



REPUBLIKA E SHQIPËRISË
MINISTRIA E SHËNDETËSISË DHE MBROJTJES SOCIALE

MINISTRI

Nr. 5677 prot.

Tiranë, më 05.12.2019

URDHËR

Nr. 776, datë 05.12.2019

PËR

**MIRATIMIN E UDHËRRËFYESIT KOMBËTAR PËR MENAXHIMIN DHE
TRAJTIMIN E MDR-TB**

Në mbështetje të nenit 102, pika 4 të Kushtetutës së Republikës së Shqipërisë, nenit 4, pika 7 e Ligjit Nr 10107, datë 30.03.2009, “Për kujdesin shëndetësor në Republikën e Shqipërisë”, i ndryshuar, nenit 4, 31 dhe 33 i Ligjit nr. 15/2016 “Për parandalimin dhe luftimin e infeksioneve dhe sëmundjeve infektive”, dhe pikës 3 të Urdhërit nr. 513, datë 09.07.2018 Për “Ngritjen e grupeve të punës për hartimin e udhërrëfyesve të HIV dhe TB”,

URDHËROJ:

1. Miratimin e Udhërrëfyesit Kombëtar për Menaxhimin dhe Trajtimin e MDR-TB, sipas tekstit bashkëlidhur këtij urdhëri.
2. Ngarkohen mjekët e familjes, mjekët specialistë pediatër, mjekët pneumologë dhe punonjësit e kujdesit shëndetësor pranë dispanserive të sëmundjeve pulmonare për zbatimin Udhërrëfyesit Kombëtar për Menaxhimin dhe Trajtimin e MDR-TB.
3. Ngarkohen drejtoritë e spitaleve dhe përgjegjësit e shërbimeve për njohjen dhe pajisjen e shërbimeve me Udhërrëfyesin Kombëtar për Menaxhimin dhe Trajtimin e MDR-TB, si edhe zbatimin e këtij urdhëri në institucionet që drejtojnë.
4. Ngarkohet Drejtoria e Përgjithshme e Politikave dhe Zhvillimit të Shëndetësisë dhe Mbrojtjes Sociale pranë Ministrisë së Shëndetësisë dhe Mbrojtjes Sociale, Fondi i Sigurimit të Detyrueshëm të Kujdesit Shëndetësor, Spitali Universitar “Nënë Tereza”, Spitali Universitar “Shefqet Ndroqi” dhe Instituti i Shëndetit Publik për ndjekjen e zbatimit të këtij urdhëri.

Ky urdhër hyn në fuqi menjëherë.

MINISTRI

Ogerta Manastirliu



UDHËRRËFYESI KOMBËTAR PËR MENAXHIMIN DHE TRAJTIMIN E MDR-TB

Hartuar nga:

Prof. Dr. Jul Bushati

Pedagog në Universitetin e Mjeksisë në Tiranë

Dr. Brahim Beqiraj

Shef i Spitalit të Mushkërive, Spitali Pejë, Kosovë,

Rishikoi materialin eksperti ndërkombëtar

Dr. Liga Kuksa

Drejtores e Qendres së Bashkëpunimit të OBSH për Kërkim dhe Trajnim në Menaxhimin e TB
Multirezistent

Bazuar në Urdhërin Nr. 513, Datë 09.07.2018 në “Ngritjen e grupeve të Punës për Hartimin e Udhërrëfyesve të HIV dhe TB”, pika 3.

PARATHËNIE

Ky udhërrëfyes synon t'i shërbejë çdo institucioni shëndetësor spitalor ose individ të përfshirë në menaxhimin dhe trajtimin e MDR-TB në Shqipëri apo që mund të jenë përgjegjës për një proces të tillë e të ngarkuar nga Ministria e Shëndetësisë dhe Mbrojtjes Sociale. Ky udhërrëfyes është përpiluar në bashkëpunim të ngushtë me Dr. Ibrahim Beqirajn, Shef i Departamentit të MDR-TB-së në Pejë dhe njëkohësisht ekspert aktiv në trajtimin dhe menaxhimin e MDR-TB-së. Udhërrëfyesi bazohet në Urdhrin Nr. 513, datë 09.07.2018 të Ministrisë së Shëndetësisë dhe Mbrojtjes Sociale. Ky proces është drejtuar nga OBSH-ja si pjesë e asistencës teknike që do t'i ofrohet Ministrisë së Shëndetësisë dhe Mbrojtjes Sociale të Republikës së Shqipërisë për programin e financuar nga GFATM.

Ne i jemi mirënjohës Ministrisë së Shëndetësisë dhe Mbrojtjes Sociale të Shqipërisë dhe OBSH-së, Zyrës për Shqipërinë, e cila na ofroi mundësinë për të kontribuar në këtë proces të rëndësishëm për profilaksinë, diagnozën dhe trajtimin e Tuberkulozit rezistent ndaj medikamenteve në Shqipëri.

Mirënjohje e thellë shkon për të gjithë kolegët tanë dhe punonjësit e shëndetësisë që kanë kontribuar në vite në Shqipëri në luftën ndaj tuberkulozit dhe menaxhimit të MDR-TB dhe institucioneve përkatëse, përfshirë Spitalin Universitar "Shefqet Ndroqi" si lider në Shqipëri në vite në menaxhimin e trajtimin e MDR-TB dhe të gjithë ekspertëve në Shqipëri, që bujarisht kontribuan së fundmi në tryezat e organizuara nga OBSH-ja me komentet e tyre në përmirësimin e detajeve të këtij udhërrëfyesi.

Një vlerësim i posaçëm i takon zyrës së OBSH-së për Evropën dhe Zyrës së OBSH-së në Shqipëri për lehtësimin dhe mbështetjen teknike e financiare të kësaj pune. Një falenderim i veçantë shkon për Eksperten e OBSH-së Dr. Liga Kuksa dhe kolegët ekspertë të OBSH-së për Evropën (*Joint TB, HIV and viral hepatitis Programme (JTH)*) për kujdesin e rishikimit dhe miratimit të Udhërrëfyesit sipas WHO EURO.

Nuk mund të lëmë pa vlerësuar bashkëpunimin dhe mbështetjen e vazhdueshme të dhënë nga Dr. Artan Mesi, Zyra e OBSH-së në Shqipëri dhe Dr. Donika Mema, menaxhere e Programit Kombëtar të Tuberkulozit në formulimin e këtij udhërrëfyesi.

Falenderoj me këtë rast edhe përkthimin korrekt dhe përshtatjen e saktë në shqip nga znj. Anxhela Bardhyli e cila solli të plotë materialin në shqip dhe të kuptueshëm për lexuesin e adresuar shqiptar.

Udhërrëfyesi nuk është statik, por në vazhdimësi do të pasurohet, plotësohet dhe përditësohet sipas përvojave në Shqipëri dhe praktikave më të mira që hasen në pjesë të tjera të botës.

