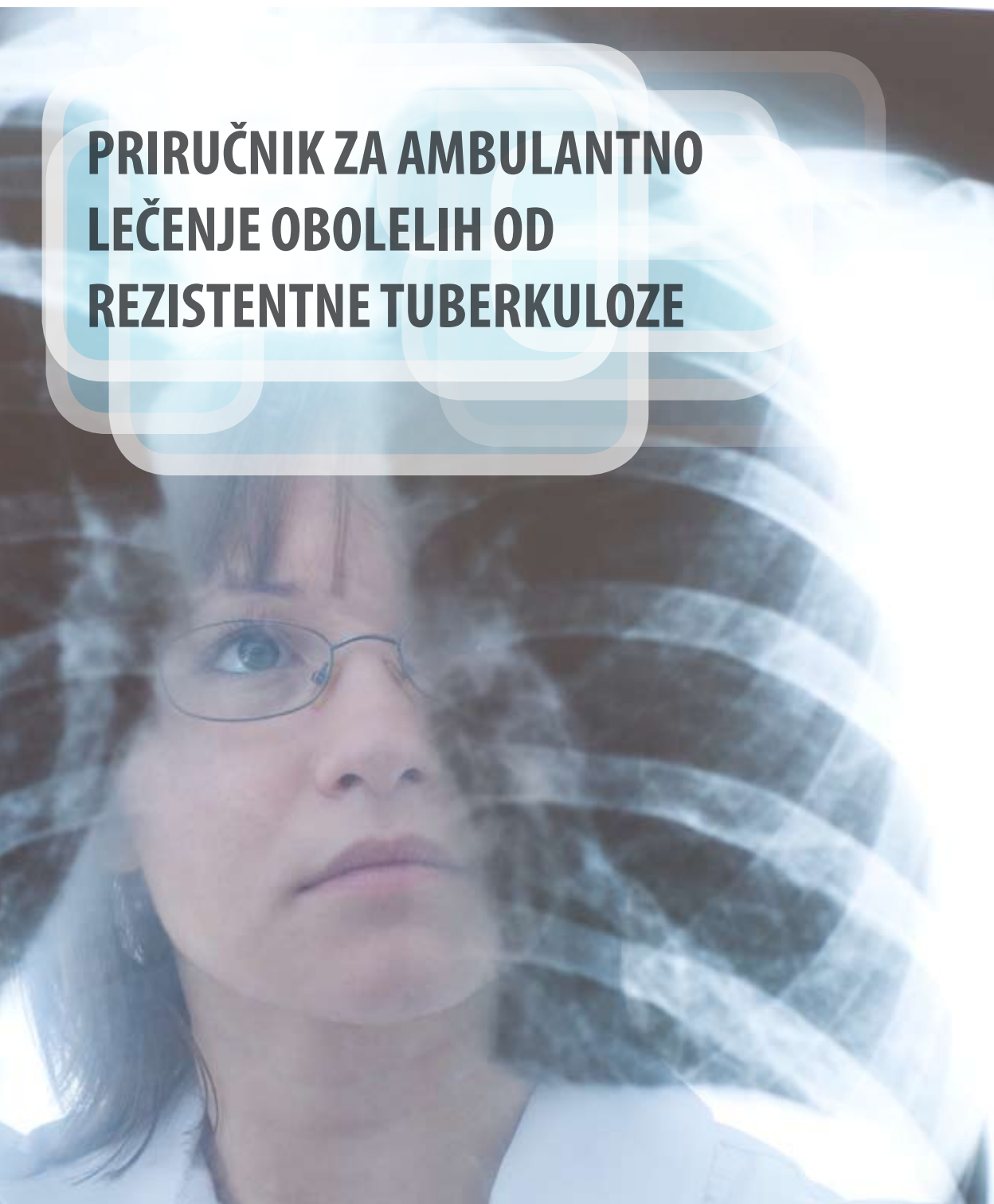




РЕПУБЛИКА СРБИЈА
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

PRIRUČNIK ZA AMBULANTNO LEČENJE OBOLELIH OD REZISTENTNE TUBERKULOZE





**REPUBLIKA SRBIJA
MINISTARSTVO ZDRAVLJA**

**PRIRUČNIK ZA AMBULANTNO
LEČENJE OBOLELIH OD
REZISTENTNE TUBERKULOZE**

Beograd, 2011.

Publikacija je štampana u okviru projekta Ministarstva zdravlja Republike Srbije „Kontrola tuberkuloze u Srbiji”, za čiju je realizaciju finansijska sredstva obezbedio Globalni fond za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije.

Publikaciju su pripremili članovi Republičke komisije za tuberkulozu:

Prof. dr Predrag Rebić
Prof. dr Vesna Kuruc
Dr Radmila Ćurčić
Prof. dr Branislava Savić

Sadržaj

1 UVOD	5
2 Osnovni epidemiološki podaci	7
2.1 Svet	7
2.2 Srbija	8
3 Definicije bolesti i slučajeva	9
3.1 Opšte definicije rezistencije	9
3.2 Lokalizacija tuberkuloze rezistentne na lekove	9
3.3 Definicija registracionih grupa	10
3.4 Definicije ishoda lečenja u režimu lečenja za Kategoriji IV	11
3.5 Analiza kohorte	12
4 Dijagnostika MDR TB	15
4.1 Opšte napomene o dijagnostici MDR-TB	15
4.2 Praktične napomene o dijagnostici MDR-TB u Republici Srbiji	17
5 Lekovi za lečenje multirezistentne tuberkuloze	19
5.1 Osnovni lekovi za lečenje rezistentne tuberkuloze	19
5.1.1 Doziranje lekova	20
5.1.2 Režimi lečenja	21
5.2 Dodatni lekovi	23
5.3 Nabavljanje, čuvanje i izdavanje lekova u Republici Srbiji	23
6 Organizacija nadziranog lečenja	25
6.1 Sprovođenje terapije	25
6.2 Organizacija DOT u kućnim uslovima	27
6.2.1 Specifičnosti MDR-TB	27
6.2.2 Ko može da sprovodi DOT	27
6.2.3 Elementi DOT	28
6.2.4 Sprovođenje DOT u Srbiji	30
6.3 Praćenje terapije	30
6.4 Neželjena dejstva lekova i njihovo zbrinjavanje	33
6.4.1 Otkrivanje neželjenih dejstava	33
6.5 Zbrinjavanje posle neuspešnog lečenja	40
6.5.1 Indikacije za ukidanje terapije	40
6.5.2 Ukidanje terapije	41
6.5.3 Supportivna nega u kućnim uslovima	42

7 Lečenje u posebnim situacijama	45
7.1 Trudnoća.....	45
7.2 Dojenje.....	45
7.3 Deca.....	46
7.4 Šećerna bolest.....	47
7.5 Bubrežna insuficijencija.....	48
7.6 Poremećaji funkcije jetre.....	50
7.7 Epilepsija.....	50
7.8 Psihijatrijski poremećaji.....	51
7.9 Bolesti zavisnosti.....	51
7.10 HIV inficirani bolesnici.....	52
8 Postupak sa osobama iz kontakta sa MDR-TB	53
8.1 Lečenje simptomatskih odraslih osoba iz kontakta sa obolelim od MDR-TB.....	53
8.2 Lečenje dece sa simptomima iz kontakta sa obolelim od MDR-TB.....	53
8.3 Hemioprofilaksa kontakata indeksnih slučajeva MDR-TB.....	54
9 Kontrola infekcije u vanbolničkim uslovima	57
9.1 Administrativne mere kontrole.....	57
9.2 Mere kontrole infekcije u okruženju.....	58
9.3 Lična respiratorna zaštita.....	59
10 Vođenje dokumentacije i izveštavanje	61
10.1 Obrasci i registri.....	61
10.1.1 Karton lečenja u Kategoriji IV (Obrazac 01).....	61
10.1.2 Registar Kategorije IV (Obrazac 02).....	63
10.2 Izveštavanje.....	65
10.2.1 Kvartalni izveštaji o prijavljivanju slučajeva u Kategoriji IV (Obrazac 07).....	65
10.2.2 Šestomesečni privremeni izveštaj o ishodu lečenja (Obrazac 08a i 08b).....	65
10.2.3 Godišnji izveštaj ishoda lečenja u režimu Kategorije IV (Obrazac 09).....	66
10.2.4 Izveštaj za konzilijum.....	66
10.2.5 Lista neželjenih dejstava AT lekova.....	66
LITERATURA	67
Obrasci	69

1 Uvod

Za pravilno lečenje obolelih od multirezistentne tuberkuloze (MDR-TB) neophodno je da se uspostavi kompletan mehanizam njihovog adekvatnog zbrinjavanja u bolničkim i vanbolničkim uslovima.

Radi bolje kontrole infekcije i organizacije direktno opservirane terapije, predviđeno je da se inicijalno, intenzivno lečenje sprovodi u bolničkim uslovima. Tokom hospitalizacije olakšana je i edukacija obolelih, što vodi boljem razumevanju i prihvatanju lečenja. U Srbiji, Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti obavezuje da se oboleli izoluju sve dok postoji opasnost od širenja infekcije. Uz pomoć sredstava iz donacije Globalnog fonda za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije, u mnogome su poboljšani uslovi za hospitalno lečenje pacijenata obolelih od multirezistentne tuberkuloze, a obezbeđeno je i kontinuirano snabdevanje neophodnim lekovima. Centralna ustanova za lečenje obolelih od multirezistentne tuberkuloze je Specijalna bolnica za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja“ u kojoj se sprovodi intenzivna faza lečenja. U ovoj bolnici se čuvaju svi lekovi za sve obolele iz cele Srbije. Izuzetak je lečenje psihijatrijskih bolesnika obolelih od multirezistentne tuberkuloze koje se sprovodi u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti „Dr Budislav Babić“ u Beloj Crkvi, i obolelih od AIDS-a koji se leče u Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije. Pored toga, u Klinici za plućne bolesti Kliničkog Centra Srbije, Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i u Klinici za plućne bolesti u Knez Selu, postoje namenski napravljeni kapaciteti za dijagnostiku i zbrinjavanje ozbiljnih komplikacija ove bolesti i komorbiditeta. Predviđeno je da se hirurško lečenje obavlja u Klinici za grudnu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije i Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

Pošto su u našoj zemlji u potpunosti obezbeđeni uslovi za hospitalno lečenje svih obolelih, potrebno je da se organizuje i lečenje u ambulantnim uslovima.

Lečenje MDR-TB u kućnim uslovima u ovom trenutku je prevashodno namenjeno bolesnicima koji su već završili intenzivno lečenje u bolnici. S obzirom na veliku disperziju ovih bolesnika širom Republike i neophodnost da im se najmanje 6 dana u nedelji daje strogo nadzirana terapija, što podrazumeva da bolesnici dođu po lekove ili da im se lekovi donose kući, sprovođenje lečenja predstavlja veliki izazov i često zahteva posebno prilagođavanje lokalnim uslovima zdravstvene službe. Neminovno je da se za ove potrebe

angažuju ne samo specijalističke pneumoftiziološke službe, već i druge službe domova zdravlja, organi lokalne uprave, aktivisti Crvenog krsta, organizovane strukture neprivilogovanih grupacija stanovništva, pripadnici verskih zajednica i slično.

Ovaj priručnik bi trebalo da olakša rad lekara na organizovanju i sprovođenju pravilnog lečenja multirezistentne tuberkuloze u ambulantnim uslovima, pre svega posle bolničkog lečenja. Kada se u potpunosti uspostavi željeni sistem, vanbolničko lečenje će sve više dobijati na značaju te će sve veći broj obolelih od multirezistentne tuberkuloze biti lečen na ovaj način. Brojne su prednosti skraćivanja dužine hospitalizacije obolelih od multirezistentne tuberkuloze i njihovog preusmeravanja na lečenje u ambulantnim uslovima. Preduge hospitalizacije često nisu ni praktične ni humane, a ni opravdane iz epidemioloških razloga, jer su bolesnici mesecima zarazni za okolinu pre nego što se dijagnostikuje prava priroda bolesti. Kraća hospitalizacija olakšava bolesnicima dugotrajnu terapiju, smanjuje se opasnost od nozokomijalnog zaražavanja novim tipom bacila, a postižu se i značajne materijalne uštede u sistemu zdravstvene zaštite.

2 Osnovni epidemiološki podaci

2.1 Svet

Svetska zdravstvena organizacija procenjuje da je u 2008. godini u svetu bilo oko 440 000 (od 390 000-510 000) slučajeva multirezistentne tuberkuloze (MDR-TB). Smatra se da se u proseku 3,6% svih incidentnih slučajeva tuberkuloze (TB) odnosilo na MDR-TB. Skoro 50% svih obolelih u svetu živi u dve zemlje: Indiji i Kini. Takođe se procenjuje da je u 2008.godini, 150 000 ljudi umrlo od MDR- TB.

U 2008.god., prijavljeno je 29 423 slučajeva MDR-TB u svetu (127 zemalja je prijavilo ove slučajeve) što predstavlja samo 7% procenjenog broja novoobolelih. Ovako nizak procenat je delom rezultat nepostojanja dobre mreže laboratorija, i shodno tome, malog broja urađenih testova osetljivosti na anti-tuberkulotike. U 27 zemalja sa najvećim brojem MDR-TB slučajeva, za samo 1% novih slučajeva i 3% prethodno lečenih, urađen je test osetljivosti.

Procenat MDR-TB u odnosu na sve prijavljene nove slučajeve TB, u zavisnosti od zemlje, varira u rasponu od 0% do 28,3%. Od 2000. godine do danas, nijedna zemlja van istočne Evrope i centralne Azije, nije imala više od 6% ovakvih slučajeva. Iako je u Kini i Indiji procenat rezistentnih slučajeva u odnosu na ukupan broj obolelih od TB manji nego u istočnoj Evropi i centralnoj Aziji, zbog veličine populacije ove dve zemlje imaju najveći broj procenjenih slučajeva godišnje – svaka po 100 000.

Rezistencija na lekove je bila značajno povezana sa prethodnim lečenjem. Kada se posmatraju ranije lečeni slučajevi, procenat varira od 0% do 61,6%.

Svi gore navedeni podaci se odnose na incidencu, a prevalenca multirezistentnih slučajeva širom sveta može biti i dva do tri puta veća nego broj novoobolelih, pošto bolesnici sa MDR-TB često žive po nekoliko godina bez simptoma, pre nego što podlegnu bolesti.

2.2 Srbija

U Srbiji je u 2008. godini, na osnovu podataka iz baze podataka o obolelima, laboratorijske baze podataka, izveštaja supervizija i iz direktnih kontakata sa pneumoftiziolozima u celoj Srbiji, određena prevalenca MDR-TB slučajeva čija je vrednost 45. Do pristizanja lekova druge linije u zemlju, u avgustu 2009. godine, ovaj broj je značajno redukovan. Jedan broj obolelih se izlečio ili završio lečenje lekovima koje su sami nabavili, određen broj slučajeva više nije bilo moguće bakteriološki dokazati, a jedan broj obolelih je umro.

Od 1. septembra 2009. godine do 1. jula 2010., 29 obolelih od MDR-TB je započelo lečenje, 2 obolela lica su odbila lečenje, a za 2 osobe se finalizira bakteriološko testiranje pre započinjanja lečenja.

3 Definicije bolesti i slučajeva

MDR-TB se definiše kao tuberkuloza izazvana sojem bakterije *Mycobacterium tuberculosis* koji je *in vitro* rezistentan na efekte izoniazida i rifampicina, sa ili bez rezistencije na bilo koji drugi lek.

3.1 Opšte definicije rezistencije

Definicija bolesnika rezistentnog na lekove određuje se jedino na osnovu laboratorijske *in vitro* potvrde rezistencije, na jedan ili više antituberkulotika prve linije.

Rezistencija na antituberkulotike se klasifikuje na osnovu sledeće četiri definicije:

- **Potvrđena monorezistencija.** Tuberkuloza kod bolesnika kod kojih je potvrđeno da je izolovani bacil *M. tuberculosis* rezistentan *in vitro* na jedan od antituberkulotika prve linije.
- **Potvrđena polirezistencija.** Tuberkuloza kod bolesnika kod kojih je izolovani bacil rezistentan *in vitro* na više od jednog antituberkulotika prve linije, osim kada postoji i udružena rezistencija na izoniazid i rifampicin.
- **Potvrđena MDR-TB.** Tuberkuloza kod bolesnika čiji su izolovani bacili rezistentni *in vitro* najmanje na izoniazid i rifampicin.
- **Potvrđena XDR-TB.** Tuberkuloza kod bolesnika čiji su izolovani bacili rezistentni *in vitro* na izoniazid i rifampicin, fluorohinolon i bar jedan injekcioni antituberkulotik druge linije.

3.2 Lokalizacija tuberkuloze rezistentne na lekove

U opštem smislu, nezavisno od lokalizacije, preporučeni režimi lečenja bilo kog oblika rezistentne tuberkuloze su slični. Definisanje lokalizacije je prvenstveno značajno zbog sistema registrovanja i izveštavanja.

- **Plućna tuberkuloza.** Tuberkuloza koja zahvata plućni parenhim. Tuberkulozna intratorakalna limfadenopatija (medijastinalna i/ili hilusna) ili tuberkulozni pleuralni izliv, bez promena na plućima na radiogramu, predstavljaju vanplućnu tuberkulozu. Bolesnik sa plućnom i vanplućnom TB treba da se klasifikuje kao slučaj plućne tuberkuloze.
- **Vanplućna tuberkuloza.** Tuberkuloza drugih organa izuzev pluća, npr. pleure, limfnih čvorova, abdomena, urogenitalnog trakta, kože, zglobova i kostiju, moždanih ovojnica. Definicija slučaja vanplućne tuberkuloze, kada je zahvaćeno nekoliko organa, zavisi od lokalizacije koju je zahvatio najteži oblik bolesti.

3.3 Definicija registracionih grupa

Po najnovijoj klasifikaciji SZO, ne postoje više kategorije lečenja I, II, III i IV. U Smernicama za lečenje tuberkuloze iz 2009. godine, opisuje se lečenje novoobolelih, prethodno lečenih i MDR-TB bolesnika. U cilju lakšeg praćenja daljeg teksta, a kako bi bili u skladu sa Stručno-metodološkim uputstvom za lečenje tuberkuloze u Republici Srbiji, koristićemo termin Kategorija IV koji se i odnosi na lečenje DR i MDR-TB bolesnika.

