule	60+60 (tri puta nedeljno)
Izonijazid+etambutol	Tableta	150+400
Izonijazid+rifampicin+pirazinamid	Tableta ili granule	75+150+400
		30+60+150
		150+150+500 (tri puta nedeljno)
Izonijazid+rifampicin+pirazinamid+etambutol	Tableta	75+150+400+275

Dodatak 2. ARV lekovi (odrasli i adolescenti)

Tabela 13.	Preporučeni oblici ARV lekova prve linije
Lekovi	Preporučene doze (mg)
NRTI	
Abakavin (ABC)	300 BID
Didanozin (ddI) ^a	400 QD (250 ako <60kg) ili 200 BID
Lamivudin (3TC)	150 BID ili 300 QD
Zidovudin (ZDV)	300 BID
Tenofovir (TDF)	300 QD
NNRTI	
Efavirenz (EFV)	600 QD
PI	
Lopinavir/ritonavir+ritonavir (LPV/r+RTV)	(400/100+300) BID
Saquinavir+ritonavir (SQV+RTV)	(400+400) BID

^a Kada se ddI daje istovremeno sa TDF, preporučena doza ddI je 250 mg QD za bolesnika sa telesnom težinom >60 kg, a 125-250 mg QD za bolesnike sa težinom <60 kg.

Tabela 14.		Preporučeni ARV oblici lekova za TB/HIV koinficirane odrasle osobe i adolescente
Lekovi	Dozni oblik	Doza
Pojedinačni lekovi		
Abakavir (ABC)	Tableta Rastvor za oralnu upotrebu	300 mg 20 mg/ml
Didanosin (ddI)	Tableta Jedinična doza u obliku puf- erovanog praška za rastvor za oralnu upotrebu Pedijatrijski prašak za rastvor za oralnu upotrebu Kapsule sa odloženim oslobađanjem leka	25, 50, 100, 150, 200 mg 100, 167, 250 mg 4- i 8-staklene bočice koje sadrže 2 i 4 g dida- nozina 125, 200, 250, 400 g
Lamivudin (3TC)	Tablete Rastvor za oralnu upotrebu	150, 300 mg film tablete 10 mg/ml
Zidovudin (ZDV)	Tablete Kapsule Rastvor za oralnu upotrebu/ sirup Retrovir i.v. infuzija/sterilni rastvor za i.v. infuziju	250, 300 mg 100 mg 50 mg/5ml 10 mg/ml
Tenofovir (TDF)	Tablete	300 mg
Efavirenz (EFV)	Kapsule Film tablete	50, 100, 200 mg 600 mg
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Tablete Kapsule Rastvor za oralnu upotrebu (sadrži 42.2% alkohola)	200/50 mg 133.3/33.3 80/20 mg/ml
Saquinavir (SQV)	Kapsule Tablete	200 mg 500 mg
Ritonavir (RTV)	Kapsule Rastvor za oralnu upotrebu	100 mg 80 mg/ml
Kombinacije sa fiksnim dozama		
Zidovudin+lamivudin (ZDV+3TC)	Film tableta	300+150 mg
Zidovudin+lamivudin+abakavir (ZDV+3TC+ABC)	Tableta	300+150+300 mg
Tenofovir+emtricitabin (TDF+FTC)	Tableta	300+200 mg
Abakavir+lamivudin (ABC+3TC)	Tableta	600+300 mg

Reference

1. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/2006.326).
2. EuroTB. *Surveillance of tuberculosis in Europe: report on tuberculosis cases notified in 2003*. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (http://www.eurotb.org/rapports/2003/report_2003.htm, accessed 7 August 2006).
3. Salt J. *Current trends in international migration in Europe*. Strasbourg, Council of Europe, 2002 (CDMG/2002/26).
4. Hayward AC et al. Epidemiology and control of tuberculosis in western European cities. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2003, 7:751–757.
5. WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report no. 3*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
6. Aebi MF. *Space 1 (Council of Europe Annual Penal Statistics) Survey 2004*. Strasbourg, Council of Europe, 2005.
7. Drobniowski F. Tuberculosis in prisons – forgotten plague. *The Lancet*, 1995, 346:948–949.
8. Bone A et al. *Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers*. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.281).
9. Drobniowski FA et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drugs abuse in prisoners. *The European Respiratory Journal*, 2005, 26:298–304.
10. de Colombani P. Overview of the tuberculosis situation in the European Region with a focus on prisons. *11th Annual Meeting and Conference of the World Health Organization European Network for Prison and Health: the Next 10 Years, London, 17–18 October 2005*.
11. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). *HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004*. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (No. 71; http://www.eurohiv.org/reports/report_71/pdf/report_eurohiv_71.pdf, accessed 29 September 2006).
12. Corbett EL et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163:1009–1021.
13. *Interim policy on collaborative TB/HIV activities*. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/HIV/2004.1).
14. de Colombani P et al. European framework to decrease the burden of TB/HIV. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2003 (WHO/EURO/03/5037600).
15. *TB/HIV: a clinical manual*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).
16. Lienhardt C, Rodrigues LC. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 1997, 1(3):196–204.
17. Hopewell PC, Chaisson RE. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. New York, Marcel Dekker, 2000:525–547 (Lung Biology in Health and Disease Series, Vol. 144).
18. Girardi E et al. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. *AIDS*, 2000, 14(Suppl. 3):S47–S56.
19. Cruciani M et al. The impact of HIV1 on infectiousness of tuberculosis: a metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 33:1922–1930.
20. Castro KG, Dooley SW, Curran JW. Transmission of HIV-associated tuberculosis to health-care workers. *The Lancet*, 1992, 340(8826):1043–1044.
21. Ackah AN et al. Response to treatment, mortality and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan. *AIDS*, 1995, 9:1251–1254.
22. Harries AD et al. Deaths from tuberculosis in Sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *The Lancet*, 2001, 357(9267):1519–1529.
23. Elliott AM et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1995, 89:78–82.
24. Badri M et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5:225–232.
25. Drobniowski F et al. Increasing trends in HIV and TB rates in Odessa and the Ukraine. *International Journal of STD & AIDS*, 2005, 16:374–378.
26. World Health Organization, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV: report of a meeting held in Geneva, 18–20 February 1998*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO/TB/98.255; UNAIDS/98.34).
27. Fitzgerald DW et al. Active tuberculosis in individuals infected with human immunodeficiency virus after isoniazid prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 31:1495–1497.
28. *TB/HIV research priorities in resource-limited settings: report of an expert consultation*. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/HIV/2005.03).
29. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf, accessed 4 April 2006).
30. Dean GL et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the area of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2002, 16(1):75–83.

31. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach*, 2003 rev. Geneva, World Health Organization, 2004.
32. Benson CA et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2004, 53(RR-15):S131–S235.
33. Fujiwara PI, Clevenbergh P, Dlodlo RA. Management of adults living with HIV in low-income, highburden settings with special reference to persons with tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2005, 9(9):946–958.
34. Pozniak AL et al. *BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection*. The British HIV Association, London, 2005 (<http://www.bhiva.org/guidelines/2005/tbhiv.html>, accessed 8 June 2006).
35. Almond L et al. A retrospective survey of the Liverpool TDM Service: factors influencing efavirenz concentrations in patients taking rifampicin. *6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, April 2005* (Poster 2.12).
36. Manosuthi W et al. A randomized controlled trial of efavirenz 600 mg/day versus 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis to study plasma efavirenz level, virological and immunological outcomes: a preliminary result. In: *XV International AIDS Conference*. Bangkok, 2004 (Abstract MoOrB1013).
37. Sheehan NL, Richter C. Efavirenz 600 mg is not associated with subtherapeutic efavirenz concentrations when given concomitantly with rifampin. *6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, 28–30 April 2005*.
38. Kearney BP et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. *Tenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Feb 10-14* (Abstract 533).
39. Kaul S et al. Pharmacokinetic evaluation of reduced doses of didanosine enteric coated capsules (ddI EC) in combination with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and food for a once daily antiretroviral regimen. *Fourth International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV therapy, Cannes, March 27-29 2003* (Abstract 54).
40. Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49:185–189.
41. Ribera A, Azuaje C, Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampicin-containing antituberculosis treatment. In: *XVI International AIDS Conference*. Barcelona, 2002 (Abstract ThPeB 7280).
42. Ribera E et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2001, 28:450–453.
43. WHO HIV/AIDS. *Evidence for action: effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug users*. Geneva, World Health Organization, 2004.
44. Purcell DW et al. Interventions for seropositive injectors research and evaluation: an integrated behavioural intervention with HIV-positive injection drug users to address medical care, adherence and risk reduction. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 37:S110–S118.
45. Verwell G et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*, 2002, 109(2) (<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e25>, accessed 4 April 2006).
46. Furrer H, Malinverni R. Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. *American Journal of Medicine*, 1999, 106:371–372.
47. Narita M et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158(1):157–161.
48. Kumarasamy N et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 37(5):1574–1576.
49. Lawn SD, Bekker L, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *The Lancet Infectious Diseases*, 2005, 5(6):361–373.
50. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, 29:S2–S10.
51. Lange JMA et al. What policymakers should know about drug resistance and adherence in the context of scaling-up treatment of HIV infection. *AIDS*, 2004, 18(suppl 3):S69–S74.
52. *A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities*. Field test version. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HIV/2004.09).
53. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2003:55 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf, accessed 4 April 2006).

HIV/AIDS - lečenje

Lečenje tuberkuloze i HIV koinfekcije, poglavlje 4
Klinički protokol za evropski region SZO

Publikaciju su priredili:
Prof. dr Đorđe Jevtović
Prof. dr Gordana Radosavljević Ašić
Doc. dr Gordana Dragović Lukić

Izdavač
Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Priprema i štampa
New Assist

Tiraž
500

Beograd
2011.

ISBN 978-86-83607-66-2

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.98:578.828(083.1)
616.24-002.5-08(083.1)

HIV/AIDS - lečenje : lečenje tuberkuloze i HIV koinfekcije, poglavlje 4 : klinički protokol za evropski region SZO / [priredili Đorđe Jevtović, Gordana Radosavljević Ašić, Gordana Dragović Lukić]. - Beograd : Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2011 (Beograd : New Assist). - 28 str. : tabele ; 30 cm

"Publikacija je štampana u okviru projekta Ministarstva zdravlja Republike Srbije 'Kontrola tuberkuloze u Srbiji' ..."
-- > kolofon - Tiraž 500. - Bibliografija: str. 26-28.

ISBN 978-86-83607-66-2

a) Сида - Лечење - Упутства b) Туберкулоза - Лечење - Упутства

COBISS.SR-ID 184166668