Tiranë, më 24.05.2019

Në emër të autorëve
Prof. Dr. Jul Bushati

Pasqyra e Lendes

PARATHËNIE	2
1. HYRJE	8
2 REZISTENCA NDAJ BARNAVE	12
2.1 Përkufizimet e rezistencës ndaj barnave	12
2.2 Rezultatet e trajtimit	14
2.3 Shkaqet e DR-TB	15
2.4 Ndërhyrjet për parandalimin e TB rezistent ndaj barnave	16
2.5 Diagnostikimi i MDR-TB	16
2.6 Diagnostikimi i XDR-TB	18
2.7 Konstatimi i rasteve me TB rezistent në pacientët e infektuar me HIV	18
2.8 Zbulimi i rasteve me TB- rezistente ndaj barnave	19
3. STRATEGJITË E TRAJTIMIT TË MDR-TB DHE XDR-TB	19
3.1 Skema e trajtimit të DR-TB	19
3.2 Skema për tuberkulozin rezistent ndaj isoniazidit	20
3.3 Skema e trajtimit MDR-TB	22
3.3.1 Zgjedhja e skemës së MDR-TB	23
3.3.2 Kohëzgjatja e skemave më të gjata të trajtimit MDR-TB	32
3.3.3 Procedura pas ndërprerjes të trajtimit	32
3.4 Skema e trajtimit të XDR-TB	33
3.5 Ndërhyrjet kirurgjikale në pacientët me MDR-TB	36
3.6 Trajtimi i TB të sistemit nervor qendror	37
3.7 Mjekimi ndihmes në trajtimin e TB rezistent ndaj barnave	37
3.8 Kujdesi paliativ	38
4. TRAJTIMI I TB REZISTENT NË KUSHTE DHE SITUATA TË VEÇANTA	39
	3

4.1 Shtatzënia	39
4.2 Ushqyerja me gj	40
4.3 Kontracepsioni	40
4.4 Fëmijët	41
4.5 Diabetes mellitus	42
4.6 Insuficienca renale	42
4.7 Trajtimi i bashkeqenjes së TB-rezistent dhe i HIV-it	42
4.8 Sindromi inflamator i rigjenerimit imun (IRIS)	45
4.9 Trajtimi i kontakteve të MDR-TB	47
5. MONITORIMI DHE VLERËSIMI I PACIENTËVE TË TRAJTUAR NË SKEMËN MDR-TB	48
5.1 Identifikimi dhe vlerësimi para trajtimit	48
5.2 Monitorimi i ecurisë së trajtimit	48
5.3 Ekzaminimet në fillim dhe gjatë trajtimit	50
5.4 Monitorimi dhe menaxhimi i efekteve negative	50
5.5 Raportimi i sigurisë	51
5.6 Menaxhimi i të dhënave dhe monitorimi i projektit	52
6. PËLQIMI I PACIENTIT	52
7. TRAJTIMI SPITALOR DHE AMBULATOR	53
7.1 Organizimi i Sistemit Shëndetësor në Shqipëri	53
7.2 Kontrolli i tuberkulozit në Shqipëri	53
7.3 Modelet e kujdesit ndaj MDR-TB (hospitalizimi/trajtimi ambulator)	54
8. INFORMACIONI MBI BARNAT E REJA TË TUBERKULARE	57
8.1 Kohëzgjatja e bedaquiline dhe delamanid	59
8.2 Ndërveprimet midis barnave	59
8.3 Toksiciteti i mbivendosur	61

9. LITERATURA	63
10. SHTOJCAT	65
Shtojca 1 Grupet e synuara për DST (10)	65
Shtojca 2 Konsiderata të përgjithshme për barnat kundër tuberkulozit (Përshtatur nga 10)	66
Shtojca 3. Përmbledhje e njohurive të rezistencës së kryqëzuar ndërmjet barnave anti-TB (10)	87
Shtojca 4 Përshtatja e barnave anti-TB në insuficiencën renale (10)	88
Shtojca 5. Aktivitetet për monitorimin e përgjigjes ndaj trajtimit (10)	89
Shtojca 6. Monitorimi fillestar dhe rutinor për pacientët që trajtohen me kemat MDR-TB	90
Shtojca 7. Efekte të padëshirueshme, agjentë të dyshuar dhe strategjitë e menaxhimit (10)	91
Shtojca 8 Medikamente shtesë që përdoren zakonisht në efektet anësor (10)	100
Shtojca 9. Mbivendosje të mundshme dhe toksicitete shtesë të terapisë ART dhe trajtimit anti-TB (10)	101
Shtojca 10. Efekte negative me rëndësi klinike ose interes të veçantë për aDSM	104
Shtojca 11. Ekzaminimet e planifikuara klinike dhe laboratorike për monitorimin dhe menaxhimin e sigurisë së barnave të tuberkulozit aktiv (aDSM) (nga 11)	105
Shtojca 12. Pëlqimi i informuar	106

Shkurtime

ADR	Efekte të padëshirueshme të barit
aDSM	Monitorimi dhe menaxhimi aktiv i sigurisë së barnave
AE	Efekte të padëshirueshme/negative
AFB	Bacili acidorezistent (Bacili Koch)
AIDS	Sindroma e Imunodeficiencës së Fituar
ALT	Alanine aminotransferase
ART	Terapi antiretrovirale
AST	Aspartat aminotransferase
SNQ	Sistemi Nervor Qendror
CPT	Terapi parandaluese me co-trimoxazole
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DOT	Terapi e Observuar Direkt
DOTS	Strategjia e observimit direkt të marrjes së mjekimit
DRS	Survejanca e rezistencës medikamentoze
DR-TB	Tuberkuloz rezistent
DST	Testi i ndjeshmërisë ndaj medikamentit
ECDC	Qendra Evropiane për Parandalimin dhe Kontrollin e Sëmundjeve
FDC	Medikament i kombinuar me Dozë Fikse
FQ	Fluorokinolone
FT4	Tiroksinë e lirë
GDF	Global Drug Facility (Shërbimi Farmaceutik për medikamentet anti-TB)
GFR	Niveli i filtracionit glomerular
ISSH	Instituti i Sigurimeve Shëndetësore
HIV	Infeksioni me Virusin e Imunodeficiencës Humane
Hr-TB	Tuberkuloz rezistent ndaj isoniazidit
ISHP	Instituti i Shëndetit Publik
LPA	Testi Molekular <i>Line-Probe Assay</i>
M/XDR-TB	TB multirezistent/TB me rezistence të gjera ndaj medikamenteve
MDR	Multirezistencë ndaj medikamenteve
MDR-TB	TB me multirezistencë ndaj medikamenteve
MSH	Ministria e Shëndetësisë
LKRTB	Laboratori Kombëtar i Referencës për Tuberkulozin
NRTI	Frenuesit nukleosidik të transkriptimit të kundërt
NTM	Mikobakterie jo-tuberkulare
PKT	Programi Kombëtar i Kontrollit të Tuberkulozit
PPK HIV/AIDS	Programi i Parandalimit dhe Kontrollit të HIV/AIDS
PLHIV	Person që jeton me HIV
PMDT	Menaxhimi sipas programeve të TB rezistent ndaj medikamenteve
RR-TB	TB rezistent ndaj rifampicinës
SAE	Efekt negativ i rëndë
SGOT	Transaminaza glutamik-oksaloacetike në serum
SGPT	Transaminaza glutamik-piruvike në serum
TB	Tuberkuloz
TSH	Hormoni tiro-stimulues
OBSh	Organizata Botërore e Shëndetësisë
XDR-TB	TB me rezistence të gjerë ndaj barnave
γGT	Gamma glutamyl transferase

Shkurtime të emrave të barnave anti-tuberkulare

H	Isoniazid
R	Rifampicin
S	Streptomycin
Lfx	Levofloxacin
Mfx	Moxifloxacin
Bdq	Bedaquiline
Lzd	Linezolid
Cfz	Clofazimine
Cs	Cycloserine
Trd	Terizidone
E	Ethambutol
Dlm	Delamanid
Z	Pyrazinamide
Ipm-Cln	Imipenem-cilastin
Mpm	Meropenem
Am	Amikacin
S	Streptomycin
Pto	Prothioamide
Eto	Ethionamide
PAS	p-aminosalicylic acid

1. Hyrje

Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) dhe Qendra Evropiane për Parandalimin dhe Kontrollin e Sëmundjeve (ECDC) e konsiderojnë Shqipërinë si një vend që ka një Program të mirë Kombëtar të Kontrollit të TB dhe që ka qenë i suksesshëm në luftën kundër TB. Situata epidemiologjike e stabilizuar në Shqipëri pasqyrohet në një rezistencë të ulët bakteriale dhe sidomos në TB multirezistent (MDR): < 2% në nivel kombëtar. Ka rezultate të mira trajtimi, me rreth 90% trajtime të suksesshme. (1)