Pre započinjanja lečenja lekovima druge linije, važno je da se utvrdi da li je bolesnik prethodno lečen antituberkuloticima i, ukoliko jeste, da se notifikuje ishod lečenja. Takođe je važno da se zabeleži da li je taj bolesnik ikada prethodno bio lečen antituberkuloticima druge linije. Takve registracione grupe su bitne radi praćenja epidemije TB na regionalnom i nacionalnom nivou i pomažu u identifikaciji bolesnika kod kojih postoji rizik od neuspešnog lečenja lekovima druge linije .

Registracione grupe pobrojane u daljem tekstu izričito se odnose na prethodno lečenje i nemaju za cilj da objasne razlog(e) za nastanak rezistencije. Ove grupe su definisane na osnovu istorije lečenja u vreme kada je uzorak sputuma pokazao MDR-TB ili u slučajevima kada se posumnja na MDR-TB u vreme kada je bolesnik registrovan u Kategoriji IV.

- **Novooboleli u Kategoriji IV.** Bolesnici iz Kategorije IV, koji nikada pre nisu primali antituberkulotike ili koji su lečeni antituberkuloticima manje od jednog meseca. (Napomena: bolesnici kod kojih je rađen test rezistencije na početku režima lečenja za novoobolele i koji su, potom, prebačeni na režim lečenja u Kategoriji IV pošto su zbog rezistencije svrstani u ovu grupu, čak i ukoliko su bili lečeni lekovima prve linije duže od jednog meseca).

- **Bolesnici prethodno lečeni samo lekovima prve linije u Kategoriji IV.** Bolesnici iz Kategorije IV, koji su lečeni jedan mesec ili duže samo lekovima prve linije.
- **Bolesnici prethodno lečeni lekovima druge linije u Kategoriji IV.** Bolesnici iz Kategorije IV koji su bili lečeni mesec dana ili duže sa jednim ili više lekova druge linije, sa ili bez lekova prve linije.
- **Doseljeni.** Bolesnici iz Kategorije IV koji su prebačeni iz drugog registra za lečenje TB rezistentne na lekove, da bi nastavili lečenje režimom u Kategoriji IV. Ishodi njihovog lečenja treba da se dostave jedinici iz koje su prebačeni, kako bi ta jedinica mogla da izvesti o ishodima lečenja takvih bolesnika u kohorti u kojoj su prvobitno započeli lečenje MDR-TB.
- **Ostali.** Bolesnici iz Kategorije IV koji se ne uklapaju ni u jednu od napred navedenih definicija. Ova grupa obuhvata bolesnike iz Kategorije IV koji su bili lečeni izvan DOTS programa.

Bolesnike treba dalje klasifikovati u odnosu na ishod poslednjeg prethodnog lečenja: neuspešno, prekinuto ili recidiv. Ukoliko je test rezistencije urađen na početku lečenja antituberkuloticima prve linije, a bolesnik je kasnije zbog nastale rezistencije, prebačen na režim lečenja u Kategoriji IV (bez ispunjenih formalnih kriterijuma za neuspešno lečenje), on/ona treba da se svrsta kod analize ishoda lečenja, u Kategoriji novoobolelih ili prethodno lečenih u Kategoriju IV i registruje kao takav u Okružnom registru za tuberkulozu. Programi bi trebalo da kontinuirano prate broj bolesnika koji ne ispunjavaju tradicionalnu definiciju neuspešnog lečenja i koji su zbog rezistencije prebačeni na režim lečenja u Kategoriju IV.

3.4 Definicije ishoda lečenja u režimu lečenja za Kategoriji IV

Definicije o ishodima lečenja za Kategoriju IV se međusobno isključuju i oslanjaju na rezultate laboratorijskog praćenja direktne mikroskopije i kulture. Ishodi su tako planirani da budu usklađeni sa šest DOTS ishoda lečenja tuberkuloze osetljive na lekove.

- **Izlečen.** Bolesnik iz Kategorije IV koji je završio lečenje u skladu sa programskim protokolom i koji ima najmanje 5 uzastopnih negativnih kultura iz uzoraka uzetih u razmaku od najmanje 30 dana, u poslednjih 12 meseci lečenja. Ukoliko je u tom vremenskom periodu samo jedan

nalaz kulture pozitivan,¹ a nema pratećeg kliničkog dokaza o pogoršanju stanja, bolesnik se ipak smatra izlečenim pod uslovom da nakon ovog pozitivnog nalaza kulture, slede, minimum još 3 uzastopne negativne kulture, uzimane u razmaku od najmanje 30 dana.

- **Lečenje završeno.** Bolesnik iz Kategorije IV koji je završio lečenje u skladu sa programskim protokolom, a ne ispunjava kriterijume da bude definisan kao izlečen zbog nedostatka bakterioloških rezultata (tj. manje od pet nalaza kultura urađenih u poslednjih 12 meseci lečenja).
- **Umro.** Bolesnik iz Kategorije IV koji je umro, iz bilo kog razloga, u toku lečenja MDR-TB.
- **Neuspešno lečenje.** Lečenje se smatra neuspešnim ukoliko dva ili više od pet nalaza kulture u poslednjih 12 meseci terapije budu pozitivni, ili ukoliko je bilo koja od tri poslednje kulture pozitivna. (Lečenje će se takođe smatrati neuspešnim ukoliko lekar donese odluku da okonča lečenje ranije zbog slabog odgovora ili neželjenih efekata. Ovi razlozi mogu da se navedu posebno, u svrhu izrade dalje analize).
- **Prekinuto lečenje.** Bolesnik iz Kategorije IV koji je iz bilo kog razloga prekinuo lečenje, u trajanju od dva ili više uzastopnih meseci.
- **Odseljen.** Bolesnik iz Kategorije IV koji je premešten u drugu jedinicu za registraciju i izveštavanje i čiji je ishod lečenja nepoznat.

3.5 Analiza kohorte

Kohorta lečena u Kategoriji IV definiše se kao grupa bolesnika koji počinju terapiju u Kategoriji IV tokom određenog vremenskog perioda. Kohorta lečenih u Kategoriji IV sastoji se od podgrupe bolesnika registrovanih u Registru Kategorije IV, tj. bolesnika koji su zaista počeli lečenje u Kategoriji IV u naznačenom vremenskom periodu. Potrebno je zabeležiti tri datuma da bi se omogućila adekvatna analiza svih bolesnika koji ispunjavaju kriterijume za dijagnostikovanje u Kategoriji IV (ovi datumi se beleže u Obrascima 01 i 02).

1. Datum inicijalne registracije slučaja TB (najčešće se dobija iz Okružnog registra za tuberkulozu).

¹ Pozitivna kultura zahteva > 10 kolonija u čvrstom medijumu; potrebno je da se dobiju dve uzastopne pozitivne kulture ukoliko se otkrije < 10 kolonija u prvoj kulturi; ukoliko i druga kultura takođe sadrži < 10 kolonija, kulturu treba interpretirati pozitivnom.

2. Datum registracije u Kategoriji IV.

3. Datum početka lečenja u Kategoriji IV.

Analiza kohorte lečenja fokusira se na ishode lečenja među bolesnicima koji su stvarno počeli lečenje u Kategoriji IV. **Analiza kohorte registracije** fokusira se na broj identifikovanih bolesnika, kao i na broj koji je određen za lečenje.

Preporučeni vremenski okvir za analizu lečenja kohorte iz Kategorije IV odslikava dugo trajanje režima lečenja u Kategoriji IV. Potrebno je da se analize kohorte izvode nakon 24 meseca, odnosno ponove u 36. mesecu nakon što je i poslednji bolesnik otpočeo sa terapijom. Ova analiza se radi u 24. mesecu lečenja zbog toga što je većina bolesnika završila lečenje, čime je omogućena preliminarna procena stope izlečenja. Pošto izvestan broj bolesnika može da se leči duže od 24 meseca, analiza kohorte se ponavlja u 36. mesecu lečenja, nakon što je i poslednji bolesnik otpočeo lečenje. Procena u 36. mesecu se smatra konačnim rezultatom analize lečenja kohorte.

Kod svih bolesnika je potrebno da se ubeleži prvi ishod radi registrovanja i izveštavanja. U nekim programima je predviđeno da se beleže naredni ishodi među bolesnicima koji se sistematski prate (npr. bolesnik koji je prekinuo prvo lečenje u Kategoriji IV, a potom je ponovo registrovan nakon 14 meseci i izlečen u drugoj terapiji Kategorije IV. Kod ovog bolesnika konačan ishod je „prekinuto lečenje” u kohorti u kojoj je on prvobitno bio registrovan, a „izlečen” u drugoj kohorti). Bolesnici koji ostaju na terapiji na kraju perioda određenog za analizu kohorte, moraju da se identifikuju kao „lečenje u toku”.

U svakoj kohorti potrebno je da se u međuvremenu vrši procena na šest meseci od početka lečenja, da bi se pratio napredak programa.

4 Dijagnostika MDR-TB

4.1 Opšte napomene o dijagnostici MDR-TB

Kao i kod nerezistentne tuberkuloze, veoma je važno što pre otkriti rezistentnu tuberkulozu i adekvatno je lečiti kako bi se prevenirala rezistencija i na druge antituberkulotike, te umanjila invalidizacija i umiranje bolesnika. To je i najbolja protivepidemijska mera.

Rezistentna tuberkuloza se uglavnom nalazi kod bolesnika koji su prethodno lečeni od ove bolesti, često i po nekoliko puta. Obično se radi o osobama kod kojih postoje doprinosni činioci za loš rezultat primarne terapije kao što su alkoholizam i psihijatrijske bolesti, ali je moguće da do rezistentne tuberkuloze dođe i kod onih kod kojih nema ovakvih stanja.

Klinička slika rezistentne tuberkuloze se u osnovi ne razlikuje od uobičajene za ovu bolest i na nju najčešće ukaže laboratorijski nalaz pregleda rutinski uzetog sputuma, ređe nekog drugog materijala. Na rezistentnu tuberkulozu se najčešće posumnja kada je neadekvatan odgovor na primenjenju terapiju. Perzistiranje pozitivnosti ili pojava pozitivnosti posle primarne konverzije bakteriološkog nalaza, ponekad i malog broja bacila u kulturi, ukazuju na moguću rezistenciju na lekove. U dijagnostici rezistentne tuberkuloze sprovode se uobičajeni dijagnostički postupci: pažljivo uzimanje anamneze, rendgenski i laboratorijski pregledi krvi i urina, oftalmološki i audiometrijski pregledi. Korišćenje lekova druge linije, koji često ispoljavaju neželjene efekte, nameće da se pojedini od ovih pregleda češće ponavljaju u zavisnosti od primenjenog režima lečenja. Takođe, u zavisnosti od datih lekova može biti potrebno da se konsultuje psihijatar ili specijalista neke druge grane medicine.

Dijagnoza rezistentne tuberkuloze se postavlja na osnovu ispitivanja osetljivosti bacila na lekove. Svaki novootkriveni bolesnik koji ima pozitivne nalaze kulture mora da ima i ispitivanje rezistencije na antituberkulotske lekove prve linije. Testiraju se svi primoizolati, a ispitivanje se ponavlja i onda kada tok bolesti ukaže na moguću pojavu rezistencije. Pre započinjanja terapije bitno je da se radi o skorašnjim nalazima ispitivanja rezistencije. Kod bolesnika kod kojih je pre više meseci ili godina dijagnostikovana rezistencija, ispitivanje se mora ponoviti pre započinjanja lečenja u cilju verifikacija

perzistiranja rezistencije i provere na koje je sve lekove bacil neosetljiv u trenutku započinjanja režima lečenja.

Kod dece ili drugih bolesnika koji ne mogu da daju ispljuvak, a postoji veoma opravdana sumnja da se radi o rezistentnoj tuberkulozi zbog bliskog kontakta sa izvorom zaraze, lečenje treba sprovoditi kao da je potvrđena rezistencija na lekove. Ovo se posebno odnosi i na obolele od AIDS-a, kod kojih često ne postoji bakteriološka potvrda bolesti.

U zemljama skromnijih ekonomskih mogućnosti, dozvoljeno je da se ispitivanje obavlja samo kod osoba koje su pod povećanim rizikom od razvoja tuberkuloze rezistentne na antituberkulotske lekove ili tok bolesti ukazuje na moguć razvoj rezistencije. Posebna pažnja se obraća na bolesnike koji su:

- inicijalno neuspešno lečeni,
- sa recidivom ili hroničnom bolešću,
- kontaktirali sa MDR-TB pacijentima ili dolaze iz područja sa velikom incidencom tuberkuloze rezistentne na lekove,
- u uslovima grupnog smeštaja gde postoji povećana opasnost od MDR-TB (zatvori, starački domovi itd.),
- sa komorbiditetima koji vode lošoj saradnji, malapsorpciji ili imunodeficijentnosti.

Na pojavu XDR-TB treba posebno misliti kod osoba koje su lečene od MDR-TB i onih koje su bile u kontaktu sa ovim oblikom tuberkulozne bolesti.

U zemljama gde za to postoje adekvatni uslovi ispituje se osetljivost bacila na lekove kod svih bolesnika.

Ozbiljnost problema potencira potrebu da se koriste testovi za brzu dijagnostiku. Najvažnije je brzo odrediti osetljivost bacila na rifampicin. Rezistencija na rifampicina najčešće ukazuje na MDR-TB.

Ispitivanje osetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotike prve linije treba raditi od prvih izolata pre započinjanja lečenja kod svih novoobolelih i ranije lečenih bolesnika. Ako bolesnik posle 3 meseca lečenja i dalje ima pozitivne kulture treba ponoviti ispitivanje osetljivosti tih kultura. Ako je izolat rezistentan na antituberkulotike prve linije ne izdaju se rezultati dok se ne potvrdi identifikacija *M. tuberculosis*. U suprotnom, izolacija oportunističkih mikobakterija koje su rezistentne na antituberkulotike prve linije može biti pogrešno protumačena kao slučaj tuberkuloze rezistentne na lekove. Ako je izolat multirezistentan, ispituje se osetljivost na antituberkulotike druge linije: Amikacin, Kanamycin, Capreomycin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Ethionamide, Prothionamide, Cycloserine, PAS i Linezolid. Ispitivanje osetljivosti bacila tuberkuloze radi se primenom metoda propo-

cije na Löwenstein-Jensenovoj podlozi (rezultat za 28 do 42 dana), na tečnim podlogama BACTEC MGIT 960 sistema (rezultat za 10 dana) ili primenom molekularnih metoda (rezultat za 1- 2 dana).

4.2 Praktične napomene o dijagnostici MDR-TB u Republici Srbiji

U Republici Srbiji obavezno je ispitivanje rezistencije kod svih novootkrivenih bolesnika. Naravno, i ovde se posebna pažnja obraća na bolesnike koji su pod povećanim rizikom od oboljevanja. Ispitivanje osetljivost bacila treba ponoviti uvek kada klinički tok bolesti ukaže na mogući razvoj rezistencije.

Uzima se uobičajeni uzorak sputuma, tj. 3 uzorka pri primarnom dijagnostikovanju i po 2 uzorka sputuma ili drugog materijala, pri kontrolnim pregledu.

Uputstva za bakteriološku dijagnostiku MDR-TB u Srbiji

Uzorci sputuma se sakupljaju u zdravstvenoj ustanovi i istog dana se šalju u mikrobiološku laboratoriju za dijagnostiku TB. Ukoliko se ne mogu odmah transportovati, moraju se čuvati u frižideru. Detaljno uputstvo za uzimanje i transport sputuma nalazi se u „Stručno-metodološkom uputstvu za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji“ i u „Vodiču za mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze“. Od uzimanja do prijema materijala u laboratoriju ne sme proteći više od 3 dana. Uzorci se transportuju do laboratorije sanitetskim vozilom, najmanje dva puta nedeljno. Uz svaki uzorak dostavlja se uput za laboratoriju. Mikroskopija i kultivisanje rade se u okružnim TB laboratorijama. Pozitivne kulture se šalju na identifikaciju i test rezistencije u: 1. Nacionalnu referentnu laboratoriju (NRL) za tuberkulozu, Klinika za plućne bolesti, Klinički centar Srbije - za uzorke iz Beograda i centralne Srbije; 2. Gradski zavod za plućne bolesti i tuberkulozu - za uzorke iz Beograda; 3. Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica – za uzorke iz Vojvodine; i 4. Kliniku za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Niš – za uzorke iz južne Srbije.

Identifikacija kulture zasniva se na morfološkim, kulturelnim i biohemijskim osobinama mikobakterija. Ispitivanje osetljivosti bacila tuberkuloze na izoniazid, rifampicin, etambutol i streptomycin radi se primenom metoda proporcije na Löwenstein-Jensenov podlozi. U NRL Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, za identifikaciju mikobakterija i za brzu detekciju MDR upotrebljavaju se molekularni testovi

(GenoType®, Hain Lifescience). Molekularni test za detekciju rezistencije na rifampicin i izonijazid koristi se za kulture, kao i za uzorke sputuma koji su mikroskopski pozitivni. Rezultat molekularnog testa se izdaje za 1-2 dana.

MDR izolati iz regionalnih TB laboratorija se potvrđuju u NRL primenom klasičnih i molekularnih tehnika. U NRL se sakupljaju svi MDR sojevi i transportuju u Supranacionalnu referentnu laboratoriju za mikobakterije (SRL) u Borstel, u Nemačkoj, gde se vrši ispitivanje osetljivosti na antituberkulotike druge linije.

Interna i eksterna kontrola kvaliteta testa rezistencije sprovodi se u skladu sa nacionalnim vodičem za bakteriološku dijagnostiku TB. SRL vrši redovnu spoljašnju kontrolu kvaliteta testa rezistencije na prvu liniju antituberkultika u NRL. NRL obavlja spoljašnju kontrolu testa rezistencije u ostale 3 regionalne laboratorije u Beogradu, Sremskoj Kamenici i Nišu.

5 Lekovi za lečenje multirezistentne tuberkuloze

5.1 Osnovni lekovi za lečenje rezistentne tuberkuloze

Antituberkulotski lekovi dele se u pet grupa (Tabela 5.1). Prva grupa i streptomycin pripadaju lekovima prve linije, dok se ostali označavaju kao lekovi druge linije ili rezervni lekovi i koriste se u lečenju rezistentnih oblika tuberkuloze.