Në Shqipëri (2016) incidenca e MDR/RR-TB vlerësohet të jetë 0.42 (0.05-0.78) për 100 000 banorë, mes rasteve të denoncuar të TB-së pulmonare - 7 (1-14) raste. Përqindja e vlerësuar e rasteve të TB me MDR/RR-TB mes rasteve të reja është - 2.3% (0.64-5.8) dhe në rastet e trajtuara më parë - 6.7% (0.17-32). Përqindja e rasteve të denoncuar të testuara për rezistencën ndaj rifampicinës është: raste të reja - 9%, raste të trajtuara më parë - 20%, numri total 40 (Përfshihen pacientët e diagnostikuar para vitit 2016 dhe pacientët të cilët nuk janë konfirmuar nga testet laboratorike). Një pacient MDR/RR-TB është futur në trajtim. (2)

Dy arsyt përse vazhdon të shfaqet dhe përhapet multirezistenca janë keqmenaxhimi i trajtimit të TB dhe transmetimi nga njëri person në tjetri. Përdorimi i papërshtatshëm ose i pasaktë i barnave antimikrobike ose përdorimi i formulimeve të paefektshme të barnave (si përdorimi i një bari të vetëm, i barnave me cilësi të dobët ose i kushteve të keqja të ruajtjes së tyre) dhe ndërprerja e parakohshme e trajtimit mund të shkaktojë rezistencë ndaj barnave, çka lejon me pas transmetimin e TB-rezistent, veçanërisht në ambiente të mbipopulluara siç janë burgjet dhe spitalet.

Rezistenca antimikrobike është shndërruar në shqetësim aktual për shëndetin dhe sigurinë për vendet në mbarë botën [3]. Përpjekjet globale për t'i dhënë fund tuberkulozit do të vazhdojnë të përballen me një sfidë të madhe me përhapjen e gjere të shtameve rezistente ndaj TB (4, 5, 6).

Ndërsa shumica e pacientëve me TB të ndjeshëm ndaj barnave e kryejnë trajtimin me barna të linjës së parë për një periudhë trajtimi 6-mujore dhe pas së cilit pritet që nuk do të pësojnë riaktivizim të TB (7), pacientët me TB multirezistent (MDR-TB) kërkojnë skema trajtimi që janë më të gjata, më pak të efektshme dhe më pak të aksesueshme sesa skemat e linjës së parë, si edhe më të kushtueshme, toksike dhe të komplikuara për t'u ofruar (8), duke paraqitur sfida për personelin shëndetësor në drejtim kooperimit të pacientit në zbatimin e ciklit të mjekimit dhe shpesh të së kurimit të pacientit.

Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) vlerëson se 3.9% e të sëmurëve të patrajtuar më parë dhe 21% e rasteve të trajtuara më parë në mbarë botën në vitin 2015 kishin MDR/RR-TB (9). Vetëm 20% e këtyre rasteve kanë mundësi të bëjnë analiza dhe të kenë trajtim të përshtatshëm. (9) Rezultatet e trajtimit janë më të dobëta se ato të arritura në TB e ndjeshme ndaj barnave, me normën e suksesit të trajtimit prej 52% në nivel global. (9)

Çdo vit rreth 580 000 (të intervalit 520 000-640 000) raste të reja MDR/RR-TB shfaqen mes pacientëve të rinj dhe të ritrajtuar me rreth 250 000 (të intervalit 160 000-340 000) vdekje. Në nivel global, 51% e pacientëve MDR-TB kanë shtame me rezistencë shtesë ndaj fluorokinoloneve ose agjentëve të injektueshëm të linjës së dytë, agjentëve kryesorë të çdo skeme të trajtimit MDR-TB të

linjës së dytë, ndërsa 9.5% janë rezistente ndaj të dyja këtyre klasave të barnave - TB me rezistencë të gjerë ndaj barnave (XDR-TB) (9).

Rezistenca ndaj barnave tuberkulare përbën pengesë për trajtimin dhe parandalimin e efektshëm të TB në nivel global. Tuberkulozi multirezistent (MDR-TB) shkaktohet prej shumë faktorësh dhe shtohet prej trajtimit të papërshtatshëm të pacientëve, menaxhimit të dobët të furnizimit dhe cilësisë së barnave dhe transmetimit të baktereve me anë të ajrit në vende publike. Menaxhimi i rasteve vështirësohet. (10)

Menaxhimi sipas programit të TB rezistent ndaj barnave kërkon praktika të mira në shumë aspekte të kujdesit, përfshirë shfrytëzimin e mjeteve diagnostikuese të miratuara për të konfirmuar rezistencën ndaj barnave, përdorimin e barnave të cilësisë së sigurtë, respektimin e dozave të rekomanduara të OBSH-së, mbështetjen e pacientëve për të përmirësuar zbatimin e trajtimit, dhe monitorimin e përgjigjes së pacientëve ndaj mjekimit dhe shfaqjes së efekteve të padëshiruara. Analiza mikroskopike direkte dhe kultura e sputumit ose materialit tjetër klinik mbeten aspekte të rëndësishme për të zbuluar herët dështimin e trajtimit. (11)

Futja e mjeteve të reja diagnostikuese dhe trajtuese për menaxhimin e TB rezistent ndaj barnave po jep një kontribut të rëndësishëm, që mundëson diagnostikimin e hershëm të TB multirezistent (MDR-TB), dhe trajtimin më të efektshëm në rastet kur alternativat terapeutike janë tejet të kufizuara. (10)

Identifikimi dhe trajtimi i efektshëm i të gjithë individëve me TB aktiv është guri i themelit të parandalimit, kontrollit dhe kësaj që eliminon TB. Trajtimi i MDR-TB është më kompleks dhe i shtrenjtë. Skemat nuk janë vetëm më pak të efektshme nga skemat e trajtimit të TB të ndjeshëm ndaj barnave, por janë gjithashtu më toksike (mund të shkaktojnë efekte anësore të rënda) dhe zgjasin më shumë në kohë. Shumë pacientë e kanë të vështirë që t'i përmbahen trajtimit që mund të shkaktojë efekte anësore të rënda fizike. Rezistenca ndaj barnave ka më shumë gjasa të shfaqet kur pacientët nuk e kryejnë një dekurs të plotë të trajtimit, ose kur është përshkruar një skemë e pasaktë ose është keqlllogaritur kohëzgjatja e terapisë. Mund të shfaqet edhe kur barnat nuk janë cilësore ose të padisponueshme rregullisht. (12)

Për pacientët me MDR-TB, mbështetja psikosociale është e rëndësishme sepse, përveç rolit stresues të disa faktorëve që favorizojnë sëmundjen, sëmundja ndikon gjithashtu në cilësinë e jetës prej efekteve afatgjata të saj dhe reaksioneve të dëmshme nga barnat e shkaktuar nga trajtimi. Mbështetja sociale kontribuon në përmirësimin e cilësisë së jetës, për t'i mundësuar pacientit akses në kujdesin shëndetësor dhe zbatim të përpiktë të trajtimit. Përpara se të regjistrohen për t'u trajtuar për MDR-TB, të gjithë pacientët duhet të marrin këshillimin e duhur që të marrin vendime vetë pasi të jenë informuar. Materialet informuese të pacientit duhet të pasqyrojë ndryshimet e reja në mënyrë që pacientët të informohen në mënyrë të përshtatshme për mundësitë e trajtimit. Për më tepër, monitorimi dhe menaxhimi aktiv i sigurisë së barnave tuberkulare (aDSM) është thelbësor për të gjithë pacientët e regjistruar në trajtimin MDR-TB. (10, 20)

Është e domosdoshme të theksohet se strategjia DOTS mbetet guri i themelit për kontrollin e TB dhe mjeti më i efektshëm për parandalimin e shfaqjes dhe përhapjes së rezistencës ndaj barnave. Pa

ekzistencën e plotë të elementeve thelbësore të kontrollit të TB, menaxhimi i MDR-TB padyshim do të dështojë në periudha afatgjata, pasi nuk mund të kontrollohet nëse “nuk mbyllet rubineti”. (13)

Menaxhimi i MDR-TB paraqet një sfidë të jashtëzakonshme për programet kombëtare të tuberkulozit. Në menaxhimin sipas programeve të TB është prioritet parandalimi i krijimit dhe amplifikimit të rezistencës ndaj barnave. (14) Nëse TB (DR-TB, referuar rezistencës ndaj cilitdo bar) është prezent ose zhvillohet gjatë trajtimit, është e domosdoshme të aplikohet një skemë e përshtatshme e DR-TB. (15)

Parandalimi i MDR-TB fillestar dhe menaxhimi i duhur i rasteve ekzistuese janë çelësi për kontrollin e efektshëm të përhapjes së TB. Praktikë e kujdesit dhe kontrollit cilësor me nivel të lartë të zbulimit dhe kurimit të rasteve, DST për të gjithë pacientët dhe sigurimi i trajtimit të përshtatshëm për të gjithë pacientët me DR-TB janë vendimtare për kontrollin e TB. (17)

Në vitin 2014, Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) dhe Shoqata Evropiane e Sëmundjeve Respiratore publikuan një kuadër për eliminimin e tuberkulozit (TB) në vendet me incidencë të ulët, duke përshkruar masat prioritare për të arritur këtë qëllim. Ato përfshijnë: investime në mjete të reja për diagnostikimin e hershëm, akses në testimin universal të ndjeshmërisë ndaj barnave (DST), gjurmimin e kontakteve dhe mbikëqyrjen e vazhdueshme. (17, 18)

Udhërrëfyesit e vitit 2016 theksojnë rëndësinë e 1) kombinimit optimal të barnave dhe qasjes ndaj krijimit të skemave për pacientët (të rriturit dhe fëmijët) me RR-TB, MDR-TB, XDR-TB dhe TB rezistent ndaj isoniazidit, pacientët me sëmundjen nga *Mycobacterium bovis*; 2) efektivitetit dhe sigurisë së skemave të standardizuara që zgjasin deri në 12 muaj për trajtimin e pacientëve me MDR-TB ("skema më të shkurtra") karahasuar me trajtimin më të gjatë konvencional; 3) efektit që ka koha e nisjes së trajtimit në rezultatet e pacientëve me rezistencë ndaj barnave; dhe 4) efektit të ndërhyrjeve kirurgjike në rezultatet e trajtimit të pacientëve me TB rezistent ndaj barnave. (19)

Një tjetër risi është ajo e asimilimit të trajtimit të formave të TB rezistente ndaj rifampicinës (TB RR) në format e MDR; rekomandimet gjithashtu zbatohen për rastet e TB RR me mungese rezistence ose të panjohur ndaj isoniazidit. Për më tepër, testi i rezistencës gjenotipike për barnat e linjës së dytë (të tilla si GenoTypeMTBDRsl) është përcaktuar si vlera e shtuar ndaj interventit kirurgjikal dhe regjimit të përshtatshëm të trajtimit.

Në gusht 2018 (20) dhe në 2019 (44), OBSH komunikoi ndryshimet kyçe në trajtimin e TB multirezistent dhe TB rezistent ndaj rifampicinës (MDR/RR-TB) dhe hapat e menjëhershëm që duhet të ndërmerren për të siguruar që pacientët MDR/RR-TB të marrin trajtim në përputhje me provat e fundit mbi efektivitetin dhe sigurinë.

Disa përcaktime të rishikuara janë (44):

- Shtrirja ose graviteti i sëmundjes në pacientët mbi 14 vjeç zakonisht përcaktohet nga prania e kavernave ose leziona bilaterale në radiografinë torakale ose BK pozitiv në mikroskopinë direkte. Në fëmijë nën 15 vjeç sëmundje e rëndë përcaktohet si prezencë kavernash ose leziona bilaterale pulmonare në radiografinë pulmonare ose TB ekstrapulmonar përveç limfadenopatisë TB (limfadenit periferik ose mediastinal pa kompresion). Në fëmijët, prezenca e keqshqyerjes së avancuar (e

përcaktuar si sindrom ose nga përcaktimi i matjeve peshë dhe gjatësi) ose e imunosupresionit të avancuar ose bakteriologjia pozitive e tuberkulozit (mikroskopja, Xpert® MTB/RIF, kultura) gjithashtu mund të merren parasysh në përcaktimin e gravitetit të sëmundjes.

- Faza intensive (ose injektabel) është pjesa fillestare e një regjimi më të shkurtër ose më të gjatë për trajtimin e MDR/RR-TB, kur është përdorur një medikament i injektueshem - amikacin, capreomycin, kanamycin ose streptomycin. Regjimet pa medikament të injektueshëm konsiderohen të mos kenë fazë intensive.

- Regjimet më të gjata MDR-TB janë ato që përdoren për trajtimin e MDR/RR-TB, që zgjasin 18 muaj ose më shumë dhe janë të standardizuara ose individualizuara. Këta regjime zakonisht janë të skicuara për të përfshirë një numër minimal i barnash të TB të linjës së dytë, që konsiderohen të jenë efektive bazuar në historinë e pacientit ose përcaktimet e rezistencës mikobakteriale. Termi "konvencional" i përdorur më parë për t'iu referuar regjimeve të tilla u ndërpre në vitin 2016.

- Një regjim më i shkurtër MDR-TB i referohet një kursi trajtimi për MDR/RR-TB që zgjat 9-12 muaj, i cili është gjërësisht i standardizuar dhe përbërja dhe kohëzgjatja bazohet në të dhënat e rezultateve.

- Medikamenti i linjës dyte TB është medikamenti i rezervuar për trajtimin e TB rezistent. Barnat e TB të linjës së parë, që përdoren për trajtimin e TB sensibil - ethambutol, isoniazid dhe pirazinamid - mund të përdoren gjithashtu në regjimet MDR-TB (streptomycin tani konsiderohet medikament i linjës së dytë dhe përdoret vetëm si zëvendësim për amikacinen, kur amikacina është nuk disponohet ose është konfirmuar rezistencë ndaj saj).

- Efekte anesore serioze (Serious adverse events, SAEs) janë ato ngjarje të padëshirueshme (AE) të klasifikuara si Grada 3 (e rëndë), Grada 4 (të rrezikshme për jetën apo invalidizuese) ose Grada 5 (vdekje lidhur me AE) (10), ose që çuan në ndalimin e mjekimit përgjithmonë. SAE janë përkufizuar shpesh si AE që ose çojnë në vdekje ose një përvojë kërcënuese për jetën; në hospitalizimin ose zgjatje e hospitalizimit; paaftësi të vazhdueshme ose të rëndësishme; ose në një anomali të lindur. Menaxhimi i SAE mund të kërkojë ndërprerjen e medikamentit që dyshohet se ka shkaktuar ngjarjen.

Udhërrëfyesi "Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB" është një kontribut në përcaktimin e të gjitha hapave dhe kërkesave, roleve dhe përgjegjësi që lidhen me menaxhimin dhe trajtimin e MDR-TB; në skemat MDR-TB për menaxhimin dhe trajtimin e MDR-TB; asistencë në protokollet e trajtimit të të gjithë pacientëve me MDR-TB; dhe ofron të gjitha mundësitë për trajtimin dhe menaxhimin e të gjithë pacientëve me MDR-TB në Shqipëri. Ky udhërrëfyes është pjesë e serisë së udhërrëfyesëve mbi Menaxhimin dhe trajtimin e TB dhe LTBI; Menaxhimin dhe trajtimin e TB tek fëmijët; Udhërrëfyesit e kontrollit të infeksionit të TB dhe MDR-TB dhe Politikat e depistimit për personelin shëndetësor; Udhërrëfyesit e menaxhimit të barnave; dhe Protokoli Operacional mbi Shërbimet me në Qendër Pacientin me TB brenda PPK-së.