Grupa	Oznaka grupe	Lekovi
1	Oralni prve linije	Isoniazid (H); Rifampicin (R); Ethambutol (E); Pyrazinamide (Z); Rifabutin (Rfb)*
2	Injekcioni antituberkulotici	Streptomycin (S); Kanamycin (Km); Amikacin (Am); Capreomycin (Cm); Viomycin (Vi)
3	Fluorohinoloni	Ofloxacin (Ofx); Levofloxacin (Lfx); Moxifloxacin (Mfx); Gatifloxacin (Gfx)
4	Oralni druge linije	Ethionamide (Eto); Protionamide (Pto); Cycloserine (Cs); Terizidone (Trd); <i>P</i> -aminosalicylic acid (PAS);
5	Nepreporučeni za rutinsku primenu od strane SZO	Clofazimine (Cfz); Amoxicillin/Clavulanate (Amx/Clv); Clarithromycin (Clr); Linezolid (Lzd) Clofazimine (Cfz); Imipenem/cilastin (Ipm/Cln); Thioacetazone (Th); Isoniazid u velikoj dozi (16-20 mg/kg/dan)

Tabela 5.1 Grupe antituberkulotskih lekova.

*Rifabutin nije na listi esencijalnih lekova SZO, ali se koristi kod osoba koje se leče inhibitorima proteaza.

Od lekova prve grupe za lečenje MDR-TB mogu da se koriste etambutol i pirazinamid ako je dokazana osetljivost bacila na njih, ali je i tada potrebna opreznost ako su već korišćeni u prethodno neuspešnom lečenju. Etambutol je dobar za preveniranje rezistencije na ostale lekove. Pirazinamid je efikasan u kiseljoj sredini koja često vlada u inflamiranim plućima bolesnika. Rifabutin često ispoljava visoku unakrsnu rezistenciju sa rifampicinom i ne zame-

njuje ga. Osnovna mu je primena kod obolelih od AIDSa koji su na inhibitornu proteazu.

Kanamycin i amikacin se obično sugerišu kao osnovni injektibilni lekovi, dok se kapreomicin savetuje kada postoji česta rezistencija na aminoglikozide. Viomicin ispoljava veliku unakrsnu rezistenciju sa kapreomicinom i stoga se retko koristi.

Od hinolonskih preparata najpotentniji su podjednako efikasni moksifloksacin i gatifloksacin. Gatifloksacin daje česte neželjene efekte (hipo- i hiperglikemija, diabetes mellitus), dok se za moksifloksacin tek treba dokazati bezbednost tokom dugotrajne primene, tako da je lek izbora levofloksacin, efikasniji od ofloksacina. Cipfloksacin se više ne koristi za lečenje tuberkuloze.

Među oralnim lekovima druge linije najviše se koriste etionamid i prothionamid, koji su relativno jeftini. Mogu da ispolje ukrštenu rezistenciju sa izoniazidom. Ako je potrebna primena i drugog leka iz ove grupe savetuje se dodavanje cikloserina, pošto kombinacija Eto/Pro sa PAS-om često izaziva gastrointestinalne neželjene efekte i hipotireodizam. PAS se obično dodaje tek kada su neophodna tri leka iz ove grupe. Osnovni razlog je cena leka, tako da se tamo gde to ne predstavlja problem može dati kao prvi lek iz ove grupe. Terizidon sadrži dva molekula cikloserina i smatra se da je podjednako efikasan lek, ali ga SZO još ne preporučuje.

SZO ne preporučuje ni rutinsku primenu lekova pete grupe zbog njihove nejasne efikasnosti. Većina je i skupa. Koriste se kada se pomoću lekova iz prve 4 grupe ne može sačiniti adekvatan režim lečenja. U tim situacijama smernice preporučuju da se uvode najmanje dva od lekova 5. grupe zbog nesigurnog dejstva.

Medju lekovima 5. grupe našao se i bivši pripadnik osnovnih antituberkulotika, Tioacetozon. Radi se o nejakom bakteriostatiku koji ispoljava unakrsnu rezistenciju sa H, Eto i PAS-om i nejasno je koliko deluje u slučaju tuberkuloze rezistentne na lekove. Ne daje se kod HIV pozitivnih bolesnika, zbog rizika od Steven-Johnsonovog sindroma i letalnog ishoda.

5.1.1 Doziranje lekova

Lekovi se daju najmanje 6 dana u nedelji. Izostavljanje terapije jednog dana u nedelji se smatra kao da je lek dat svakodnevno i ne mora posebno da se naglašava. Obavezno je direktno nadziranje terapije sve vreme lečenja, što mora biti ubeleženo u karton lečenja.

U principu se lekovi daju jednom dnevno. Pirazinamid, etambutol i hinoloni su efikasniji kada se daju jednom dnevno, dok se ostali mogu takođe dati

jednom dnevno, ako to olakšava nadzirano uzimanje lekova. Eto, Cs i PAS se kada je to izvodljivo daju dva ili tri puta dnevno radi lakšeg podnošenja. Eto/ Pto i PAS valja postupno uvoditi tokom dve nedelje radi lakšeg prihvatanja od strane bolesnika. Lekovi se doziraju prema telesnoj masi (tabela 5.2)

Lek	Grupa prema telesnoj masi			
	< 33 kg	33-50 kg	51 -70 kg	> 70kg
Isoniazid (H)	4-6 mg/kg	200-300*	300	300
Ethambutol (E)	25 mg/kg	800-1200	1200- 1600	1600 -2000
Pyrazinamide (Z)	30-40 mg/kg	1000-1750	1750- 2000	2000 -2500
Injektabilni (S, Km, Am, Cm)	15-20 mg/kg	500-750	1000	1000
Ofloxacin (Ofx)	15-20 mg/kg	800	800	800-1000
Levofloxacin (Lfx)	7.5-10 mg/kg	750	750	750-1000
Moxifloxacin (Mfx)	7.5-10 mg/kg	400	400	400
Ethionamide (Eto) i Protionamide (Pto)	15-20 mg/kg	500	750	750-1000
Cycloserine (Cs)	15-20 mg/kg	500	750	750-1000
Terizidone (Trd)	15-20 mg/kg	600	600	900
P-aminosalicilna kiselina (PAS)	150 mg/kg	8	8	8-12
Clofazimine (Cfz)	100-300			
Linezolid (Lzd)	Dva puta dnevno po 600 kod odraslih			
Amoxicillin/ Clavulanate (Amx/Clv)	Dva puta dnevno po 875/125 i 3 puta po 500/125 kod odraslih			
Thioacetazone (Thz)	Intravenski 500-1000 na 6 sati kod odraslih			
Imipenem/cilastatin.	Dva puta dnevno po 500 kod odraslih			

Tabela 5.2 Doziranje antituberkulotskih lekova pri svakodnevnom davanju (ili 6 dana u nedelji). Doze su u miligramima

* Istovremeno i maksimalna doza leka. Doze lekova se u insuficijenciji bubrega prilagođavaju prema vrednostima klirensa kreatinina.

5.1.2 Režimi lečenja

Svi oblici plućne i vanplućne tuberkuloze u principu se leče na isti način. Režimi lečenja se formiraju na osnovu podataka o rezistenciji, prethodnom korišćenju lekova i raspoloživim lekovima. Stratešku odluku o principima lečenja donosi vrhovno telo koje se stara o borbi protiv tuberkuloze, dok Konzilijum specijalista donosi odluku o režimu lečenja određenog bolesnika.

Postoje tri vrste režima: Standardizovani, Empirijski i Individualni. Kod standardizovanog režima svim bolesnicima se daje istovetna terapija na osnovu podataka o rezistenciji u definisanoj populaciji bolesnika sa područja odakle dolaze bolesnici. Empirijski režim se formira na osnovu rezistencije u definisanoj populaciji bolesnika, s tim što se u obzir uzima i prethodna terapija bolesnika. Najbolji je individualni režim gde se terapija planira na osnovu podataka o rezistenciji kod tog bolesnika, uzimajući u obzir i prethodnu terapiju bolesnika i druge značajne medicinske podatke. U praksi se često dešava da se započne lečenje empirijskim režimom koji se, po pristizanju nalaza rezistencije, prilagođava određenom bolesniku.

U režimima se koriste najmanje 4 efikasna leka, ako:

- testovi ukazuju na efikasnost leka,
- nema podataka o neuspehu leka,
- nema podataka o mogućem kontaktu sa bacilom rezistentnim na taj lek,
- rezistencija je retka kod sličnih bolesnika,
- lek nije često korišćen u toj regiji.

Više od 4 leka se primenjuje kada je:

- rezistencija nepoznata,
- diskutabilna efikasnost jednog ili više lekova,
- kod ekstenzivne, bilateralne plućne TB.

Isključuju se potencijalno opasni lekovi. Najčešći razlozi su alergija ili intolerancija na određene lekove ili je preveliki rizik od bubrežne insuficijencije, hepatitisa, gluvoće, depresije i/ili psihoze.

Lečenje se deli u dve faze: prvu i drugu ili intenzivnu i produžnu. Intenzivnu fazu lečenja odlikuje to što se tokom nje primenjuju injektabilni lekovi koji se u principu ne daju u produžnoj fazi lečenja. Parenteralna terapija je ponekad neophodna i u produžnoj fazi lečenja. Tada se najčešće daje kapreomicin 2 ili 3 puta nedeljno. Lečenje traje najmanje 18 meseci po postizanju konverzije kulture bacila. Injektabilni lek se u inicijalnoj fazi daje najmanje 6 meseci, kao i najmanje 4 meseca po bakteriološkoj konverziji. Za procenu kada treba obustaviti parenteralni lek koriste se i podaci o opštem stanju bolesnika i rendgenološki nalaz, odnosno drugi relevantni nalazi kod vanplućne tuberkuloze.

I kod rezistentne tuberkuloze se koristi standardno označavanje režima pomoću slovnih (skraćenih) oznaka lekova. Lekovi se navode prema potentnosti, odnosno prema redosledu grupa iz koje dolaze, počevši od prve ka petoj grupi. Zagrada oko oznake leka označava da se radi o alternativnom leku. Broj ispred oznake lekova ukazuje na dužinu faze, a broj u subskriptu ukazuje na broj dana koliko se lek koristi tokom jedne nedelje. Valja napomenuti da inter-

mitentna terapija samo izuzetno dolazi u obzir tokom lečenja rezistentne tuberkuloze. Kosa crta razdvaja faze terapije. Ponekad se navode samo lekovi koji su ordinirani u inicijalnoj terapiji uz pretpostavku da će se režim korigovati na uobičajeni način. Primer kodiranja režima na prvi način je: 6Z-Km(Cm)-Ofx-Eto-Cs/12Z-Ofx-Eto-Cs, a na drugi Z-Km(Cm)-Ofx-Eto-Cs.

5.2 Dodatni lekovi

Vitamin B6 se daje svim bolesnicima na cikloserinu ili terizidonu. Drugi vitamini, posebno vitamin A, se ordiniraju kada postoji opasnost od malnutricije. Kada je potrebno dodati minerale (cink, gvožđe, kalcijum, magnezijum) moraju se dozirati odvojeno od hinolona da im ne bi omeli resorpciju.

Korišćenje kortikosteroida ne povećava mortalitet i može biti korisno kod teške respiratorne insuficijencije, oboljenja centralnog nervnog sistema i perikarda. Obično se koristi prednizon u početnoj dozi od 1 mg/kg koja se potom smanjuje za 10 mg na nedelju dana, ako je potrebna dugotrajna primena.

5.3 Nabavljanje, čuvanje i izdavanje lekova u Republici Srbiji

Neophodno je da svi lekovi za lečenje svih oblika tuberkuloze budu dostupni i besplatni za bolesnike u Republici Srbiji. Na taj način je ustanovljen princip da se lečenje tuberkuloze može sprovesti samo ako su obezbeđeni lekovi za sve vreme lečenja.

Svi lekovi se nalaze na listi Fonda za zdravstveno osiguranja Republike Srbije. Rifampicin je na A listi, dok se ostali pošto nisu registrovani u Republici Srbiji nalaze na D listi.

Lekovi se nabavljaju centralizovano. Troškove snosi Republički fond za zdravstveno osiguranje sa izuzetkom perioda u kome se lekovi nabavljaju sredstvima projekta Ministarstva zdravlja Republike Srbije, radi uspostavljanja savremenog sistema borbe protiv tuberkuloze u državi. Projekat se zove „Jačanje i povećanje dostupnosti dijagnostike i lečenja tuberkuloze i multirezistentne tuberkuloze sa posebnm naglaskom na najosetljivije populacije“.

Lekovi druge linije se po uvozu skladište u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja“, gde se i leči većina hospitalizovanih bolesnika i gde su napravljani adekvatni uslovi za njihovo bezbedno čuvanje.

Za primenu u drugim uslovima, lekovi se preuzimaju sa „Ozrena“ na osnovu odluke konzilijuma o lečenju pojedinih bolesnika. Tri nedelje pre ot-

pusta sa bolničkog lečenja ambulantna ustanova potpisuje ugovor o preuzimanju potrebnih antituberkulotika druge linije sa specijalnom bolnicom na Ozrenu. Prvi transfer lekova se obavlja 5-7 dana pre otpusta sa bolničkog lečenja na osnovu ugovora koji je ambulantna ustanova potpisala sa Specijalnom bolnicom za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja“. Sledeće količine lekova se preuzimaju tromesečno. Pri preuzimanju dodatnih količina lekova dostavlja se detaljan izveštaj o potrošenim lekovima. Kopije izveštaja dostavljaju se Jedinici za rukovodjenje pomenutim projektom Ministarstva zdravlja.

Specijalna bolnica za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja“ takodje tromesečno dostavlja izveštaj o potrošenim lekovima i trenutnim zalihama lekova Projektnom timu.

Kada nabavku lekova u celini preuzme Republički zavod za zdravstveno osiguranje, izveštavanje o potrošnji lekova obavljaće se kao i za druge lekove sa „D” liste.

Sve vreme, pored praćenja efekta terapije, treba voditi računa da lekovi budu adekvatno čuvani. PAS se čuva u frižideru, a za ostale lekove je dovoljno da budu na hladnom, mračnom mestu. Većina antituberkulotika ima kratak rok upotrebljivosti tako da treba voditi računa da se ne daju lekovi kojima je istekao rok trajanja.

Lekovi namenjeni za lečenje jednog bolesnika a koji nisu za njega potrošeni, mogu da se, na osnovu odluke konzilijuma i po izveštavanju lekara sa „Ozrena“, preraspodele za lečenje drugog bolesnika u istoj ustanovi ili sa iste teritorije.

Nepotrošeni lekovi se po završetku lečenja vraćaju na „Ozren“. Lekovi kojima je istekao rok ne moraju da se vraćaju, već mogu da se unište kao i svi drugi lekovi, uz obavezu da se o tačnim količinama tih lekova pismeno izveste lekari za zbrinjavanje MDR-TB u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja“, kao i članovi Projektnog tima Ministarstva zdravlja.

Izveštavanje o neželjenim dejstvima lekova dostavlja se Republičkoj agenciji za lekove i medicinska sredstva kao što se to radi i za sve druge lekove. Kopiju izveštaja treba dostaviti Republičkoj komisiji za tuberkulozu, odnosno Projektnom timu dok traje projekat.

6 Organizacija nadziranog lečenja

6.1 Sprovođenje terapije

Lečenje multirezistentne tuberkuloze provodi se pod kontrolom konzilijuma koji formira Republička komisija za tuberkulozu. Primenuju se principi SZO². Konzilijum je zadužen da propisuje režime i prati njihovo sprovođenje.

Konzilijum propisuje režime lečenja na osnovu podataka o prethodnoj terapiji bolesnika, lekovima koji se koriste u zemlji i rezistenciji na lekove prve i eventualno druge linije. Režimi treba da sadrže najmanje 4 efikasna leka. Više od 4 leka se koriste kada se sumnja u efikasnost nekog ili više primenjenih lekova, ili se radi o bilateralnim plućnim promenama. Terapija može da se započne individualizovanim empirijskim režimom kod svih bolesnika, ali je poželjno što ranije individualizovati režim.

Konzilijum zaseda najmanje jednom u tri meseca, a po potrebi i češće u prostorijama Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu KC Srbije (za Beograd i Centralnu Srbiju), Instituta za plućne bolesti Vojvodine (za Vojvodinu) i Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu Knez Selo (za Južnu Srbiju) sa početkom u 11:00 časova. svakog prvog utorka u mesecu ili prema dogovoru sa ordinirajućim lekarima. Konzilijum može da se održi i na drugom mestu (Specijalna bolnica za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja, Specijalna bolnica „Dr Budislav Babić“ Bela Crkva, Gradski zavod za plućne bolesti i tuberkulozu u Beogradu i dr. ustanove), već prema dogovoru članova konzilijuma i ordinirajućih lekara. Odluke konzilijuma su punovažne, ukoliko su prisutna najmanje tri člana konzilijuma.

Konzilijum može da modifikuje propisani režim:

- kada se promeni rezistencija na lekove,
- kada dođe do značajnog kliničkog pogoršanja,
- kada ispoljene neželjene efekte nije moguće suzbiti odgovarajućim medikamentima.

Ordinirajući lekar ne može da modifikuje režim, a može da:

- prilagodi način i vreme uzimanja leka,
- primeni lekove za zbrinjavanje neželjenih efekata,
- privremeno smanji dozu lekova.

² SZO. Smernice za programsko lečenje tuberkuloze rezistentne na lekove. Prevod na srpski. WHO/HTM/TB/2006.361

Cela inicijalna faza lečenja se obavlja u bolničkim uslovima. Kod nepovoljnog toka bolesti ili nesigurnosti da će se nastavak lečenja bolesnika odvijati strogo kontrolisano, bolničko lečenje se produžava. Bolničko lečenje se sprovodi u specijalnoj bolnici na Ozrenu, a započinje, u slučaju potrebe, u Klinici za plućne bolesti Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i Klinici za plućne bolesti Knez Selo u Nišu. HIV pozitivni bolesnici leče se u Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog Centra Srbije, a psihijatrijski bolesnici u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti „Dr Budislav Babić“ u Beloj Crkvi. Zatvorenici, koji ne mogu da budu pušteni na slobodu, leče se u zatvorskoj bolnici. Ako je na osnovu mišljenja konzilijuma potrebno hirurško lečenje, operacije se obavljaju u Klinici za grudnu hirurgiju u Beogradu i u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici.