Këta udhërrëfyes i shërbejnë personelit mjekësor të qendrës që menaxhon dhe trajton pacientët me MDR/RR-TB dhe rrjetit antituberkular të angazhuar në profilaksinë, diagnozën dhe trajtimin e këtyre pacientëve.

2 Rezistenca ndaj barnave

2.1 Përkufizimet e rezistencës ndaj barnave

Konfirmimi i rezistencës ndaj barnave varet nga diagnoza laboratorike.

Testimi i ndjeshmërisë ndaj medikamenteve (DST) i referohet testimit in vitro duke përdorur metodat fenotipike për të përcaktuar ndjeshmërinë e MTB ose teknikat molekulare për të zbuluar mutacione mikobakteriale që japin rezistencë ndaj antituberkulareve (44).

Klasifikimi sipas rezistencës ndaj barnave:

- **Monoresistenca:** rezistenca ndaj vetëm një bari anti-TB të linjës së parë.
- **Polirezistenca:** rezistenca ndaj më shumë se një bari anti-TB të linjës së parë (përveç izoniazidit dhe rifampicinës).
- **Multirezistenca:** rezistenca ndaj të paktën izoniazidit dhe rifampicinës.
- **Rezistencë e gjerë ndaj barnave:** rezistencë ndaj çdo fluorokinoloni dhe të paktën njërit nga tre barnat e të injektueshme të linjës së dytë (capreomycin, kanamycin dhe amikacin), plus MDR.
- **Rezistenca ndaj rifampicinës:** rezistenca ndaj rifampicinës e zbuluar me anë të metodave fenotipike ose gjenotipike, me ose pa rezistencë ndaj barnave të tjera anti-TB. Ajo përfshin çdo rezistencë ndaj rifampicinës, qoftë monoresistencë, polirezistencë, MDR ose XDR.

Këto kategori nuk janë reciprokisht përjashtuese. Për shembull, kur rendisim TB rezistente ndaj rifampicinës (RR-TB), përfshihen edhe TB multirezistent (MDR-TB) dhe TB me rezistencë të gjerë ndaj barnave (XDR-TB). (10, 13, 21)

Llojet e rasteve rezistente ndaj barnave:

Ka dy rrugë kryesore që çojnë në zhvillimin e TB aktiv - rezistent ndaj barnave:

(1) rezistenca e fituar (sekondare) ndaj barnave dhe (2) rezistenca primare ndaj barnave.

1- Rezistenca e fituar (sekondare) ose rezistenca ndaj barnave në një rast me TB të trajtuar më parë: Prania e shtamit rezistent në pacient me TB, i cili më parë ka marrë të paktën një muaj terapi antituberkulare. Këto raste ka gjasa të jenë infektuar fillimisht me një shtam *M. tuberculosis* i ndjeshëm ndaj barnave, por gjatë trajtimit antituberkular, u shfaq rezistenca ndaj barnave. Pa gjenotipizimin i shtameve të izoluara fillestare dhe të mëvonshme, është e pamundur të diferencohet nëse pacientët e trajtuar më parë kanë qenë gjithmonë të infektuar me shtamet rezistente ndaj barnave, janë reinfektuar me një shtam të ri me rezistencë ndaj barnave (rezistenca primare), ose nëse shtamet e tyre u zhvilluan gjatë trajtimit (rezistenca sekondare). Për këtë arsye përdoret terminologjia e sotme: rezistenca ndaj barnave në rastet e reja kundrejt atyre të trajtuara më parë. (21)

Rezistenca e fituar ndaj barnave është rezultat i cilësisë së pamjaftueshme, të paplotë ose të dobët të trajtimit, që lejon përzgjedhjen e shtameve mutante rezistente. Nëse TB i ndjeshëm ndaj barnave trajtohet me një skemë të mbështetur ekskluzivisht në një bar të vetëm të efektshëm ndaj TB-së,

ekziston rreziku që të përzgjidhen dhe të shumohen më tej gjatë trajtimit bakteret me mutacione rezistente ndaj barnave, duke u shndërruar në shtam dominant. Nëse një person i infektuar me një shtam, fillimisht rezistent ndaj një bari të caktuar, trajtohet me atë bar plus një bar të ri shtesë, atëherë ekziston rreziku i zhvillimit të rezistencës ndaj barit të shtuar. Shtimi i njëpasnjëshëm i barnave mund të çojnë në forma më të rënda të rezistencës ndaj barnave deri në format eventualisht te patrajtueshme të TB.

Mutacionet e njëkohshme natyrore të *Mycobacterium tuberculosis* që përfundojnë në rezistencë ndaj më shumë se një medikamenti antituberkular janë shumë të rralla. Prandaj, trajtimi i duhur me një kombinim të disa barnave antituberkulare me cilësi të garantuar zvogëlon në mënyrë drastike rrezikun e përzgjedhjes së shtameve rezistente. Kjo është logjika për përdorimin e një kombinimi barnash me cilësi të garantuar gjatë trajtimit të TB, duke u siguruar për zbatimin e mirë të trajtimit. Rezultatet e dobëta të trajtimit, përfshirë TB rezistente ndaj barnave, mund të shkaktohen nga trajtimi i papërshtatshëm; cilësia dhe furnizimi i papërshtatshëm i barnave dhe faktorë që lidhen me pacientët që pengojnë zbatimin dhe përgjigjen ndaj trajtimit. (10)

Rezistenca klinike e konsiderueshme ndaj barnave shfaqet zakonisht pas 1-2 muajve të administrimit të një skeme të papërshtatshme barnash. (21)

2 - Rezistenca primare ndaj barnave ose Rezistenca ndaj barnave në një rast të ri me TB: Prania e një shtami rezistent të *M. tuberculosis* në një pacient të sapodiagnostikuar me TB, i cili nuk është trajtuar më parë me barna tuberkulare (ose me terapi me kohëzgjatje prej më pak se një muaj). (21)

Rezistenca primare ose fillestare ndaj barnave do të thotë që një person është infektuar me një shtam të TB rezistent ndaj barnave. Transmetimi i TB rezistent ndaj barnave ndodh pikërisht në të njëjtën mënyrë si transmetimi i TB të ndjeshëm ndaj barnave. Prevalenca e lartë në komunitet e TB rezistent ndaj barnave shton riskun e ekspozimit ndaj TB rezistent ndaj barnave. TB rezistent ndaj barnave i padiagnostikuar, i patrajtuar ose i keqtrajtuar me barna, kontribuon në favorizimin e prevalencës së lartë të TB rezistent ndaj barnave, si dhe në përqindje të larta të rasteve me TB infektiv rezistent ndaj barnave në komunitet. (10)

Recidivë e TB-së përkufizohet në se ndodh (1) ose (2) pas kurimit ose përfundimit të trajtimit:

1. Dy kultura pozitive të njëpasnjëshme, ose
2. Një kulturë pozitive me shenja dhe simptoma klinike ose përkeqësim që duket në radiografi (një rezultat i vetëm pozitiv i analizës direkte të sputumit ose kulturës, pa përkeqësim klinik ose radiografik pas përfundimit të trajtimit, nuk garanton prova të mjaftueshme për të përcaktuar recidivën e TB).

Nëse është i mundur të bëhet gjenotipizmi, recidiva e TB mund të klasifikohet më tej si riaktivizim, riinfektim ose e papërcaktuar siç përkufizohet më poshtë:

- **Riaktivizim:** shtami i episodit të përsëritur kanë të njëjtin model gjenotipi me izolatet e episodit të parë të MDR-TB.
- **Riinfektimi:** shtami i episodeve të përsëritura dhe i episodit të parë të MDR-TB kanë modele të ndryshme gjenotipike.