Po pravilu, po postizanju konverzije sputuma i završetku injekcione faze lečenja, znači nakon najmanje 6 meseci, pacijenti se upućuju na dalje ambulantno lečenje koje se sprovodi pod kontrolom nadležnog pneumoftiziologa na nivou opštine, uz obavezno izveštavanje okružnog dispanzera. U Specijalnoj bolnici za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja“ održavaju se redovne edukacije za lekare i sestre iz pulmoloških službi u kojima se leče oboleli od multirezistentne tuberkuloze u ambulantnoj, nezaraznoj fazi lečenja.

Ceo tok lečenja multirezistentne tuberkuloze mora biti strogo nadziran. Lekovi se daju bolesniku 6 dana u nedelji (pauza je nedeljom) i osoba koja sprovodi lečenje mora da proveri da je bolesnik progutao lekove. Pri ambulantnom lečenju, ili bolesnik svakodnevno dolazi u ambulantu, ili se obezbeđuje svakodnevna poseta nadležnog medicinskog radnika bolesniku. Lekovi se daju jednom dnevno.

Lečenje treba da traje najmanje 18 meseci po konverziji sputuma, s tim da se terapija produžava na 24 meseca kod hroničnih oblika s ekstenzivnim plućnim promenama. Injektabilni lek se primenjuje najmanje 6 meseci ili bar 4 meseca po konverziji sputuma.

U produžnoj, ambulantnoj fazi lečenja, lekarske kontrole se sprovode najmanje jednom mesečno. Osoba koja nadzire terapiju svakodnevno opservira bolesnika i u produžnoj fazi bolesti. Laboratorijske kontrole krvi i urina, kao i pregled sputuma i audiometrija, rutinski se rade svakog meseca, dok se kontrolni rendgenski snimak pluća radi na tri meseca. Navedeni i drugi pregledi, uključujući i konsultativne preglede drugih specijalista, rade se i češće ako je to medicinski opravdano. Ordinirajući lekar svakog meseca obaveštava konzilijum o najbitnijim podacima vezanim za tok bolesti. Najmanje jednom u tri meseca on konzilijumu podnosi potpuni izveštaj o toku

lečenja. Potpuni izveštaj se podnosi i češće, ako dođe do promena koje zahtevaju odluke konzilijuma radi nastavka lečenja.

Shematski prikaz kontrole lečenja MDR-TB u ambulantnim uslovima dat je u Shemi 1.

6.2 Organizacija DOT u kućnim uslovima

6.2.1 Specifičnosti MDR-TB

Lečenje MDR-TB ima svoje specifičnosti. Ono je otežano zbog produženih režima lečenja, upotrebe većeg broja lekova ili težih neželjenih dejstava lekova druge linije. Kod ovih bolesnika je češća nesaradnja u lečenju, a ona se često javlja još tokom prethodnog lečenja i predstavlja značajnu komponentu razvoja rezistencije. Zbog ove nesaradnje može da nastupi stvaranje panrezistentnih sojeva bez mogućnosti izlečenja. Lečenje MDR-TB je poslednja terapijska opcija za većinu bolesnika. Neuspešna terapija ovih bolesnika nije samo njihov lični i porodični, već i značajan društveni problem.

Da bi lečenje obolelih sa MDR-TB bilo uspešno, mora se dosledno sprovesti **Direktno Opservirana Terapija (DOT)**. Dosledno sproveden DOT podrazumeva visok procenat saradnje, uz sprovođenje adekvatnih mera podrške kao što su edukacija bolesnika i porodice, društvena i emocionalna podrška, rešavanje socijalno-ekonomskih problema, kao i rano i efikasno zbrinjavanje neželjenih dejstava antituberkulotika. DOT je neophodan tokom čitavog lečenja i mora se sprovesti kako u bolničkim, tako i u ambulantnim odnosno kućnim uslovima.

6.2.2 Ko može da sprovodi DOT

DOT mogu da sprovode i članovi društvene zajednice, ukoliko su dobro obučeni i uz nadzor zdravstvenih radnika, ali najbolji izbor za ovu aktivnost su svakako zdravstveni radnici (lekari ili medicinske sestre/tehničari). U vanbolničkim uslovima to mogu da budu zdravstveni radnici specijalističkih pneumoftizioloških službi okružnog ili opštinskog nivoa, ali i za to obučeni zdravstveni radnici primarne zdravstvene zaštite najbližih domova zdravlja. Kod svake od ovih opcija, neophodno je voditi računa o strogoj tajnosti i poverljivosti svih podataka vezanih za lečenje.

6.2.3 Elementi DOT

Redovno davanje lekova bolesnicima tokom 6 dana u nedelji od strane za to određenih zdravstvenih radnika. Najbolje je da bolesnik dođe u ambulantu ili da zdravstveni radnik ode kod bolesnika u jutarnjim časovima, pri čemu oboleli treba da uzme dnevnu ili jutarnju dozu lekova (ukoliko je terapija podeljena na dve dnevne doze) pred prisutnim zdravstvenim radnikom.

Edukacija bolesnika i porodice je od velikog značaja. Ona treba da počne kada i terapija i da se nastavi tokom celokupnog lečenja. Edukaciju mogu da sprovode lekari, medicinske sestre i volonteri, a uz pomoć pripremljenog edukativnog materijala (flajeri, brošure, videoprezentacije). Treba voditi računa o tome da ovaj edukativni materijal odgovara kulturi sredine i nivou pismenosti populacije.

Društvena i emocionalna podrška je neophodna kod obolelih zbog i dalje prisutne stigmatizacije bolesti u našim krajevima, negativnog emocionalnog uticaja MDR-TB na obolelog, dugotrajnog lečenja, kao i čestih neželjenih efekata lečenja, što vodi u depresiju i anksioznost. Pristup sprovođenju ove vrste podrške mora biti multidisciplinaran i u njemu treba da učestvuju kako zdravstveni radnici tako i socijalni radnici, članovi porodice i prijatelji.

Angažovanje u rešavanju socijalnih problema je često neophodno pošto oboleli često pripadaju nižim socijalnim grupama, te im je, osim obezbeđivanja besplatnih lekova, potrebno obezbediti i razne druge stimulacije i olakšice, kao što su olakšice za prevoz i robni paketi. U sklopu novog Projekta kontrole tuberkuloze u Srbiji, obezbeđena su finansijska sredstva za ove namene.

Bolničko lečenje u Specijalnoj bolnici na Ozrenu

Edukacija bolesnika o lečenju MDR-TB nakon otpusta iz bolnice, njegovim pravima i obavezama (svaki bolesnik, radi osvežavanja znanja, prolazi edukaciju 2 puta).

60-45 dana pre očekivanog otpusta bolesnika Projektna jedinica i lokalna ambulanta služba potpisuju **ugovor o sprovođenju DOT-a i prenosu sredstava**.

21 dan pre očekivanog otpusta bolesnika Specijalna bolnica na Ozrenu i lokalna pneumoftiziološka služba potpisuju **ugovor o prenosu lekova za naredna tri meseca i njihovom čuvanju**.



Konzilijarna odluka za planiran otpust



Odluka se dostavlja

Regionalnom koordinatorskom centru za centralnu Srbiju, Vojvodinu, južnu Srbiju i Grad Beograd.	Projektnoj jedinici	Pneumoftiziološkoj službi koja nastavlja lečenje	Koordinatoru za nadzor nad TB
---	---------------------	--	-------------------------------



Ambulantna pneumoftiziološka služba:

preuzima lekove sa Ozrena najkasnije na dan otpusta bolesnika;
svakodnevno **sprovodi DOT** ambulantno ili kod kuće, 6 dana u nedelji;
tromesečno preuzima nove količine lekova iz Specijalne bolnice na Ozrenu i podnosi izveštaj o potrošenim lekovima;



Tromesečna konzilijarna evaluacija (i češće ako je potrebno)

Konzilijarna odluka o završetku lečenja i daljem praćenju

Konzilijarne odluke se dostavljaju:

Projektnoj jedinici, regionalnom koordinatorskom centru i koordinatorskom centru za nadzor nad TB.

Shema 1. Prikaz kontrole lečenja MDR-TB u ambulantnim uslovima

Rano i efikasno zbrinjavanje neželjenih efekata je važan deo strategije lečenja MDR-TB. Neželjeni efekti mogu biti iscrpljujući za bolesnika i dovesti do prekida saradnje. Stoga je neophodno da osoba koja sprovodi DOT dobro poznaje sve neželjene efekte, da ih rano prepozna, da pruži odgovarajuću pomoćnu terapiju i preduzme sve potrebne mere radi uspešnog nastavka lečenja.

6.2.4 Sprovođenje DOT u Srbiji

U Srbiji će se sprovoditi DOT kod svih bolesnika koji se leče lekovima II linije kada je u pitanju MDR-TB. Započeće još tokom bolničkog lečenja, od momenta uvođenja terapije, svakodnevno, a nastaviće se u ambulantnim uslovima trokom 6 dana u nedelji. Sedmi dan u nedelji (najbolje nedelja) bolesnici neće primati terapiju. DOT će u ambulantnim uslovima sprovoditi zdravstveni radnici specijalističkih pneumoftizioloških službi okružnog ili opštinskog nivoa, ali i za to obučeni zdravstveni radnici primarne zdravstvene zaštite najbližih domova zdravlja. Svi zdravstveni radnici koji će u ovu akciju biti uključeni, najpre će proći edukaciju u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti „Ozren-Sokobanja“. DOT će se sprovoditi u ambulanti ili u kući bolesnika, ako nadležni zdravstveni radnici procene da je tako efikasnije. Sredstva za podršku sprovođenja DOT-a, obezbeđena su iz sredstava donacije Globalnog fonda za borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije za narednih 5 godina, a tokom trajanja projekta potrebno je naći odgovarajuće modalitete za dalje finansiranje ovih aktivnosti od strane sistema zdravstvene zaštite. (Shema 1).

6.3 Praćenje terapije

Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti tokom celokupnog tretmana MDR-TB. Nakon otpusta iz bolnice, a tokom ambulantnog lečenja, i pored redovnog DOT-a, neophodne su redovne mesečne lekarske kontrole bolesnika. Najznačajniji deo svake kontrole je razgovor sa pacijentom i njegov klinički pregled. Tokom razgovora i uzimanja anamnestičkih podataka vezanih za sadašnju bolest procenjujemo da li je odgovor na lekove dobar, da li postoje eventualni neželjeni efekti na lekove I i II linije, zatim da li se pacijent pridržava režima lečenja, kao i da li ima volju i želju da izdrži ceo režim lečenja. Učestalost ostalih radioloških, laboratorijskih i bakterioloških pregleda je potrebno raditi prema preporukama datim na tabeli koja sledi (6.3).

PREPORUČENE PROCEDURE	PREPORUČENA UČESTALOST
Procena od strane kliničara	Jednom mesečno tokom ambulantne faze lečenja, tokom svih 18 meseci
Skrining od strane osoba zaduženih za DOT	Pri svakoj poseti osobe zadužene za DOT
Direktna mikroskopija i kultivacija	Jednom mesečno do postizanja konverzije, potom direktna mikroskopija jednom mesečno a kultivacija kvartalno
Telesna težina	Jednom mesečno
Rendgenski snimak pluća	Tokom ambulantnog lečenja svaka tri meseca
Kreatinin u serumu	Jednom mesečno ukoliko i dok bolesnik prima lek u injekciji
Kalijum u serumu	Jednom mesečno ukoliko i dok bolesnik prima lek u injekciji
Hormoni tiroideje	Svakih šest meseci ukoliko bolesnik prima etionamid/protionamid i/ili PAS mesečno pratiti znake/simptome hipotiroidizma.
Krvna slika i enzimi jetre u serumu	Periodično praćenje, (svakih 1-3 meseca) kod bolesnika koji uzimaju pirazinamid u dužem periodu ili kod bolesnika koji su pod rizikom ili već imaju simptome hepatitisa.
HIV skrining	Na početku, a po potrebi, ukoliko je klinički indikovano, ponoviti.
Test na trudnoću	Na početku, za žene u reproduktivnom periodu i ukoliko je indikovano, ponoviti.
Konsultativni specijalistički pregledi	U slučaju potrebe, ako postoji indikacija, kod bolesnika sa komorbiditetima i neželjenim dejstvima antituberkulotika

Tabela 6.3 Praćenje terapije lekovima II linije

Objektivan laboratorijski nalaz poboljšanja često nije praćen kliničkim poboljšanjem. Radiografski snimak pluća može da ostane nepromenjen ili pokaže neznatno poboljšanje, naročito kod bolesnika koji su na režimu ponovnog lečenja, a sa hroničnim plućnim lezijama. Rendgenski snimak pluća treba da se obavlja najmanje jednom mesečno kada je u pitanju hirurška intervencija, ili kada se stanje bolesnika klinički pogorša. Najznačajniji objektivni nalaz poboljšanja je negativizacija sputuma i direktnom mikro-

skopijom i kultivacijom. Dok je direktna mikroskopija sputuma korisnija u kliničkom smislu zbog kraćeg vremena konverzije, kultivacija je mnogo senzitivnija i potrebna je radi praćenja progressa lečenja. Ispitivanje sputuma takođe zavisi od kvaliteta uzorka ispljuvka, tako da pri uzimanju uzorka to me treba posvetiti adekvatnu pažnju.

Konverzija sputuma je sporija kod MDR-TB nego kod TB osetljive na lekove. Kada se radi o lečenju MDR-TB, rezultati kulture sa malim brojem kolonija ne smeju da se automatski smatraju negativnim. Stečena rezistencija na lekove i neuspešno lečenje često počinju rastom jedne ili dve kolonije u kulturi sputuma. Kada se postigne konverzija kulture, to se ne sme smatrati ekvivalentom izlečenja. Izvestan procenat bolesnika u početku može da se negativizira a potom ponovo postanu kultura pozitivni. Direktna konverzija sputuma se definiše kao dva uzastopna negativna nalaza direktne mikroskopije i kulture, u razmaku od 30 dana.

Kod bolesnika koji ostaju i direktno i kultura pozitivni tokom lečenja ili kod kojih postoji sumnja da lečenje nije bilo uspešno, test rezistencije može da se ponovi.

Pažljivo praćenje bolesnika je neophodno i kako bi se brzo prepoznali neželjeni efekti lekova druge linije. Mogućnost svakodnevnog praćenja bolesnika u smislu neželjenih efekata, jedna je od glavnih prednosti DOT-a u odnosu na samolečenje MDR-TB, to jest kada bolesnici sami uzimaju terapiju za MDR-TB.

Većinu neželjenih efekata je lako prepoznati. Uobičajeno je da bolesnici sami dobrovoljno prijavljuju neželjene efekte. Ipak, neophodno je uspostaviti sistematičan metod razgovora sa bolesnikom, pošto neki bolesnici mogu da prećute čak i teške neželjene efekte. Drugi bolesnici mogu da posvete preveliku pažnju jednom efektu, a zaborave da zdravstvenom osoblju prijave ostale. Zbog toga je na kontrolnim pregledima neophodno sistematski pratiti bolesnike u pogledu simptoma uobičajenih kod neželjenih efekata, kao što su: osip, gastrointestinalne smetnje (mučnina, povraćanje, dijareja), psihijatrijski poremećaji (psihoza, depresija, anksioznost, suicidalne ideje), žutica, ototoksičnost, periferna neuropatija i simptomi sniženih elektrolita (grčevi u mišićima, palpitacije).

6.4 Neželjena dejstva lekova i njihovo zbrinjavanje

6.4.1 Otkrivanje neželjenih dejstava

Lekovi za lečenje rezistentne tuberkuloze daju češće i ozbiljnije neželjene efekte nego lekovi prve linije (tabela 6.4.1). Tokom primarnog dijagnostikovanja neophodan je detaljan pregled bolesnika da bi se pored postavljanja osnovne dijagnoze otkrili oni kod kojih je povećan rizik od pojave neželjenih reakcija. Posebno je opasno ako se nađe dijabetes melitus, insuficijencija bubrega, akutno ili hronično oboljenje jetre, oboljenje štitaste žlezde, psihijatrijska oboljenja, alkoholizam, narkomanija i SIDA. Posebnu pažnju zahtevaju i trudnoća i laktacija.

Većina neželjenih efekata se lako prepoznaje i obično sami bolesnici skreću pažnju na njih. Ipak, bolesnike treba uvek pažljivo pratiti pošto ima i takvih koji se neće žaliti čak ni na značajne promene. Takođe, moguće je da kada jedan od neželjenih efekata dominira, bolesnici ne obraćaju pažnju na one koji im manje smetaju. Zdravstveni radnici koji su zaduženi za nadziranje lečenja, moraju redovno da tragaju za ospom, gastrontestinalnim simptomima, psihičkim poremećajima, žuticom, ototoksičnošću, perifernom neuropatijom i simptomima poremećenih elektrolita (grčevi u mišićima i palpitacije). Laboratorijske analize krvi i urina potvrđuju neke od efekata i otkrivaju neke od skrivenih neželjenih dejstava. Pored uobičajenih analiza krvi (transaminaze, bilirubin, urea, kreatinin, krvna slika, mokraćna kiselina, SE) i mokraće, koji se rade u toku dijagnostikovanja i praćenja tuberkuloze, dodaju se i posebne analize koje treba da otkriju neželjene efekte pojedinih lekova. Kod primene pirazinamida enzimi jetre se kontrolišu na 1 do 3 meseca. Kreatinin i kalijum se prate najmanje jednom mesečno, ponekad i svake nedelje tokom davanja lekova iz druge grupe. Kod pacijenata na etionamidu/protionamidu, svakih šest meseci se kontrolišu TSH (nije neophodno određivanje hormona) i istovremeno se prate simptomi. Kod pacijenata koji koriste linezolid u početku se jednom nedeljno, potom mesečno, prati krvna slika. U slučaju primene gatifloksacina neophodna je nedeljna kontrola glikemije.

Lek	Glavna neželjena dejstva	Retka neželjena dejstva
Pyrazinamide (Z)	Artralgija Hepatitis Gastrointestinalni poremećaji	Kožne reakcije Sideroblastna anemija
Ethambutol (E)	Retrobulbarni neuritis	Generalizovane kožne reakcije Artralgija Periferna neuropatija Hepatitis (vrlo retko)
Kanamycin (Km) ¹ Amikacin (Amk) ¹ Capreomycin (Cm) ¹	Oštećenja vestibularnog i akustičkog nerva Nefrotoksičnost	Hipersenzitivnost kože Klinička insuficijencija bubrega
Ethionamide (Et) ¹ (Prothionamide)	Gastrointestinalni poremećaji: anoreksija, mučnina, dijareja, bol u trbuhu, Hepatotoksičnost ²	Konvulzije Mentalni simptomi Impotencija Ginekomastija
Fluorohinoloni ¹	Gastrointestinalni poremećaji: anoreksija, muka, povraćanje	Anksioznost Vrtoglavica Glavobolja Konvulzije Prekid ahilove tetive
Cycloserine (Cs) ³	Vrtoglavica Glavobolja Depresija Psihoza Konvulzije	Sklonost samoubistvu Generalizovana hipersenzitivnost Hepatitis
PAS ³	Gastrointestinalni poremećaji: anoreksija, muka, povraćanje Reakcije hipersenzitivnosti (groznica, ospa, svrab)	Hipotireoidizam Hematološke reakcije
Thioacetazone (Tha)	Ospa, nekad i na mukozi	Akutna insuficijencija jetre Eksfolijativni dermatitis ⁴

Tabela 6.4.1 Neželjena dejstva na antituberkulotike koji se primenjuju za lečenje MDR- TB.

¹ Kontraindikovani u trudnoći (hinoloni i kod dece);

² Bolesnike sa oboljenjima jetre, alkoholizmom i mentalnim oboljenjem treba pažljivo pratiti;

³ Ne daje se u epilepsiji, mentalnim bolestima i alkoholizmu;

⁴ Može da bude fatalan;

Ordinirajući lekar može da zbrine većinu blažih neželjenih efekata. U zbrinjavanju neželjenih efekata treba konsultovati odgovarajuće lekare specijaliste, kad god je to potrebno.

Posebna pažnja je potrebna kada se radi o ozbiljnim neželjenim dejstvima koja zahtevaju hitnu intervenciju, kao što su :

- anafilaksa,
- teške toksične ili alergijske reakcije (eksfolijativni dermatitis, sindrom Steewen-Johnson),
- teški gastritis sa krvavljenjem,
- teški hepatitis,
- insuficijencija bubrega.

Ambulantne bolesnike kod kojih primenjeni lekovi ne otklone neželjene efekte, ili se radi o ozbiljnijim neželjenim efektima, treba uputiti u bolnicu. Bolesnici se prevashodno upućuju u Specijalnu bolnicu na Ozrenu, a ako je neophodno multidisciplinarno zbrinjavanje za koje ne postoje uslovi na Ozrenu, treba ih uputiti u odgovarajuće institucije u Beogradu, Novom Sadu ili Nišu.

U daljem tekstu su nabrojana najčešća neželjena dejstva i osnovne smernice za njihovo zbrinjavanje. Posebno je označen glavni prouzrokovatelj, ili prouzrokovaci.

Epileptični napad

Mogući prouzrokovatelj(i): Cs³, H, fluorohinoloni.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Isključiti mogućeg uzročnika;
2. Dati antikonvulzant (phenytoin, valporična kiselina);
3. Povećati piridoksin do 200 mg/dan;
4. Ponovo uvesti mogućeg uzročnika u manjoj dozi, ako to ne kompromituje režim lečenja;
5. Isključiti mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;

Dodatne napomene:

Bolesnici koji su prethodno imali epileptične napade pod većim su rizikom da se napad desi tokom terapije MDR-TB, ali postojeća epilepsija nije kontraindikacija za primenu navedenih lekova ako je dobro kontrolisana, i/ili ako je bolesnik na antikonvulzantima. Antikonvulzanti se nastavljaju do kraja terapije ili do isključenja uzročnog leka.

³ Podvučen je glavni uzročnik

Periferna neuropatija

Mogući prouzročivač(i): **Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm, Eto/Pro**, fluorohinoloni.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Povećati piridoksin do 200 mg/dan;
2. Zameniti injektabilni agens kapreomicinom, ako je dokumentovana osetljivost na ovaj lek;
3. Započeti terapiju tricikličnim antidepresantom (Amitriptyline). Nesteroidni antiinflamatici mogu da ublaže tegobe;
4. Smanjiti doze mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;
5. Isključiti mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;

Dodatne napomene:

Bolesnici sa komorbiditetima /diabetes mellitus, HIV, alkoholizam) skloniji su razvoju periferne neuropatije, ali to nije kontraindikacija za primenu navedenih lekova. Neuropatija može da bude ireverzibilna, mada neki bolesnici mogu da oseće olakšanje po uklanjanju ovde navedenih lekova.

Slabljenje sluha i poremećaj vestibularnog aparata

Mogući prouzročivač(i): **S, Km, Am, Cm, Clr**.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Dokumentovati gubitak sluha i uporediti ga s nalazima audiometrije na početku lečenja;
2. Zameniti injektabilni agens kapreomicinom, ako je dokumentovana osetljivost na ovaj lek;
3. Smanjiti učestalost davanja i/ili smanjiti dozu mogućeg prouzročivača (tri puta nedeljno), ako to ne ugrožava režim lečenja;
4. Isključiti mogućeg prouzročivača, ako to ne ugrožava režim lečenja;

Dodatne napomene:

Bolesnici koji se prethodno dobijali aminoglikozide mogu da imaju oštećenje sluha. Oštećenje sluha je uglavnom ireverzibilno i uvek treba proceniti korist od terapije u odnosu na potencijalnu opasnost. Mada je mala ili umerena korist od primene slušnih pomagala u toksičnim oštećenjima, ipak ima smisla da se pokuša sa njihovom primenom.

Psihotični problemi

Mogući prouzročivač(i): **Cs, H**, fluorohinoloni, Eto/Pto.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Obustaviti osumnjičeni lek tokom 1-4 nedelje dok se simptomi ne stave pod kontrolu;
2. Započeti antipsihotičku terapiju;
3. Smanjiti doze mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;
4. Isključiti mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;

Dodatne napomene:

Kod nekih bolesnika je neophodno psihijatrijsko lečenje tokom celog toka lečenja MDR-TB. Anamnestički podaci o ranijim psihotičnim reakcijama nisu kontraindikacija za primenu navedenih lekova, ali povećavaju rizik da oni sami prouzrokuju psihotične probleme. Psihotični problemi se obično povlače po prestanku lečenja MDR-TB.

Depresija

Mogući prouzročivač(i): **socioekonomske okolnosti, hronična bolest, Cs, H, Eto/Pto, fluorohinoloni.**

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Popraviti socioekonomske uslove;
2. Ponuditi grupno ili individualno savetovanje;
3. Započeti terapiju antidepresantima;
4. Smanjiti doze mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;
5. Isključiti mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;

Dodatne napomene:

Socioekonomske uslove i hroničnost bolesti ne treba potceniti kao moguće uzročnike depresije. Simptomi depresije mogu da se menjaju tokom bolesti i mogu da se smanjuju sa uspehom terapije MDR-TB. Anamnestički podaci o ranijim depresivnim i drugim psihičkim poremećajima nisu kontraindikacija za primenu navedenih lekova, ali povećavaju rizik da dođe do depresije.

Hipotireodizam

Mogući prouzročivač(i): **PAS, Eto/Pto.**

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Započeti terapiju tiroksinom.

Dodatne napomene:

Kombinacija oba leka češće dovodi do hipotireoidizma nego primena pojedinačnih lekova. Promene su potpuno reverzibilne po prestanku davanja PAS ili Pto/Eto.

Mučnina i povraćanje

Mogući prouzrokovatelj(i): **Eto/Pto, PAS**, H, E, Z.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Proceniti potrebu za rehidracijom i preduzeti potrebne mere;
2. Započeti sa upotrebom antiemetika;
3. Smanjiti doze mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;
4. Isključiti mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;

Dodatne napomene:

Mučnina i povraćanje se obično javljaju u početnim nedeljama terapije i obično se smanjuju nadalje tokom lečenja, uz primenu odgovarajuće terapije. Kod ponavljano povraćanja valja ispitati elektrolite u krvi. Promene su reverzibilne po prestanku davanja prouzrokovatelja. Sporadično su mogući znatni abdominalni problemi, uključujući i akutni abdomen, pri primeni klofazimina, što zahteva njegovu obustavu.

Gastritis

Mogući prouzrokovatelj(i): **PAS, Eto/Pto**.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Uvesti blokatore H₂, inhibitore protonске pumpe ili antacide;
2. Kratkotrajno obustaviti moguće prouzrokovatelje (npr. 1-7 dana);
3. Smanjiti doze mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;
4. Isključiti mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;

Dodatne napomene:

Retko dolazi do teškog gastritisa koji se manifestuje hematemezom ili me-lenom. Antacidi se daju 2-3 sata pre ili posle antituberkulotika, da se ne bi ometa-tala apsorpcija. Promene su reverzibilne po prekidu upotrebe prouzrokovatelja.

Hepatitis

Mogući prouzrokovatelj(i): **Z, H, R**, PAS, Eto/Pto, fluorohinoloni.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Obustaviti svu terapiju;

2. Otkloniti sve druge potencijalne uzročnike hepatitisa;
3. Razmotriti trajnu obustavu najverovatnijeg prouzrokovača;
4. Ponovo ordinirati preostale lekove, jedan po jedan, uz pažljivo praćenje funkcija jetre;

Dodatne napomene:

Neophodna je pažljiva analiza postojećeg hepatitisa da bi se izbegao prouzrokovač u budućim režimima. Promene su obično reverzibilne po obustavljanju upotrebe prouzrokovača.

Intoksikacija bubrega

Mogući prouzrokovač(i): **S**, **Km**, **Am**, **Cm**, **Vm**.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Obustaviti mogućeg prouzrokovača;
2. Razmotriti primenu Cm, ako je do tada korišćen neki od aminoglikozida;
3. Razmotriti davanje leka 2-3 puta nedeljno uz stalno praćenje kreatinina, ako je taj lek bitan za režim lečenja;
4. Prilagoditi doziranje antituberkulotika u skladu sa klirensom kreatinina;

Dodatne napomene:

Postojeći dijabetes ili oboljenje bubrega nisu kontraindikacija za primenu navedenih agenasa, mada su bolesnici sa ovim stanjima pod povećanim rizikom da razviju insuficijencije bubrega. Oštećenje bubrega može da bude stalno.

Poremećaji elektrolita (hipokalijemija i hipomagnezija)

Mogući prouzrokovač(i): **Cm**, **Vm**, Km, Am, S.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Proveriti kalijemiju;
2. Ako je kalijum nizak proveriti i magnezemiju (i kalcijum ako se sumnja na hipokalcemiju);
3. Supstituisati nedostajuće elektrolite;

Dodatne napomene:

Kod teške hipokalijemije treba razmotriti hospitalizovanje bolesnika. Amilorid 4 x 5-10 mg/dan ili spironolakton 4 x 25 mg/dan, mogu da budu korisni u refraktornim slučajevima. Oralno aplikovan kalijum može da dovede do značajne mučnine i povraćanja, a magnezijum do dijareje.

Neuritis optikusa

Mogući prouzročivač(i): **E**, Eto/Pto.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Obustaviti E;
2. Uputiti bolesnika oftalmologu;

Dodatne napomene:

Obično tegobe prestaju po prestanku uzimanja E. Retki slučajevi neuritisa pripisani su streptomycinu.

Artraligije

Mogući prouzročivač(i): **Z**, fluorohinoloni.

Preporučeno zbrinjavanje:

1. Ordinirati nesteroidne antiinflamacijske lekove;
2. Smanjiti doze mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;
3. Isključiti mogućeg uzročnika, ako to ne kompromituje režim lečenja;

Dodatne napomene:

Artralgija vremenom prolazi, čak i bez intervencije. Mokraćna kiselina može da bude povišena kod osoba na pirazinamidu. Smatra se da alopurinol ne smanjuje nivo mokraćne kiseline u tim slučajevima.

6.5 Zbrinjavanje posle neuspešnog lečenja

6.5.1 Indikacije za ukidanje terapije

Bolesnici kod kojih nema znakova poboljšanja nakon četiri meseca terapije, pod rizikom su da lečenje bude neuspešno. Sve bolesnike koji pokazuju kliničke, radiografske ili bakteriološke dokaze aktivnog oboljenja ili ponovnog nastanka oboljenja, nakon četiri meseca terapije treba posmatrati kao visokorizične u smislu neuspešnog lečenja.

Sve takve bolesnike potrebno je odmah prikazati Konzilijumu na kome će se razmotriti sledeće:

- Pregledati karton lečenja da bi se potvrdilo da li se bolesnik pridržavao terapije.
- Potrebno je proveriti bakteriološke podatke. Često su podaci o direktnoj mikroskopiji i kultivaciji najjači dokaz da bolesnik ne reaguje na

terapiju. Jedna jedina pozitivna kultura kod inače dobrog kliničkog odgovora, može da bude posledica laboratorijske kontaminacije ili greške. U tom slučaju sledeće kulture koje su negativne i u kojima broj kolonija opada, od pomoći su u dokazivanju da očigledno pozitivan rezultat nije odraz neuspešnog lečenja. Pozitivna direktna mikroskopija, a negativna kultura, može da bude posledica umrtvljenih bacila i zato to nije indikator neuspešnog lečenja. Ponovljeni negativni rezultati kultivacije i direktne mikroskopije kod bolesnika sa kliničkim i radiološkim nalazom pogoršanja, mogu da ukažu da je osoba obolela od neke druge bolesti, a ne od MDR-TB.

- Potrebno je isključiti ostala oboljenja koja mogu da utiču na smanjenje resorpcije lekova (npr. hronična dijareja) ili za rezultat imaju supresiju imunskog sistema (npr. HIV infekcija).
- Režim lečenja treba izmeniti na osnovu medicinske istorije, kontakata i svih izveštaja o ispitivanju rezistencije na lekove.
- Ukoliko je izvodljiva hirurška resekcija, potrebno je i nju razmotriti.

Lečenje MDR-TB se sastoji od jednog terapijskog ciklusa. Ukoliko se ne uočava odgovor, Konzilijum ponovo procenjuje režim lečenja i pravi plan terapije, kao i plan neophodnih aktivnosti. Kod bolesnika koji imaju perzistentno pozitivne nalaze direktnog razmaza sputuma ili kulture u četvrtom mesecu, ali koji imaju dobre kliničke i radiografske nalaze, nije potrebna promena režima lečenja. Kada dolazi do promene režima zbog neuspešnog lečenja, počinje se sa novim režimom (sa najmanje četiri efikasna leka) a potrebno je razmotriti i opcije dopunske terapije – najčešće hirurške. Nedopustivo je dodavanje jednog leka terapijskom režimu koji već ne daje uspeh. Promene režima se izvode najranije od 4. do 6. meseca lečenja, ukoliko nije postignuta konverzija sputuma i ukoliko postoje znaci kliničkog pogoršanja. U slučaju neželjenih efekata, režim može i ranije da se promeni.

6.5.2 Ukidanje terapije

Sledeći znaci ukazuju na neuspešno lečenje:

- Perzistentni pozitivni nalazi direktne mikroskopije i kulture i nakon 8 do 10 meseci lečenja i pored promene prvobitnog režima lečenja;
- Progresivna ekstenzivna i bilateralna zahvaćenost pluća na radiogramu, bez mogućnosti hirurške intervencije;
- Rezistencija visokog stepena bez mogućnosti uvođenja dva dopunska leka;
- Opšte kliničko pogoršanje stanja, koje obično uključuje i gubitak u težini i respiratornu insuficijenciju.

Kliničku odluku o ukidanju terapije donosi Konzilijum nakon što su iscrpljene sve kliničke mogućnosti i zaključeno da je izlečenje bolesnika vrlo neizvesno.

Lečenje se može smatrati neuspešnim i može se ukinuti terapija u slučajevima kada je Konzilijum uveren da je bolesnik uzimao sve lekove koji su mu bili propisani i kada ne postoji mogućnost davanja dopunskih lekova, ili izvođenja hirurške intervencije.

Postoje dve značajne stavke kada se razmatra ukidanje terapije ili promena režima suportivne nege. Prva je kvalitet života bolesnika: lekovi koji se koriste u lečenju MDR-TB imaju značajne neželjene efekte, a nastavak terapije, uprkos tome što ona ne daje rezultate, može da dovede do dodatnog pogoršanja. Druga stavka je briga o javnom zdravlju: nastavak terapije koja ne daje rezultate dovodi do uvećanja rezistencije soja kod tog bolesnika, što za rezultat ima pojavu rezistencije na sve poznate antituberkulotike. „Superrezistentni” soj može potom da bude uzrok zaraze i drugih osoba.

6.5.3 Suportivna nega u kućnim uslovima

Kada jednom dođe do ukidanja terapije mogu da se primene brojne suportivne mere. Veoma je važno da se nastavi sa medicinskim posetama i da se bolesnik ne oseća napuštenim.

Suportivne mere u terminalnoj fazi

- **Kontrola bola i ublažavanje simptoma.** Za ublažavanje bola umerene jačine daju se paracetamol ili kodein sa paracetamolom. Kodein takođe pomaže u kontroli kašlja. Mogu da se dodaju i drugi lekovi za supresiju kašlja. Ukoliko je moguće da se bolesniku olakša stanje, treba koristiti jače analgetike, uključujući i morfijum.
- **Ublažavanje respiratorne insuficijencije.** Za ublažavanje otežanog disanja može da se doda kiseonik. Morfijum takođe značajno ublažava respiratornu insuficijenciju i daje se po potrebi.
- **Pravilna ishrana.** Za osobu u terminalnoj fazi bolesti najoptimalniji su mali i česti obroci. Treba prihvatiti da se sa pogoršanjem stanja i unos hrane smanjuje. Mučnina i povraćanje, kao i drugi poremećaji, treba da se leče ukoliko ometaju pravilan unos hrane.
- **Redovne posete medicinskog osoblja.** Kada se ukine terapija, ne sme se prekidati sa redovnim posetama medicinskog osoblja. Tokom poseta bolesniku potrebno je primenjivati sve potrebne mere lične zaštite respiratornih organa.
- **Nastavak terapije dopunskim lekovima.** Po potrebi treba nastaviti sa terapijom svim neophodnim pomoćnim lekovima. Ukoliko su prisut-

ne depresija ili uznemirenost, treba ih lečiti.