- **I papërcaktuar:** nuk ka informacion të mjaftueshëm për të përcaktuar nëse episodi i përsëritur ka ndodhur për shkak të riaktivizimit ose riinfektimit.

2.2 Rezultatet e trajtimit

Përkufizimet e rezultateve të trajtimit për pacientët e trajtuar për RR-/MDR-TB me anë të kombinimit të barnave së linjës dytë janë (10):

Tabela 1 Përkufizimet e rezultateve të trajtimit për pacientët TB rezistent. (22)

Rezultati	Përkufizimi
I kuruar	Trajtim i përfunduar sipas rekomandimeve të politikave kombëtare, pa të dhëna të dështimit dhe tre ose më shumë kultura negative të njëpasnjëshme të marra së paku 30 ditë larg nga njëra-tjetra pas fazës intensive ^a
Trajtim i përfunduar	Trajtim i përfunduar sipas rekomandimeve të politikave kombëtare, pa të dhëna të dështimit, por nuk ka të dhëna që tre ose më shumë kultura të njëpasnjëshme të marra së paku 30 ditë larg nga njëra-tjetra janë negative pas fazës intensive ^a
Trajtim i dështuar	Trajtimi i përfunduar ose nevojitet të ndryshohet skema e përhershme e të paktën dy barnave anti-TB për shkak të: - Mungesa e konvertimit^b deri në fund të fazës intensive^a, ose - Reversioni^b bakteriologjik në fazën e vazhdimësisë pas konvertimit^b në negativ, ose - Provave të rezistencës shtesë të fituar ndaj fluorokinoloneve ose barnave të injektueshme të linjës së dytë, ose - Reaksione negative ndaj barit (ADRs)
I vdekur	Pacient i cili vdes për çfarëdo arsye gjatë trajtimit
Nderprerje mjekimi	Pacient trajtimi i të cilit është ndërprerë për dy muaj rresht ose më shumë
I pavlerësuar	Pacient për të cilin nuk është caktuar asnjë rezultat i trajtimit. (Këtu përfshihen rastet "e transferuara" në një njësi tjetër trajtimi, si dhe rastet për të cilët rezultati i trajtimit është i panjohur për njësinë raportuese).
Trajtim i suksesshëm	Totali i pacientëve që janë kuruar dhe që kanë përfunduar trajtimin

- Trajtimi i dështuar**, mungesa e konvertimit deri në fund të fazës intensive nënkupton që pacienti nuk konvertohet brenda kohëzgjatjes maksimale të fazës intensive të aplikuar nga programi. Nëse nuk përcaktohet kohëzgjatja maksimale, propozohet një kohëzgjatje kufi 8 mujore. Për skemat pa një dallim të qartë midis fazës intensive dhe të vazhdimësisë, sugjerohet një kohëzgjatje kufi 8 mujore pas fillimit të trajtimit për të përcaktuar se kur fillojnë të zbatohen kriteret për **kurimin**, **trajtimin e përfunduar** dhe **trajtimin e dështuar**.
- Termat "**konvertim**" dhe "**reversion**" i kulturës siç përdoren këtu përkufizohen si më poshtë:
 - **Konvertim** (negativizim): kultura konsiderohet se është konvertuar në negative kur dy kultura të njëpasnjëshme, të marra së paku 30 ditë larg nga njëra-tjetra dalin negative. Në këtë rast, data e marrjes së materialit klinik të kulturës së parë negative përdoret si data e konvertimit.
 - **Reversion** (kthim në pozitiv): kultura konsiderohet të jetë kthyer pozitive kur, pas konvertimit fillestar, dy kultura të njëpasnjëshme, të marra së paku 30 ditë larg nga njëra-tjetra dalin pozitive. Me qëllime të përkufizimit të **trajtimit të dështuar**, reversioni konsiderohet vetëm kur ndodh në fazën e vazhdimësisë.

2.3 Shkaqet e DR-TB

Ndonëse shkaqet e DR-TB janë mikrobike, klinike dhe programore, DR-TB është në thelb një fenomen i shkaktuar nga njeriu. Nga këndvështrimi mikrobiologjik, rezistenca shkaktohet prej një mutacioni gjenetik që e bën një bar të paefektshëm kundër bacileve mutante. Nga këndvështrimi klinik dhe programor, kemi të bëjmë me një skemë trajtimi të papërshtatshme ose të keqadministruar, që lejon një shtam rezistent ndaj barnave të bëhet shtami dominues në një pacient të infektuar me TB. (13)

TB rezistent ndaj barnave mund të shfaqet kur barnat që duhen për ta trajtuar atë, keqpërdoren ose keqmenaxhohen. Shembuj të keqpërdorimit ose keqmenaxhimit përfshijnë:

- Pacientët nuk e përfundojnë dekursin e plotë të trajtimit të TB
- Personeli i kujdesit shëndetësor përshkruan trajtimin e gabuar (doza ose kohëgjatja e gabuar)
- Mungojnë barnat për trajtimin e përshtatshëm
- Barnat janë të një cilësie të dobët

TB rezistent ndaj barnave është më i përhapur tek personat që:

- Nuk i marrin rregullisht barnat tuberkulare
- Nuk i marrin komplet barnat tuberkulare
- Zhvillojnë sërisht sëmundjen e TB, pasi janë trajtuar për sëmundjen e TB në të kaluarën
- Vijnë nga rajone të botës ku është e përhapur TB rezistente ndaj barnave
- Kanë kaluar kohë (kontakt) me dikë që dihet se ka sëmundjen e TB rezistent ndaj barnave

Faktorët e riskut në personat me anamnezë të TB

Dyshimi për TB rezistent ndaj barnave duhet të jetë i madh nëse pacienti paraqet një ose më shumë nga karakteristikat e mëposhtme në trajtimin e tanishëm ose të mëparshëm (10):

- *Ngarkesë të madhe me bacile me sëmundjen e përhapur (bilaterale ose kavitare)*
- *Moskonvertim të kulturave në negative gjatë terapisë*
- *Mospërmirësim ose vetëm përmirësim të pjesshëm të simptomave të TB*
- *Përkeqësim të simptomave të TB ose rezultateve të radiografisë*
- *Mosrespektim ose marrje sporadike ose e çrregullt të skemës së përshkruar anti-TB*
- *Mungesë e terapisë të vëzhguar drejtpërdrejt (DOT) ose terapi e keqmonituar*
- *Historik i një skeme trajtimi të papërshtatshëm, që përfshin:*
 - *Administrimin e terapisë me një bar të vetëm*
 - *Numër shumë i pakët i barna të efektshme*
 - *Doza të papërshtatshme të barnave*

Faktorët e riskut në personat pa anamnezë të mëparshme të TB

Duhet të lindë dyshimi klinik i rezistencës ndaj barnave kur pacienti ka një historik ku përfshihen një ose më shumë nga aspektet e mëposhtme (10):

- *Ekspozimi ndaj një personi me TB të dokumentuar me rezistencë ndaj barnave.*
- *Banimi ose udhëtimi drejt një zone me shkallë të lartë të TB rezistent ndaj barnave.*
- *Banimi ose të punuarit në një institucion ose ambient ku është dokumentuar TB rezistent ndaj barnave.*
- *Trajtimi i problemeve pulmonare me një dekurs të zgjatur prej shumë barnash ose me një agjent të injektueshëm për më shumë se disa javë në një vend të huaj; pra, pacienti mund të mos e kuptojë se ai/ajo është trajtuar për TB.*
- *Trajtimi i një problemi pulmonar me fluorokinolone.*
- *Trajtimi i mëparshëm për infeksionin latent të TB (LTBI) kur shenjat e sëmundjes së TB nuk janë kuptuar.*

Nëse një pacient dyshohet si mbartës i *M. tuberculosis* rezistent ndaj barnave bazuar në dështimin e trajtimit, anamnezës së terapisë së mëparshme ose informacionit epidemiologjik, konsideroni të përdorni një skemë të zgjeruar në mënyrë empirike, veçanërisht nëse pacienti është i sëmurë rëndë dhe/ose ka sëmundje të përhapur (risk i shtuar i riaktivizimit dhe dështimit).