- **Mere prevencije.** Kod svih bolesnika su indikovani oralna higijena, prevencija dekubitisa, kupanje i sprečavanje atrofije mišića. Pomeranje nepokretnog bolesnika u redovnim intervalima je od velikog značaja.
- **Mere kontrole infekcije.** Bolesnik koji je prekinuo sa uzimanjem antituberkulotika zbog neuspešnog lečenja često ostaje infektivan dugo vremena. Potrebno je nastaviti sa merama kontrole infekcije (videti Poglavlje 9).

7 Lečenje u posebnim situacijama

7.1 Trudnoća

Sve bolesnice koje su u reproduktivnom periodu treba da se testiraju na trudnoću pre započinjanja lečenja. Trudnoća nije kontraindikacija za lečenje aktivne rezistentne tuberkuloze, koja ugrožava živote kako majke tako i ploda. Ipak, kontracepcija je neophodna za sve žene koje nisu trudne, a koje primaju lekove za rezistentnu tuberkulozu, zbog mogućih posledica kako na majku tako i na plod, a koje su opet, posledica čestih i teških neželjenih efekata lekova.

Lečenje rezistentne tuberkuloze potrebno je započeti u drugom trimestru trudnoće ali i ranije, ako je stanje bolesnice ozbiljno. Pošto se većina teratogenih efekata ispoljava u prvom trimestru, lečenje se može odložiti do drugog trimestra. Odluku o odlaganju lečenja može doneti samo Konzilijum nakon analiziranja rizika i koristi. Lečenje treba započeti sa tri ili četiri oralna preparata za koje postoji potvrđena efikasnost na dati soj, a zatim ga pojačati sa jednim injekcionim preparatom i po mogućstvu i drugim lekovima odmah nakon porođaja.

Injekcione preparate je potrebno izbegavati u toku trudnoće. U većini slučajeva aminoglikozide ne treba koristiti u režimima trudnica, pošto oni mogu biti naročito toksični za ušni aparat fetusa koji je u razvoju. Kapreomicin nosi sličan rizik ototoksičnosti, ali je injekcioni lek izbora, ukoliko se parenteralni preparat ne može izbeći.

Etionamid može povećati rizik od mučnine i povraćanja koji su udruženi sa trudnoćom, a uočeni su i teratogeni efekti u studijama na životinjama. Ukoliko je to moguće, etionamid treba izbegavati kod trudnica.

7.2 Dojenje

Žene koje doje i imaju aktivnu rezistentnu tuberkulozu treba da se leče kompletnom antituberkulotskom terapijom. Pravilno i blagovremeno primenjena hemoterapija je najbolji način da se spreči prenošenje tuberkuloznih bacila sa majke na dete.

Kod dojilja na terapiji većina antituberkulotskih lekova će se naći u mleku u koncentracijama koje odgovaraju samo malim frakcijama terapijskih doza koje se primenjuju kod odojčadi. Ipak, još nisu utvrđeni svi efekti koji se mogu javiti kod odojčadi za vreme celog toka lečenja MDR-TB. Zbog toga se, kada za to postoje mogućnosti, predlaže zamena majčinog mleka veštačkom hranom za odojčad.

Majka i njena beba ne treba da budu potpuno razdvojene. Ipak, ako je majka direktno pozitivna, brigu o detetu, ukoliko je to izvodljivo, treba prepustiti članovima porodice dok majka ne postane direktno negativna. Vreme tokom koga su majka i dete zajedno treba da provode u dobro ventilisanim prostorijama ili na svežem vazduhu, a majka za to vreme mora da koristi hiruršku masku ili respirator.

7.3 Deca

U većini slučajeva deca sa rezistentnom tuberkulozom imaju primarnu rezistenciju koja je posledica transmisije iz poznatog izvora rezistentne tuberkuloze. Ukoliko je test rezistencije dostupan, njime se treba rukovoditi u cilju određivanja terapije, mada je rezultat kulture kod dece često negativan. U lečenju dece kod koje su uzorkovane kulture negativne, sa kliničkim znacima aktivne bolesti, a koja su iz kontakta kod kojeg je potvrđeno da ima rezistentnu tuberkulozu, treba da se rukovodimo rezultatima testa rezistencije i podacima o ranijem lečenju bolesnika koji je izvor zaraze.

Postoje samo ograničeni podaci koji se odnose na iskustvo u korišćenju lekova druge linije tokom dužeg vremena kod dece. Pri izradi režima treba uzeti u obzir korist i štetnost svakog pojedinačnog leka. MDR-TB je opasna po život i nijedan antituberkulotik nije apsolutno kontraindikovano kod dece. Deca koja su lečena režimima za rezistentnu tuberkulozu su generalno dobro podnosila lekove druge linije.

U načelu, antituberkulotici treba da se doziraju prema telesnoj težini (tabela 7.3). Mesečno praćenje telesne težine je zbog toga od velikog značaja u pedijatrijskim slučajevima, sa prilagođavanjem doze ukoliko deca dobiju na težini.

Sve lekove, uključujući i fluorohinolone, treba dozirati prema većim vrednostima preporučenog raspona kad god je to moguće, osim kod etambutola. Etambutol treba da se daje u dozi od 20 mg/kg, a ne 25 mg/kg, kao što se nekad daje kod odraslih sa MDR-TB, pošto je kod dece teže otkriti simptome optičkog neuritisa.

LEK	DNEVNA DOZA (mg/kg)	UČESTALOST	MAKSIMALNA DNEVNA DOZA
Streptomycin	20-40	jednom dnevno	1 g
Kanamycin	15-30	jednom dnevno	1 g
Amikacin	15-22,5	jednom dnevno	1 g
Kapreomicin	15-30	dva puta dnevno	1 g
Ciprofloksacin	20-40	dva puta dnevno	2 g
Ofloksacin	15-20	jednom dnevno	800 mg
Levofloksacin	7,5-10	jednom dnevno	750 mg
Moksifloksacin	7,5-10	jednom dnevno	400 mg
Gatifloksacin	7,5-10	dva puta dnevno	400 mg
Etionamid	15-20	dva puta dnevno	1 g
Protionamid	15-20	jednom/dva puta dnevno	1 g
Cikloserin	10-20	dva ili tri puta dnevno	1 g
PAS	150	dva ili tri puta dnevno	12 g

Tabela 7.3 Doziranje antituberkulotika druge linije kod dece

7.4 Šećerna bolest

Kod dijabetičara sa MDR-TB prisutan je visok rizik od neuspeha lečenja. Prisustvo šećerne bolesti može još dodatno da potencira neželjene efekte antituberkulotika, posebno bubrežnu disfunkciju i perifernu neuropatiju. Dijabetes mora redovno da se kontroliše tokom lečenja rezistentne tuberkuloze. Zdravstveni radnici moraju biti u stalnom kontaktu sa lekarom koji prati šećernu bolest bolesnika. Oralni hipoglikemici nisu kontraindikovani tokom lečenja rezistentne tuberkuloze, ali bolesnik često mora povećati njihovu dozu. Upotreba etionamida i protionamida može dovesti do teškoća u održavanju nivoa insulina. Vrednosti kreatinina i kalijuma treba da se kontrolišu češće, obično jednom nedeljno tokom prvog meseca lečenja, a kasnije najmanje jednom mesečno.

7.5 Bubrežna insuficijencija

Bubrežna insuficijencija izazvana dugotrajnom tuberkuloznom infekcijom ili prethodnom upotrebom aminoglikozida nije uobičajena. Sa posebnom pažnjom treba uvoditi lekove druge linije bolesnicima sa renalnom insuficijencijom (vrednosti kreatinina <30 ili na hemodijalizi), a dozu i/ili interval između doza treba uskladiti sa podacima iz Tabele 7.5.

LEK	PROMENE	PREPORUČENE DOZE I REŽIM
Izoniazid	bez promene	300 mg jednom dnevno, ili 900 mg tri puta nedeljno
Rifampicin	bez promene	600 mg jednom dnevno, ili 600 mg tri puta nedeljno
Pirazinamid	da	25-35 mg/kg po dozi tri puta nedeljno (ne dnevno)
Etambutol	da	15-25 mg/kg po dozi tri puta nedeljno (ne dnevno)
Ciprofloksacin	da	1000-1500 mg po dozi tri puta nedeljno (ne dnevno)
Ofloksacin	da	600-800 mg po dozi tri puta nedeljno (ne dnevno)
Levofloksacin	da	750-1000 mg po dozi tri puta nedeljno (ne dnevno)
Moksifloksacin	bez promene	400 mg jednom dnevno
Gatifloksacin	da	400 mg po dozi tri puta nedeljno (ne dnevno)
Cikloserin	da	250 mg jednom dnevno, ili 500 mg po dozi tri puta nedeljno ^c
Protionamid	bez promene	250-500 mg po dozi dnevno
Etionamid	bez promene	250-500 mg po dozi dnevno
PAS ^d	bez promene	4 g po dozi dva puta dnevno
Streptomycin	da	12-15 mg/kg po dozi dva do tri puta nedeljno (ne dnevno) ^e
Kapreomicin	da	12-15 mg/kg po dozi dva do tri puta nedeljno (ne dnevno) ^e
Kanamycin	da	12-15 mg/kg po dozi dva do tri puta nedeljno (ne dnevno) ^e
Amikacin	da	12-15 mg/kg po dozi dva do tri puta nedeljno (ne dnevno) ^e

Tabela 7.5 Doziranje antituberkulotika kod renalne insuficijencije

7.6 Poremećaji funkcije jetre

Od lekova prve linije izoniazid, rifampicin i pirazinamid su povezani sa hepatotoksičnošću. Od ova tri, rifampicin najređe izaziva oštećenje hepatocita, iako se povezuje sa holestaznom žuticom. Od ova tri leka pirazinamid je najviše hepatotoksičan. Od lekova druge linije etionamid, protionamid i PAS mogu takođe da budu hepatotoksični, iako ređe nego bilo koji lek prve linije. Hepatitis se kod primene fluorohinolona retko javlja.

Bolesnici sa anamnestičkim podacima o poremećajima funkcije jetre mogu da primaju uobičajenu terapiju za rezistentnu tuberkulozu, ukoliko nemaju kliničke znake hronične bolesti jetre, ako nisu nosioci virusa hepatitisa, ako ne daju podatke o preležanom akutnom hepatitisu ili konzumiranju veće količine alkohola. Ipak, hepatotoksične reakcije na antituberkulotike mogu se češće javiti kod ovih bolesnika i moraju se imati na umu.

Generalno, bolesnici sa hroničnom bolešću jetre ne bi trebalo da primaju pirazinamid. Svi ostali lekovi se mogu koristiti, ali se preporučuje stalno praćenje enzima jetre. Ako dođe do značajnog pogoršanja inflamacije jetre, treba isključiti za to odgovorne lekove.

7.7 Epilepsija

Neki bolesnici, koji treba da se leče od rezistentne tuberkuloze, imaju istoriju ranijih ili postojećih epileptičnih napada. Prvi korak koji je potrebno preduzeti kod takvih bolesnika je da se odredi da li su ti napadi pod kontrolom i da li bolesnik uzima odgovarajuću terapiju. Ako napadi nisu pod kontrolom, neophodno je započinjanje i regulisanje antiepileptične terapije pre započinjanja lečenja rezistentne tuberkuloze.

Cikloserin treba izbegavati kod bolesnika sa aktivnim epileptičnim napadima koji nisu dobro kontrolisani terapijom. U slučajevima kada je cikloserin ključna komponenta režima, on se može dati pod uslovom da se doza antiepileptika poveća u cilju dobre kontrole napada. Epileptični napadi koji se prvi put jave tokom antituberkulotske terapije verovatno su rezultat neželjenih efekata nekog od antituberkulotika (Cs, H, fluorohinoloni).

7.8 Psihijatrijski poremećaji

Preporučuje se da psihijatrijski bolesnici pre uvođenja lekova za rezistentnu tuberkulozu budu podvrgnuti psihijatrijskoj evaluaciji. Ova početna evaluacija treba da dokumentuje postojeće psihijatrijsko stanje i da postavi osnovu za kasnije poređenje u slučaju pojave novih psihičkih simptoma tokom lečenja tuberkuloze.

Lečenje psihijatrijskim lekovima, individualnim i/ili grupnim seansama, često je neophodno kod bolesnika koji pate od psihijatrijskog poremećaja ili neželjenih efekata izazvanih lekovima. Grupna terapija se pokazala veoma uspešnom u obezbeđivanju podrške bolesnicima sa MDR-TB i može da bude od pomoći kako bolesnicima sa psihijatrijskim poremećajem, tako i onima koji nemaju psihijatrijske poremećaje.

Upotreba cikloserina nije apsolutno kontraindikovana kod psihijatrijskih bolesnika. Neželjeni efekti cikloserina mogu češće da se jave kod psihijatrijskih bolesnika, ali korist od upotrebe ovog leka u lečenju MDR-TB, može da bude značajnija od potencijalnog povećanog rizika za nastanak neželjenih efekata. Kod bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima koji koriste cikloserin, preporučuje se povećan nadzor.

7.9 Bolesti zavisnosti

Bolesnicima koji imaju neku od bolesti zavisnosti treba ponuditi lečenje. Potpunu apstinenciju od alkohola i drugih supstanci treba snažno podržati, iako njihovo aktivno konzumiranje nije kontraindikacija za antituberkulotsku terapiju. Ako se lečenje često prekida zbog bolesnikove zavisnosti, terapiju treba prekinuti do uspešnog izlečenja ili uvođenja mera koje će obezbediti redovno uzimanje antituberkulotika. Dobar DOT obezbeđuje bolesniku stalni kontakt i podršku od strane zdravstvenih radnika, što često osigurava uspešan završetak lečenja i pored postojanja zavisnosti.

Postoji povećana incidenca neželjenih efekata cikloserina (kao i kod psihijatrijskih bolesnika) kod bolesnika zavisnih od alkohola ili drugih supstanci, uključujući i povećan rizik od epileptičnih napada.

7.10 HIV inficirani bolesnici

Preporučena terapija tuberkuloze, bez obzira na to da li je osetljiva ili rezistentna na lekove, ne razlikuje se kod HIV pozitivnih i HIV negativnih bolesnika. Jedini izuzetak je tioacetazon, koji ne bi trebalo da se koristi za terapiju tuberkuloze kod HIV pozitivnih bolesnika. Međutim, lečenje TB kod HIV pozitivnih bolesnika je znatno teže i neželjeni efekti su značajno češći. Smrtni ishodi tokom terapije, uzrokovani ili samom tuberkulozom ili nekom drugom bolešću koja je udružena sa HIV infekcijom, češći su kod HIV inficiranih bolesnika, naročito u uznapređovalom stadijumu imunodeficijencije.

Primena antiretrovirusne terapije (ART) kod HIV pozitivnih bolesnika sa tuberkulozom povećava verovatnoću preživljavanja i usporava progresiju AIDS-a. Međutim, započinjanje ART kod HIV pozitivnih bolesnika sa tuberkulozom osetljivom ili rezistentnom na lekove je često praćeno pojavom neželjenih efekata, koji mogu dovesti do prekida terapije za tuberkulozu i/ili HIV.

Složenost antiretrovirusnih terapijskih režima i režima za lečenje TB rezistentne na lekove, od kojih svaki ima svoje specifične profile toksičnosti (pri čemu istovremena, zajednička terapija neke od njih može pojačavati), zahteva striktno praćenje u ovoj grupi bolesnika.

8 Postupak sa osobama iz kontakta sa obolelima od MDR-TB

Često se propuštaju prilike da se zaustavi širenje rezistentnih mikobakterija u zajednici i blagovremeno sprovodi lečenje MDR-TB. Glavni razlozi su nedovoljno ispitivanje bolesnika iz kontakta sa MDR-TB, propusti kod uzimanja anamneze bolesnika sa aktivnom TB da se registruje da li je bilo kontakta sa osobom obolelom od MDR-TB, onemogućen pristup režimima lečenja antituberkulotskim lekovima druge linije, koji nisu predviđeni u nacionalnim programima i/ili nemogućnost pristupa ispitivanju osetljivosti na lekove.

Bliski kontakti sa obolelim od MDR-TB su osobe koje žive u istom domaćinstvu ili provode više časova dnevno sa bolesnikom, odnosno dele isti životni prostor sa obolelim. Dostupni podaci ukazuju na to da su osobe iz bliskog kontakta sa obolelim od MDR-TB, kod kojih se razvije aktivna TB, najčešće rezistentni na antituberkulotike.

8.1 Lečenje simptomatskih odraslih osoba iz kontakta sa obolelim od MDR-TB

Potrebno je pažljivo traganje za svim osobama koje su bile u bliskom kontaktu sa obolelim od MDR-TB i procena od strane lekara da li se radi o aktivnoj TB. Ukoliko se posumnja da osoba iz kontakta ima aktivnu TB, potrebno je uraditi kultivaciju i test osetljivosti na lekove. U očekivanju rezultata tog testa, može da se otpočne sa empirijskim režimom lečenja koji je zasnovan ili na obrascu rezistencije indeksnog slučaja ili na obrascu najčešćeg soja koji pokazuje rezistenciju u toj zajednici.

8.2 Lečenje dece sa simptomima iz kontakta sa obolelim od MDR-TB

Na MDR-TB kod dece sa aktivnom TB treba posumnjati u sledećim situacijama:

- dete koje je u bliskom kontaktu sa MDR-TB bolesnikom;
- dete koje je u kontaktu sa osobom obolelom od TB, koja je umrla za vreme lečenja i kada postoje razlozi da se posumnja da je u pitanju bila MDR-TB (tj. kada je preminuli bolesnik bio „kontakt” drugog MDR-TB bolesnika, nije se pridržavao terapije ili se lečio više od dva puta);
- deca sa bakteriološki dokazanom tuberkulozom, koja ne reaguju na anti-tuberkulotske lekove prve linije, koji se daju pod direktnim nadzorom;

Dijagnostikovanje tuberkuloze je teže kod dece nego kod odraslih osoba, kako zbog nespecifičnih simptoma tako i zbog nemogućnosti dece da iskašlju uzorak sputuma, kao i veće verovatnoće razvoja vanplućne TB kod dece.