2.4 Ndërhyrjet për parandalimin e TB rezistent ndaj barnave

Ka pesë mënyra kryesore për të parandaluar TB rezistent ndaj barnave (10):

1. *Zbulimi i hershëm dhe trajtimi cilësor i TB të ndjeshme ndaj barnave.*
2. *Zbulimi i hershëm dhe trajtimi cilësor i TB rezistente ndaj barnave.*
3. *Zbatimi i efektshëm i masave të kontrollit të infeksionit.*
4. *Forcimi dhe pershtatja e sistemeve shëndetësore.*
5. *Adresimi i faktorëve themelorë të riskut dhe përcaktuesve socialë.*

2.5 Diagnostikimi i MDR-TB

Rezistenca ndaj barnave mund të zbulohet duke përdorur analiza të veçanta laboratorike që testojnë ndjeshmërinë e baktereve ndaj barnave ose zbulojnë modelet e rezistencës. Këto analiza mund të jenë të tipit molekular (të tilla si Xpert MTB/RIF) ose të bazuara te kultura. Teknikat molekulare mund të japin rezultate brenda disa orësh dhe janë zbatuar me sukses edhe në vende me të ardhura të pakta.

MDR-TB duhet të dyshohet në pacientë të cilët dështojnë në përgjigjen ndaj skemave të trajtimit të linjës së parë dhe ritrajtimit, pavarësisht kooperimit në mjekim të mirëdokumentuar, si dhe në personat që janë në kontakt të afërt me një pacient me MDR-TB. Diagnoza e MDR-TB varet nga DST. (15, 19)

Ekzaminimet bakteriologjike në pacientët me TB rezistent ndaj barnave përfshijnë mikroskopinë direkte të sputumit, kulturën dhe DST, si dhe teknika molekulare të tilla si Xpert MTB/RIF dhe teste të tjera molekulare (LPA). (10)

Që një pacient të konsiderohet bakteriologjikisht i konfirmuar në fillim të trajtimit të linjës së dytë, duhet të plotësohen kriteret e mëposhtme:

1. Të paktën një mostër e materialit klinik para trajtimit të dalë pozitiv në mikroskopinë direkte të sputumit, Xpert MTB/RIF ose në kulturë.

2. Data e marrjes së materialit klinik për ekzaminim laboratorik të jetë më pak se 30 ditë para ose shtatë ditë pas fillimit të-trajtimit të linjës së dytë. (10)

Rekomandohet testimi i shpejtë i ndjeshmërisë ndaj barnave (DST) ndaj isoniazidit dhe rifampicinës ose vetëm ndaj rifampicinës në vend të testimit të zakonshëm ose mungesës së testimit në momentin e diagnozës së TB, në varësi të mjeteve në dispozicion. (10, 23)

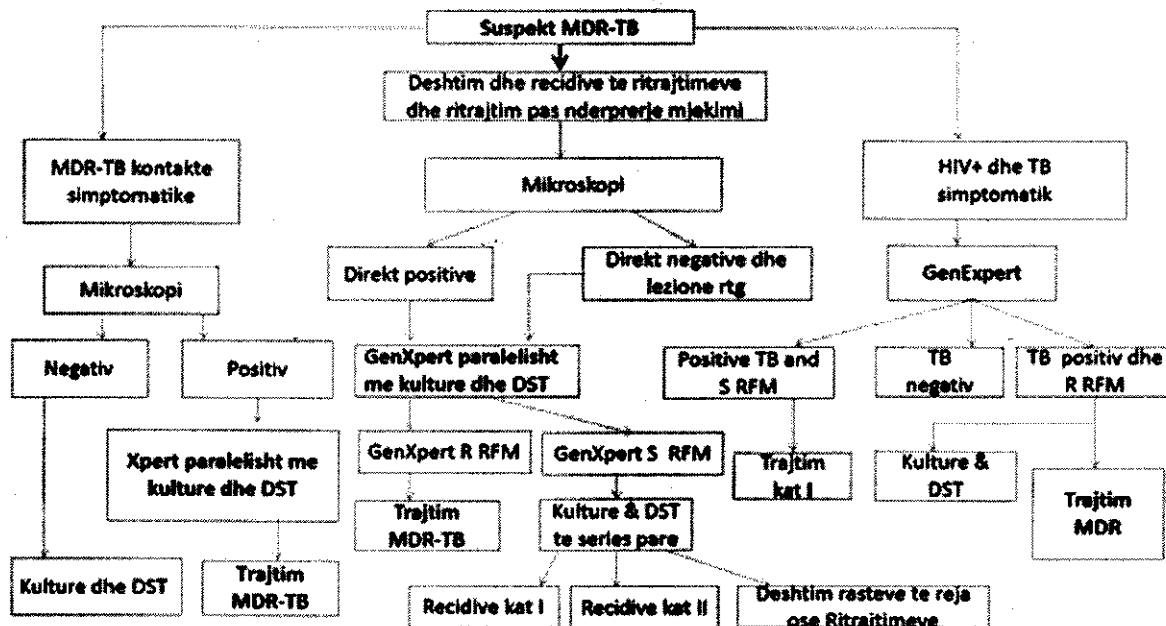


Figura 1 Zbulimi i MDR-TB, duke përfshirë kontaktet MDR-TB, dështimet dhe riaktivizimet pas rritajtimeve dhe rritajtimeve pas ndërprerjes së trajtimit dhe të personave me HIV të dyshuar për TB (33)

Kur një metodë molekulare zbulon rezistencën ndaj rifampicinës, vendimi për hapat e mëtejshme varet nga risku i pacientit për të pasur TB rezistent ndaj barnave:

- Në pacientët me origjinë nga një grup me risk të lartë të MDR-TB, nga OBSH rekomandohet skeme trajtimi për MDR-TB dhe një mostër tjetër sputumi (e marrë menjëherë, para fillimit të trajtimit) duhet të dërgohet për DST fenotipike ose për një tjetër DST gjenotipike ndaj isoniazidit. Mostra duhet t'i nënshtrohet DST-së fenotipike për fluorokinolone dhe agjentë të injektueshëm të linjës së dytë.
- Në pacientët me origjinë nga një grup me rrezik të ulët të MDR-TB, ky rezultat mund të konsiderohet i papritur dhe kërkon ndjekje të mëtejshme. Kur rezultati i një testi të dytë tregon ndjeshmëri ndaj rifampicinës (një rezultat i pritshëm në një individ me rrezik të ulët të MDR-TB), duhet të përshkruhet skema e linjës së parë.

Kur rezultati i testit të dytë përputhet me rezultatin fillestar të rezistencës ndaj rifampicinës, skema e MDR-TB me shtimin e isoniazidit duhet të fillojë pa u vonuar më shumë. Duhet të merret një mostër tjetër për analizën e DST fenotipike ose gjenotipike për të konfirmuar rezistencën ndaj rifampicinës

dhe gjithashtu për të testuar ndjeshmërinë ndaj isoniazidit, fluorokinoloneve dhe agentëve të injektueshëm të linjës së dytë.

Metodat molekulare nuk janë të përshtatshme për monitorimin e përgjigjes ndaj trajtimit. Rezultatet mund të qëndrojnë pozitive për *M. tuberculosis* nga zbulimi i ADN-së në organizma të vdekura pasi bakteret vitale janë eliminuar, duke rezultuar në rezultate false-pozitive. Prandaj, kultura mbetet metoda e preferuar për monitorimin e përgjigjes së pacientit ndaj terapisë kundër TB rezistente ndaj barnave.