Dete sa simptomima iz kontakta u domaćinstvu treba da prođe:

- procenu lekara, uključujući i uzimanje anamneze i fizički pregled;
- tuberkulinsko testiranje derivatom prečišćenog proteina (PPD);
- rendgenski snimak (kompjuterizovana tomografija se naročito koristi u potvrdi hilusne adenopatije);
- nalaz direktne mikroskopije i kultivacije: ukoliko je dete mlađe od 6 godina i ne može da iskašlje, treba razmisliti o indukovanoj bronho-provokaciji i gastričnoj aspiraciji;
- po mogućstvu uraditi test osetljivosti na lekove;

Kada je rezultat tuberkulinskog PPD testiranja >5 mm, ali je rendgenski snimak i gastrični aspirat ili uzorak sputuma negativan, dete sa simptomima može da se leči antibiotikom širokog spektra koji *nema* dejstvo protiv bacila TB. Ovo dete treba pažljivo pratiti i procenjivati, uključujući nalaze direktne mikroskopije i kultivacije uzoraka iz indukovano sputuma ili gastričnih aspirata ili uzoraka sputuma kadgod je to moguće, kao i snimka pluća. Optimalna učestalost ovih kontrola još uvek nije utvrđena. Nije najjasnije da li je učestalost kontrola koja se preporučuje kod odraslih primenjiva i kod dece. Ukoliko klinička kontrola stanja deteta u velikoj meri upućuje na postojanje TB ili se stanje progresivno pogoršava, može da se otpočne sa empirijskom terapijom planiranom u skladu sa sojem za koji je ispitana osetljivost na lekove, a na osnovu indeksnog slučaja.

8.3 Hemioprofilaksa kontakata indeksnih slučajeva MDR-TB

Jedini preporučeni režimi hemioprofilakse zasnivaju se na izoniazidu i, u manjoj meri, rifampicinu. Kako definicija MDR-TB podrazumeva rezistenciju na oba ova leka, nije verovatno da primena ovih lekova u lečenju

latentne infekcije prouzrokovane sojem MDR-TB sprečava razvoj aktivnog TB oboljenja.

Osobe iz kontakta sa obolelim od MDR-TB treba pažljivo klinički pratiti u periodu od najmanje dve godine. Ukoliko dođe do nastanka aktivnog oboljenja, preporučuje se hitno uvođenje terapije u skladu sa režimom koji je planiran za lečenje MDR-TB. Na osnovu trenutno dostupnih dokaza, SZO **ne preporučuje primenu lekova druge linije u hemioprofilaksi osoba iz kontakta sa obolelim od MDR-TB.**

9 Kontrola infekcije u vanbolničkim uslovima

MDR-TB se prenosi na isti način kao i tuberkuloza osetljiva na lekove. Međutim, s obzirom na to da bolesnici sa MDR-TB mogu sporije reagovati na terapiju, tako da mogu duže vremena biti direktnom baciloskopijom pozitivni nego ostali tuberkulozni bolesnici, oni mogu inficirati i veći broj osoba iz kontakta.

Prema smernicama SZO kao i prema Stručno-metodološkom uputstvu za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji, svi bolesnici sa MDR-TB su hospitalizovani tokom direktne bacilarnosti. Njihovo ambulantno lečenje počinje nakon završetka injekcione faze lečenja i direktne konverzije sputuma, kada više ne predstavljaju opasnost za svoju okolinu. I pored toga, sve osnovne mere kontrole infekcije se moraju primenjivati i u vanbolničkim uslovima.

Preporuke za mere kontrole infekcije koje treba da spreče transmisiju MDR-TB u osnovi su iste kao i one za sprečavanje širenja tuberkuloze osetljive na lekove, uz minimalne razlike u naglašavanju značaja pojedinih mera.

Kontrola TB infekcije obuhvata tri komponente. Redosled ovih komponenti prema njihovom značaju je sledeći: administrativne mere kontrole, tehničke mere ili mere kontrole infekcije u okruženju i mere lične respiratorne zaštite.

9.1 Administrativne mere kontrole

Administrativne mere kontrole obuhvataju pristupe i procedure koje imaju za cilj brzo otkrivanje slučajeva infekcije, njihovu izolaciju i započinjanje lečenja. U vanbolničkim uslovima poseban značaj ima brzo otkrivanje mogućih bolesnika sa MDR-TB i njihovo upućivanje na dalju dijagnostiku i lečenje u za to određene ustanove u Srbiji (Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu KCS u Beogradu, Institut za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu Knez Selo u Nišu, odakle će, nakon postavljene dijagnoze MDR-TB, biti upućenu u Specijalnu bolnicu na Ozrenu).

Prostori sa visokim rizikom za transmisiju bacila tuberkuloze u ambulantnim uslovima su lekarske ambulante i čekaonice, kao i laboratorije, rendgenološki i bronhološki kabineti. Tu je potrebno da postoji neprekidna trijaža bolesnika, brzo izdvajanje suspektnih tuberkuloznih bolesnika i hitno obavljanje svih potrebnih procedura nad njima.

9.2 Mere kontrole infekcije u okruženju

Mere kontrole infekcije u okruženju (ili tehničke mere) zasnovane su na pretpostavci da će, uprkos svim naporima za rano prepoznavanje tuberkuloze, određen broj bolesnika sa neidentifikovanom i nelečenom bolešću dospeti u ambulante. Pored toga, postoje određena okruženja u kojima je rizik za transmisiju infekcije posebno visok, kao što su sobe za indukciju sputuma, čekaonice i sobe za pregled bolesnika koji možda imaju nelečenu tuberkulozu ili MDR-TB. U svim ovim situacijama je neophodna primena tehničkih mera za smanjivanje rizika. Cilj tehničkih mera je smanjivanje koncentracije infektivnog aerosola u vazduhu. Ove mere obuhvataju prirodnu i/ili veštačku ventilaciju, ultravioletno germicidno zračenje i primenu filtracije vazduha visoke efikasnosti. Treba imati u vidu da mere kontrole infekcije ne mogu biti zamena za administrativne mere, tako da ove dve grupe mera treba primenjivati zajedno.

U našim klimatskim uslovima se kontrola infekcije često zasniva na prirodnoj ventilaciji. Efikasna prirodna ventilacija značajno smanjuje rizik širenja bacila tuberkuloze. Stalno otvorena vrata i prozori su najefikasniji način za postizanje prirodne ventilacije. Sve čekaonice i ambulante moraju imati dobru prirodnu ventilaciju. Pravac strujanja vazduha mora biti od zdravstvenih radnika ka bolesniku, pa zatim napolje.

Upotreba ventilatora koji izvlače vazduh kroz ventilacione otvore na zidu i tako poboljšavaju ventilaciju u zatvorenim prostorima, može biti od velike koristi. U ustanovama sa mehaničkim ventilacionim sistemima treba da se uloži maksimalni napor da ti sistemi korektno funkcionišu.

Mogući dodatak ventilaciji jeste primena ultravioletnog germicidnog zračenja u gornjim delovima zatvorenog prostora. Već dugo vremena je poznato da je ovo zračenje izrazito efikasno u inaktivaciji infektivnih partikula u vazduhu u prostoru iznad glava ljudi. Na ovaj način se sprečava izlaganje i posledična iritacija kože i očiju, što je jedini problem bezbednosti vezan za UV zračenje. Normalno strujanje vazduha ili ventilatori na tavanici obično omogućavaju dobro mešanje vazduha u prostoriji i tako dekontaminiraju vazduh u zoni disanja. UVG zračenje u gornjim delovima sobe treba koristiti tokom upotrebe datog prostora, a ne za dekontaminaciju praznih soba.

Mycobacterium tuberculosis je jako osetljiv na toplotu. Zbog toga je potrebno koristiti toplotu kad god je to moguće (na 63°C uništava se za 30 minuta, na 72°C za 15 sekundi, a na 80°C za jednu sekundu).

Korišćenje odgovarajućih hemijskih dezinfekcionih sredstava je od velikog značaja. Bacil tuberkuloze je rezistentan na uobičajene dezinficijense

zbog strukture svog zida. Pre upotrebe dezinficijensa obavezno je čišćenje površina vodom i deterdžentima. Dezinficijense inaktiviraju prljavština i biološki materijali, pa su tada nedovoljno efikasni.

Efikasni hemijski dezinficijensi za tuberkulozu su:

Aldehidi: Glutaraldehide 2%, ubija kolonije bacila TB za 20 min.

Koristi se za medicinske uređaje, bronhoskope, anesteziju i drugo.

Alkohol: Ethanol 70-80% za brzu dezinfekciju površina.

Isopropanol 60% u soluciji deterdženta za kožu, termometre, fiberbronhoskope, površine uređaja i drugo.

Fenoli: Phenolic 3-5%, je efikasan za sve mikobakterije.

Koriste se za laboratorije, dezinfekciju sputuma i drugo.

Hloridi: Chlorine, za površine, toaleta, uređaje i drugo.

9.3 Lična respiratorna zaštita

S obzirom na to da administrativne i tehničke mere ne mogu da obezbede kompletnu zaštitu, treća linija odbrane od nozokomijalne transmisije tuberkuloze je upotreba ličnih respiratora.

Lični respiratori izgledom podsećaju na standardne hirurške maske, ali su u osnovi potpuno drugačiji i znatno su skuplji. Hirurške maske su dizajnirane tako da štite operativno polje od relativno velikih respiratornih kapljica poreklom od hirurga i hirurških sestara. Ove maske ne prijanjaju čvrsto uz lice i napravljene su od papira ili platna, pa stoga nisu adekvatne za zaštitu od tuberkuloze.

Maske koje štite od transmisije tuberkuloze su poznate kao „partikularni respiratori” ili samo „respiratori”. One su dizajnirane tako da osobu koja ih nosi štite od inhalacije malih čestica infektivnog aerosola (1-5 μm). Filter kroz koji vazduh prolazi mora da zadržava ove minijaturne partikule. Kao najvažnije, respirator mora čvrsto da prijanja uz lice, naročito u predelu nosa. Savet za sve institucije koje nabavljaju respiratore je da traže modele koji su specijalno izrađeni, tako da štite od tuberkuloze i zadovoljavaju međunarodne standarde kvaliteta.

S obzirom na njihov izgled i relativno visoku cenu, nekada se pogrešno pretpostavlja da su lični respiratori jedini dovoljni i potrebni za zaštitu od transmisije tuberkuloze. Međutim, respiratori se ne mogu nositi stalno i vrlo je verovatno da zdravstveni radnik u inicijalnom kontaktu sa bolesnikom sa neprepoznom tuberkulozom ili MDR-TB neće imati respirator. Imajući

ovo u vidu, jasno je da su značajnije administrativne mere kontrole koje imaju za cilj detekciju i odvajanje infektivnih bolesnika, kao i tehničke mere koje umanjuju rizik, čak i kada je u pitanju kontakt sa neprepoznatim slučajem tuberkuloze.

10 Vođenje dokumentacije i izveštavanje

10.1 Obrasci i registri

U ovom delu je prikazan osnovni set obrazaca koji omogućavaju pravilno prijavljivanje, praćenje i lečenje, kao i izveštavanja o ishodima lečenja u Kategoriji IV.

10.1.1 Karton lečenja u Kategoriji IV (Obrazac 01)

Bolesnik koji je registrovan u Kategoriji IV treba da poseduje karton lečenja Kategorije IV, koji popunjava zdravstveni radnik. U kartonu treba dnevno da se registruje davanje lekova pod nadzorom. Ovaj karton predstavlja primarni izvor informacija koje su potrebne za popunjavanje i periodične dopune registra lečenja u Kategoriji IV.

Kada se bolesnik premešta (npr. iz specijalizovane bolnice u okružnu instituciju nakon prvih meseci lečenja), ovaj karton, uz otpusnu listu, prati bolesnika. Kopija ovog kartona se koristi kao obrazac prijave i u njemu se beleži konačan ishod lečenja.

Karton lečenja Kategorije IV sadrži sledeće rubrike:

Strana 1

- **Osnovne demografske i kliničke podatke:** ime i prezime, adresa, pol, starost, telesna težina itd.
- **Registracioni broj u Kategoriji IV:** ovo je novi jedinstveni identifikacioni broj za svakog bolesnika koji potpada pod Kategoriju IV.
- **Datum registracije bolesnika u Kategoriji IV**
- **Registracioni broj iz prethodnog okružnog TB dispanzera i datum prijavljivanja**
- **Registraciona grupa u skladu sa istorijom prethodnog lečenja anti-tuberkuloticima**

Pored već definisanih pet registracionih grupa, u svrhu sistema prijavljivanja i izveštavanja bolesnici nadalje treba da se klasifikuju prema ishodima prethodnog lečenja: neuspešno lečeni, prekinuto lečenje i recidiv. S tim u vezi primenjivaće se sedam registracionih grupa. Koji bolesnik pripada

kojoj grupi određuje se na osnovu istorije prethodnog lečenja u vreme uzimanja uzorka sputuma, koji je kasnije korišćen u potvrdi MDR-TB.

1. **Novooboleli:** Bolesnik koji nikada pre nije bio lečen antituberkuloticima ili je lečen manje od mesec dana. Ova definicija obuhvata bolesnike kojima je rađen test osetljivosti na lekove na početku režima lečenja, prema protokolu Kategorije novoobolelih, a potom su prebačeni na režim lečenja u Kategoriju IV zbog nastale rezistencije.
2. **Recidiv:** Bolesnik koji je prethodno lečen od tuberkuloze, bio proglašen izlečenim ili je imao završeno lečenje, a potom dijagnostikovao kao MDR-TB.
3. **Lečenje nakon prekida:** Bolesnik koji se vraća na lečenje sa potvrđenom MDR-TB nakon prekida lečenja, koji je trajao dva meseca ili duže.
4. **Lečenje nakon neuspešnog lečenja prvi put:** Bolesnik koji se vraća na lečenje nakon što je prvi put lečenje bilo neuspešno.
5. **Lečenje nakon neuspešnog ponovnog lečenja:** Bolesnik koji se vraća na lečenje nakon ponovnog neuspešnog lečenja.
6. **Doseljen:** Bolesnici iz Kategorije IV koji su prebačeni iz drugog registra lečenja TB rezistentne na lekove, radi nastavka lečenja u Kategoriji IV. O ishodu njihovog lečenja treba da se izvesti jedinica iz koje su preseljeni kako bi ona, zatim, mogla da izvesti za kohortu u kojoj su prvobitno počeli lečenje u Kategoriji IV. Ova grupa se isključuje iz kvartalnih izveštaja jedinice u kojoj je započeto lečenje, a izveštaji se odnose na prijavljivanje i rezultate terapije.
7. **Ostali:** Bolesnici iz Kategorije IV koji se ne uklapaju u napred navedene definicije. Ova grupa obuhvata bolesnike iz Kategorije IV koji su bili lečeni izvan DOTS programa i za koje je ishod poslednje terapije nepoznat.
 - **Prethodno lečenje tuberkuloze:** U ovom delu kartona se nabraja i opisuje prethodno lečenje antituberkuloticima i ishod tog lečenja. Počnite sa prvom terapijom i obeležite je brojem 1. Specifični lekovi mogu da se nabroje u rubrici u skladu sa standardnim načinom obeležavanja režima antituberkulotika (na prednjoj strani kartona lečenja su navedene skraćenice). Ovde se, takođe, beleže ishodi svih prethodnih lečenja (izlečen, završeno lečenje, neuspešno lečenje ili prekinuto).
 - **Prethodno korišćeni lekovi druge linije:** U ovoj rubrici odgovorite sa „da” ukoliko je bolesnik primao bilo koji od nabrojanih antituberkulotika druge linije na prednjoj strani formulara lečenja TB duže od jednog meseca. Suprotno, odgovor je „ne”.
 - **Podaci o HIV-u:** U ovoj rubrici se beleži da li je ikada rađeno testira-

nje na HIV, datum testiranja i da li je bolesnik na antiretrovirusnoj (ART) i/ili kotrimoksazol preventivnoj terapiji (CPT).

- **Kontrole pred stručnim konzilijumom, datumi i odluke:** U ovoj rubrici je predviđen prostor da se zabeleže sve veće promene koje su utvrđene na sastancima konzilijuma.

Strana 2

- **Praćenje rezultata razmaza sputuma i kulture:** Ubeležiti datum, broj uzorka i rezultat direktnog razmaza sputuma i kulture. Takođe je potrebno ubeležiti i datum direktne mikroskopije i kulture na osnovu kojih je određeno da se bolesnik prijavi u Kategoriju IV. Mesec „0” je vreme uzimanja uzorka sputuma na početku režima lečenja u Kategoriji IV. **Rezultati ispitivanja osetljivosti na lekove:** Zabeležiti datum i rezultate svih testova kojima je ispitivana osetljivost na lekove.

Strane 3 i 4

- **Režim lečenja:** Inicijalni režim lečenja u Kategoriji IV beleži se u kartonu lečenja kao i bilo koja promena u istoj rubrici. Po jedna linija je namenjena za svaki datum kada se lek ili lekovi menjaju. Ukoliko se doziranje leka progresivno povećava (počinje se sa 250 mg etionamida dnevno i povećava za 250 mg tri puta dnevno do postizanja pune doze), to se obično ne beleži u kartonu lečenja, ali treba da se registruje u bolesničkom zdravstvenom kartonu.
- **Primena lekova:** Predviđena je po jedna linija za svaki mesec čime se olakšava procena saradnje bolesnika. Svakog dana se obeležava po jedna kućica za datu terapiju.
- **Praćenje telesne težine, laboratorijskih nalaza i rendgenskih snimaka:** Ovi podaci mogu da se zabeleže u kartonu lečenja u rubrici mesečno davanje lekova, u poslednjoj koloni.
- **Ishod lečenja:** Na kraju lečenja ishod se beleži u kartonu lečenja.

10.1.2 Registar Kategorije IV (Obrazac 02)

Bolesnici koji imaju mono- ili polirezistenciju na TB, koja zahteva manje promene lekova, treba da ostanu u Okružnom registru za tuberkulozu gde se beleži promena njihovih režima lečenja. Međutim, ukoliko se posumnja da je kod takvih bolesnika nastala MDR-TB i kojima se uvodi novi režim koji je planiran za lečenje MDR-TB, oni treba da se unesu u Registar Kategorije IV koji je opisan u daljem tekstu.

Registar Kategorije IV je registar svih bolesnika koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za režime lečenja u Kategoriji IV. Ovaj registar omogućava brzu procenu sprovođenja lečenja u Kategoriji IV, olakšava kvartalno izveštavanje i analizu otkrivanja slučajeva i ishoda lečenja.

Nacionalni program za kontrolu TB definiše gde će biti smešten Registar Kategorije IV. Kada je, kao kod nas, lečenje bolesnika u Kategoriji IV u prvim mesecima centralizovano u jednoj jedinici (u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti i TB, „Ozren-Sokobanja“), ova ustanova poseduje Registar Kategorije IV. Ukoliko se delimično ili celokupna terapija u Kategoriji IV obavlja u drugim ustanovama, i one moraju da vode Registar Kategorije IV.

Registar Kategorije IV se popunjava na osnovu informacija iz kartona o lečenju u Kategoriji IV i treba redovno da se unosi svaka nova informacija. Kod inicijalnog prijavljivanja obično se popunjava prvih osam kolona, a ostatak informacija o prijavi se vremenom unosi iz kartona lečenja.

Svi bolesnici kod kojih je indikovano režim lečenja u Kategoriji IV treba da budu prijavljeni u Registru Kategorije IV, bez obzira na to da li je terapija započeta ili nije u Kategoriji IV.

U Registru Kategorije IV beleže se sledeći podaci:

- **Registracioni broj Kategorije IV:** To je jedinstven broj za svakog bolesnika koji ulazi u Kategoriju IV.
- **Datum prijavljivanja**
- **Ime i prezime, pol, datum rođenja, adresa**
- **Registracioni broj u Okružnom TB registru:** Svi bolesnici treba da budu prijavljeni u Okružnom registru za tuberkulozu. Bolesnik koji iz bilo kog razloga nikada nije bio prijavljen u Okružnom registru za TB, treba tu da se prijavi a broj prebaci u Registar Kategorije IV.
- **Lokalizacija bolesti:** Plućna ili vanplućna (napomena: bolesnik koji ima i plućnu i vanplućnu tuberkulozu registruje se kao slučaj plućne tuberkuloze).
- **Registraciona grupa**
- **Već primao lekove druge linije:** Navedite „da” ili „ne” (videti objašnjenje u Obrascu 01).
- **Test osetljivosti na lekove:** Datum i rezultati. Bolesnik može da ima više od jednog testa. Unesite rezultate testa za bolesnika koji je registrovan u Kategoriji IV. Ukoliko se čeka na rezultate testa osetljivosti, oni se unose kada pristignu. Naredni testovi se ne beleže u registar. Ukoliko bolesnik ima više od jednog testa, rezultati se beleže u kartonu lečenja.
- **Razlozi za registraciju u Kategoriji IV:** Razlozi uključuju potvrđenu MDR-TB ili suspektnu MDR-TB. Iako se bolesnik dijagnostikuje sa

MDR-TB na osnovu testa osetljivosti na lekove, u kolonama za H i R, registar treba da ima odvojenu kolonu koja pravi razliku između bolesnika sa potvrđenom ili suspektom MDR-TB u Kategoriji IV.

- **Režim lečenja u Kategoriji IV:** Zabeležiti inicijalni režim lečenja u Kategoriji IV koristeći skraćenice naziva lekova i upisati datum kada je otpočet režim lečenja.
- **Praćenje rezultata direktne mikroskopije i kulture:** Datum i rezultat. Uputstva i načini za beleženje rezultata direktne mikroskopije i kulture su ukratko prikazani na strani 4 registra (Obrazac 02).
- **Ishod lečenja:** Upisati ishod.
- **HIV status:** Ukoliko postoji.
- **Napomene:** ova rubrika je rezervisana za svaku dopunsku informaciju.

10.2 Izveštavanje

10.2.1 Kvartalni izveštaji o prijavljivanju slučajeva u Kategoriji IV (Obrazac 07)

Kvartalni izveštaj se popunjava na osnovu Registra Kategorije IV i koncipiran je tako da izveštava o broju bolesnika registrovanih u Kategoriji IV, kao i o tome koliki je broj bolesnika koji su započeli režim lečenja u Kategoriji IV. Obično se između registracije i početka terapije javlja značajan vremenski razmak, tako da su takve informacije približni pokazatelj pokrivenosti terapijom. Kvartalni izveštaj takođe pokazuje koliko je bolesnika sa MDR-TB registrovano u tom kvartalu, a prema tipu slučaja. Ovaj izveštaj se popunjava sa zakašnjenjem od jednog kvartala da bi se ostavilo dovoljno vremena da pristignu rezultati kultivacije i senzitivnosti na lekove. Na primer, TB bolesnik prijavljen u prvom kvartalu godine (1. januar do 31. mart tekuće godine) treba da uđe u kvartalni izveštaj posle 1. jula za datu, tekuću godinu.

10.2.2 Šestomesečni privremeni izveštaj o ishodu lečenja (Obrazac 08a i 08b)

Svaka kvartalna kohorta definisana datumom početka terapije u Kategoriji IV treba da ima preliminarni izveštaj o ishodu. Ovaj izveštaj priprema centralna TB jedinica na osnovu Registra Kategorije IV. Pošto do konačnih rezultata obično prođe 2-3 godine, neophodno je i izveštavanja o preliminarnim rezultatima u svim kohortama.

Preseci se rade nakon 9 i 12 meseci od poslednjeg upisanog datuma za tu kohortu. Presek na 9 meseci omogućava da podaci o kultivaciji u 6. mesecu lečenja budu dostupni za sve bolesnike u kohorti. Na primer, TB bolesnici koji su počeli sa terapijom tokom prvog kvartala tekuće godine (1. januar – 31. mart) treba da imaju popunjen obrazac „Šestomesečna procena o ishodu” od 1. januara sledeće godine.

10.2.3 Godišnji izveštaj ishoda lečenja u režimu Kategorije IV (Obrazac 09)

Ovaj izveštaj daje konačne rezultate lečenja po godini, od početka lečenja, ukupan broj i stratifikovano, po rezultatima direktne mikroskopije i kultivacije, kao i po kategoriji prijavljenog bolesnika. Kako je lečenje dugotrajno, rezultati se posmatraju retrospektivno u dužem vremenskom periodu. Obrazac 09 se popunjava i u 24. i u 36. mesecu lečenja, nakon što je poslednji bolesnik počeo sa terapijom u kohorti. Većina bolesnika će završiti lečenje za 24 meseca, a to omogućava preliminarnu procenu stope izlečenja. Pošto izvestan broj bolesnika može da bude na terapiji duže od 24 meseca, obrazac se popunjava ponovo u 36. mesecu, nakon što je poslednji bolesnik u kohorti počeo lečenje. Evaluacija u 36. mesecu se smatra konačnim rezultatom kohortne analize lečenja.

10.2.4 Izveštaj za konzilijum

Za svakog pojedinačnog MDR-TB obolelog, konzilijum se sastaje tromesečno. Ordinirajući lekar je dužan da pripremi celokupnu dokumentaciju i najrelevantnije podatke za praćenje lečenja upiše u Izveštaj.

10.2.5 Lista neželjenih dejstava AT lekova

U listu se upisuju sva neželjena dejstva terapije lekovima druge linije tokom trajanja lečenja. Upisuju se: neželjeno dejstvo, datum ispoljavanja, režim lečenja tokom koga se neželjeno dejstvo ispoljilo, ime leka koji je verovatno doveo do ispoljavanja neželjenog dejstva, način lečenja neželjenog dejstva, datum prestanka istog, režim kojim je nastavljeno lečenje i sve eventualne primedbe.

Literatura

1. Radosavljević–Ašić G, Rebić P, Pavlović S, Kuruc V, Savić B, Jevtović Đ, Ristić L, Ćurčić R, Lazarević N. Stručno-metodološko upustvo za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze u Republici Srbiji. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2009.
2. WHO., „Smernice za programsko lečenje tuberkuloze rezistentne na lekove“. WHO/HTM/TB/2006.361.
3. WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines. WHO/HTM/TB/2009.420.
4. Savić B, Vuković D, Stefanović G, Tomić Lj, Dakić I. Vodič za mikrobiološku dijagnostiku tuberkuloze. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2009.
5. WHO., „Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis Emergency update 2008“. WHO/HTM/TB/2008.402.
6. *Management of MDR-TB: a field guide: a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI)*. WHO/HTM/TB/2008.402a.
7. *Tuberculosis infection control in the era of expanding HIV care and treatment. Addendum to WHO Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-Limited Settings*, 1999.

Obrasci

Karton lečenja Kategorije IV

Ime: _____

Broj u registru Kategorije IV: _____

Datum upisa u registar Kategorije IV: __/__/__

Broj u okružnom registru za TB: _____

Datum upisa u okružni registar za TB: __/__/__

Adresa: _____

Opština: _____

Ustanova: _____

Pol: M Ž

Starost: _____ Datum rođenja: __/__/__

Telesna težina (kg) _____ Visina (cm) _____

Lokalizacija: plućna vanplućna obe

Lokalizacija vanplućne TB: _____

	Tip bolesnika	odabrati jedan
1	Novooboleli	
2	Ponovni slučaj	
3	Lečenje posle prekida	
4	Lečenje nakon neuspšne prve terapije	
5	Lečenje nakon neuspšne ponovne terapije	
6	Doseljen (iz druge Kategorije IV)	
7	Ostalo (prethodno lečen bez poznatog ishoda)	

Podaci o HIV statusu
Testiranje na HIV: <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> nepoznato
Datum testiranja: __/__/__ Rezultat: _____
Započeta ART: <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne Datum: __/__/__
Započeta CPT: <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> ne Datum: __/__/__

ART=antiretrovirusna terapija

CPT=ko-trimoksazol preventivna terapija

Kontrolne pred stručnim konzilijumom: datumi i odluke

Datum	Odluka	Sledeća kontrola

Prethodno lečenje tuberkuloze

Br.	Datum početka (ako je nepoznat, navesti godinu)	Režim (skraćenice lekova)	Ishod

Prethodno korišćeni lekovi druge linije? da ne

Ako da, navesti koji: _____

Skraćenice lekova

Lekovi prve linije

H = Isoniazid

R = Rifampicin

E = Etambutol

Z = Pirazinamid

S = Streptomicin

(Th = Tioacetazon)

Lekovi druge linije

Am = Amikacin

Km = Kanamicin

Cm = Kapreomicin

Cfx = Ciprofloksacin

Ofx = Ofloksacin

Lfx = Levofloksacin

Mfx = Moksifloksacin

Gfx = Gatifloksacin

Pto = Protionamid

Eto = Eitonamid

Cs = Cikloserin

PAS = P-aminosalicilna

kiselina

Program kontrole rezistentne TB

OBRAZAC 01

Prezime i ime bolesnika: _____

Mesec	Direktna mikroskopija sputuma		
	Datum*	Lab. br.	Rezultat
Prethodni**			
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			

Mesec	Kultura		
	Datum*	Lab. br.	Rezultat
Prethodni**			
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			

Napomene:

* Svi datumi u tabeli za direktnu mikroskopiju, kulturu i test rezistencije su datumi kada su sputumi dati.

** Datum kada je dat sputum koji je doveo do registrovanja bolesnika kao MDR-TB (ako je radan).

Način obeležavanja direktne mikroskopije (za necentrifugirane uzorke)

Nema ARB	0
1-9 ARB na 100 VP	oskudan (navesti broj ARB)
10-99 ARB na 100 VP	+
1-10 ARB na VP	++
>10 ARB na VP	+++

VP = vidno polje

Način obeležavanja kultura

Nema porast	0
Manje od 10 kolonija	oskudan (navesti broj ARB)
10-100 kolonija	+
Više od 100 kolonija	++
Bezbroj ili konfluentni rast	+++

Rezultati testa rezistencije

Datum*	S	H	R	E	Z	Km	Am	Cm	Fq	Pto/Eto	PAS	Cs	Ostali	Ostali

Način obeležavanja testa rezistencije:

R = rezistentan

O = osetljiv

K = kontaminiran

Registar Kategorije IV

Broj u Reg. Kat. IV	Datum unosa u Reg. Kat. IV	Prezime i ime bolesnika	Pol. M/Ž	Dob Datum rod. d/m/g	Adresa	Br. u okruž. reg. Datum registracije	Lokalizacija P/V/P	Tip bolesnika*	Rezultat testa rezistencije										Datum uzorka za rezistenciju	Već primao lekove druge linije	
									Uneti rezultat na osnovu koga je bolesnik registrovan u Kategoriji IV. Ako je test u toku, popuniti po dobijanju rezultata. Videti karton lečenja radi potpunijih podataka o rezistenciji. R = rezistentan; S = senzitivnan; K = kontaminiran												
									R	H	E	S	Km	Cm	Fq	Pto /Et ₀	Os.	Os.	Os.	Os.	
1				/ /																	
2				/ /																	
3				/ /																	
4				/ /																	
5				/ /																	
6				/ /																	
7				/ /																	
8				/ /																	
9				/ /																	
10				/ /																	

* 1. Novooboleli

2. Ponovni slučaj

3. Neuspešno lečen

4. Lečenje nakon neuspešne prve terapije

5. Lečenje nakon neuspešne ponovne terapije

6. Preseležen (iz drugog registra lečenja u Kategoriji IV)

7. Ostalo

Ishod lečenja Izlečen Završeno lečenje Neuspešno lečenje Prekinuto lečenje Umrlo Premešten	TB/HIV aktivnosti						Napomene
	HIV testiranje		ART da/ne Datum	CPT da/ne Datum			
	da/ne/ nepoz.	Datum			Rezultat		
Datum ishoda							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							
/ /							

**Način obeležavanja direktne mikroskopije
(za necentrifugirane uzorke)**

Nema ARB	0
1-9 ARB na 100 VP	oskudan (navesti broj ARB)
10-99 ARB na 100 VP	+
1-10 ARB na VP	++
>10 ARB na VP	+++

Način obeležavanja kultura

Nema porasta	0
Manje od 10 kolonija	oskudan (navesti broj ARB)
10-100 kolonija	+
Više od 100 kolonija	++
Bezbroj ili konfluentni rast	+++

VP = vidno polje

Skraćeni lekovi

Lekovi prve linije

- H = Isoniazid
- R = Rifampicin
- E = Etambutol
- Z = Pirazinamid
- S = Streptomcin
- (Th = Tioacetazon)

Lekovi druge linije

- Am = Amikacin
- Km = Kanamicin
- Cm = Kapreomicin
- Cfx = Ciprofloksacin
- Ofk = Ofloksacin
- Lfx = Levofloksacin
- Mfx = Moksifloksacin
- Gfx = Gatifloksacin
- Pro = Protionamid
- Eto = Etionamid
- Cs = Cikloserin
- PAS = P-aminosalicilna kiselina

Program kontrole rezistentne TB **Kvartalni izveštaj o prijavljivanju slučajeva u Kategoriji IV** OBRAZAC 07

Naziv okruga: _____ Bolesnik prijavljen u Registru Kategorije IV
 Okružni registarski broj: _____ tokom _____ kvartala _____ godine
 Ime okružnog koordinatora: _____ Datum popunjavanja obrasca: _____
 Potpis: _____

Tabela 1: Bolesnici registrovani u Kategoriji IV i započeli terapiju u Kategoriji IV

Bolesnici	Potvrđena MDR-TB	Sumnja na MDR-TB
Registrovani u Kategoriji IV		
Započeli lečenje u Kategoriji IV tokom naznačenog kvartala		

Tabela 2 : Potvrđeni slučajevi MDR-TB registrovani tokom naznačenog kvartala

Novooboleli	Plućna			Nova vanplućna	Ostali*	Ukupno
	Ponovni slučaj	Lečenje posle prekida	Prethodno lečeni			
			Neuspešno lečeni u Kategoriji I	Neuspešno lečeni u Kategoriji II		

- Ostali slučajevi uključuju prethodno lečene slučajeve plućne TB sa nepoznatim ishodom lečenja kao i sve prethodno lečene slučajeve vanplućne TB

Izveštaj za KONZILIJUM

datum:

IME BOLESNIKA:

Adresa i telefon:

Ordinirajući lekar (ime, tel):

Medicinska sestra (ime, tel):

Datum početka lečenja, terapijski režim i doze (I konzilijum):

Sadašnji režim lečenja i doze lekova:

Neželjene reakcije AT lekova (koje i na koji lek):

Kvalitet DOT-a: Ritam davanja GLC lekova (Rp):

Saradnja bolesnika:

Osoba za nadzor lečenja (ko je to? edukacija ?, ime):

Pregled bolesnika (anamneza od poslednjeg konzilijuma, fizički pregled)
(poseban pisani izveštaj)

Težina (promena u TM):

Radiološki nalaz: PA snimak, CT grudnog koša (datumi, opis u odnosu na predhodni nalaz).

Laboratorija: SE, KS, bilirubin, transaminaze, urea, kreatinin, acidum uricum, elektroliti, TSH

Drugi kontrolni pregledi (audiometrija i dr.)

Mikobakteriološka dijagnostika:

M: 2 nova nalaza sputuma / datum (7-10 dana pre konzilijuma)

K: rezultati nalaza kultura iz predhodnog pregleda i date 2 nove kulture

Test osetljivosti na AT lekove I reda (poslednji nalaz i datum):

Test osetljivosti na lekove II linije (poslednji nalaz i datum):

KOMENTAR:

Ordinirajući lekar i potpis

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.24-002.5-085(035)

PRIRUČNIK za ambulantno lečenje obolelih od rezistentne tuberkuloze / [Predrag Rebić ... [et al.]]. - Beograd : Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2011 (Beograd : Boboprint). - 69 str. [17] str. : tabele ; 24 cm

"Publikacija je štampana u okviru projekta Ministarstva zdravlja Republike Srbije 'Kontrola tuberkuloze u Srbiji' ..." -- > str. 2 - Tiraž 300. Obrasci: str. [1-17]. - Napomene uz tekst. - Bibliografija: str. 67.

ISBN 978-86-83607-62-4

1. Ребић, Предраг, 1948- [аутор]
а) Мултирезистентна туберкулоза - Лечење - Приручници

COBISS.SR-ID 183778572

PRIRUČNIK ZA AMBULANTNO LEČENJE OBOLELIH OD REZISTENTNE TUBERKULOZE

Publikaciju su pripremili članovi Republičke komisije za tuberkulozu:

Prof. dr Predrag Rebić
Prof. dr Vesna Kuruc
Dr Radmila Ćurčić
Prof. dr Branislava Savić

Izdavač
Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Priprema
New Assist

Štampa
Boboprint

Beograd
2011,

Publikacija je štampana u okviru projekta
Ministarstva zdravlja Republike Srbije
„Kontrola tuberkuloze u Srbiji“, za čiju je
realizaciju sredstva obezbedio Globalni fond za
borbu protiv AIDS-a, tuberkuloze i malarije.