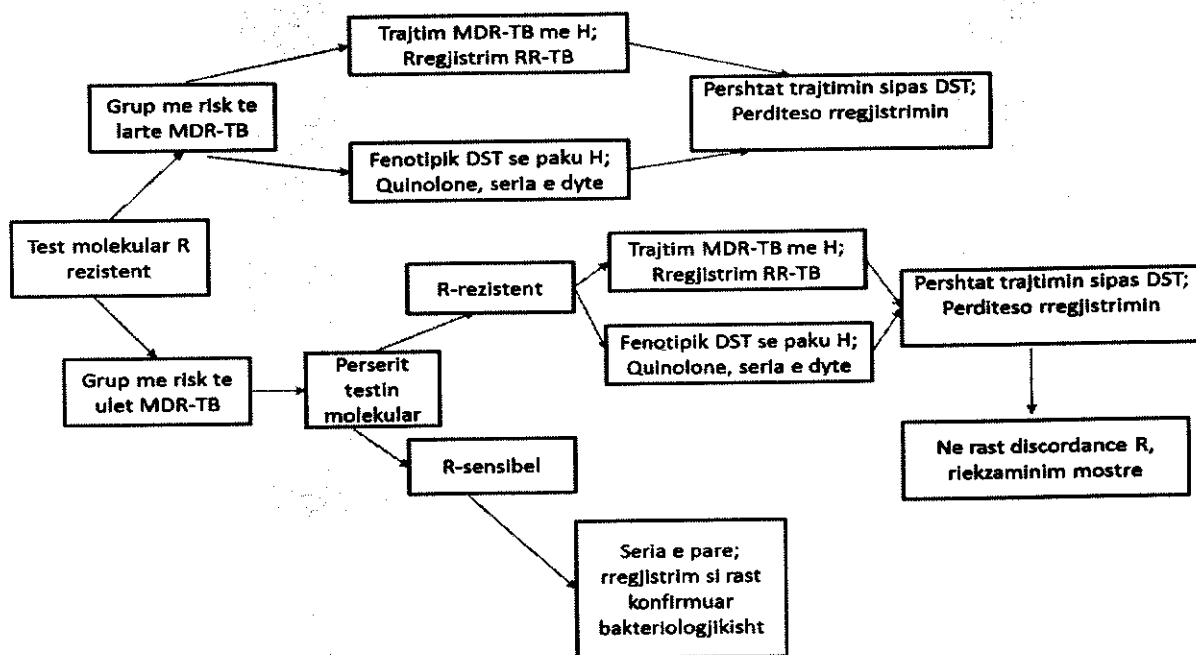


Figura 2 Algoritmi për interpretimin e rezultateve nga metodat molekulare (10)

2.6 Diagnostikimi i XDR-TB

Të gjithë pacientët me diagnozë MDR-TB duhet të testohen për XDR-TB.

Dy faktorët më të fortë të riskut për XDR-TB janë:

1. Dështimi i një skeme trajtimi MDR-TB, e cila përmban barna të linjës së dytë duke përfshirë një agjent të injektueshëm dhe një fluorokinolon; dhe
2. Kontakti i afërt me një individ me XDR-TB të dokumentuar ose me një individ tek i cili trajtimi me një skemë që përfshin barna të linjës së dytë po dështon ose ka dështuar. XDR-TB diagnostikohet me anë të DST konvencionale fenotipike. (10, 13)

2.7 Konstatimi i rasteve me TB rezistent në pacientët e infektuar me HIV

Diagnoza e TB në personat e infektuar me HIV është më komplekse dhe mund të ngatërrohet me infeksione të tjera pulmonare ose sistemike. PLHIV kanë më shumë gjasa se personat me HIV-negativ të kenë TB me sputum negativ ose TB ekstrapulmonar.

OBSH rekomandon Xpert MTB/RIF si testin diagnostik primar në individët e mëposhtëm:

- (i) të gjithë të rriturit dhe fëmijët që jetojnë me HIV që kanë shenja ose simptoma të TB,
- (ii) të sëmurët rëndë dhe të dyshuarit për tuberkuloz pa marrë parasysh statusin HIV, dhe
- (iii) personat me status të panjohur të HIV-it që paraqesin prova të forta klinike të infektimit me HIV në ambiente me prevalencë të HIV.

Meqë TB rezistent i pazbuluar lidhet me vdekshmëri shumë të lartë në të infektuarit me HIV, të gjithë pacientët me HIV, që kanë dhe diagnozë të tuberkulozit duhet të bëjnë një test të shpejtë molekular, përfshirë Xpert MTB/RIF ose LPA, për të zbuluar mundësinë e rezistencës ndaj barnave. Pacientët e infektuar me HIV me MDR-TB ose rezistencë ndaj rifampicinës duhet të testohen për rezistencën e barnave anti-TB të linjës së dytë. (10, 13)

2.8 Zbulimi i rasteve me TB- rezistente ndaj barnave

Zbulimi i rasteve me TB rezistente ndaj barnave i referohet procesit të (13):

- identifikimit të individëve që mund të kenë TB rezistente ndaj barnave;
- vlerësimit të tyre në mënyrë të përshtatshme;
- diagnostikimit të TB rezistente ndaj barnave; dhe
- regjistrimit dhe raportimit të çdo rasti me TB rezistente ndaj barnave të diagnostikuar sipas kriterëve të standardizuara

3. Strategjitë e trajtimit të MDR-TB dhe XDR-TB

3.1 Skema e trajtimit të DR-TB

Përbërja e një skeme duhet të përshtatet për të rezultuar në:

- 1) Efektin e hershëm baktericid (reduktimin e menjëhershëm dhe thelbësor të bacileve metabolike shumë aktive) për të ndërprerë transmetueshmërinë, për të zvogëluar riskun e përzgjedhjes së mutantëve rezistentë dhe për të parandaluar kështu dështimin e trajtimit dhe
- 2) Efektin sterilizues (eliminimin e bacileve me aktivitet metabolik të ulët) për të zvogëluar riskun e riaktivizimit pas përfundimit të suksesshëm të trajtimit. (24, 25)

Përkufizimi i një "bari i efektshëm tuberkular" përfshin rezultatet laboratorike të DST dhe anamnezën e trajtimit të TB të pacientit, përfshirë historikun e kontaktit të TB. Me pak fjalë, gjykimi klinik është shpesh i nevojshëm për të vendosur nëse një bar i caktuar konsiderohet një bar i efektshëm tuberkular.

Një bar anti-TB konsiderohet se mund të jetë i efektshëm nëse (26):

1. Bari nuk është përdorur në një skemë që dështoi në kurimin e individit.
2. DST e kryer në shtamin e pacientit tregon se është i ndjeshëm ndaj barnave.
3. Nuk ka rezistencë të njohur ndaj barnave me rezistencë të kryzëzuar të lartë. Për shembull, rezistenca ndaj kanamicinës është shumë e lidhur me rezistencën ndaj amikacinës.

4. Nuk njihen kontakte të afërta me rezistencë ndaj barnave.
5. Studimet e rezistencës ndaj barnave tregojnë se rezistenca ndaj barnave është e rrallë në pacientët me anamnezë të ngjashme të TB. Kjo është veçanërisht e rëndësishme për barnat për të cilat DST nuk kryhet në mënyrë rutinë.

Hierarkia e hapave që do të ndërmerren mbështet në provat e efektivitetit të barnave tuberkulare, të efekteve të mundshme të padëshirueshme, dhe rezistencës së mundshme të shtameve të MDR-TB.

3.2 Skema për tuberkulozin rezistent ndaj isoniazidit

Për pacientët me TB të ndjeshëm ndaj rifampicinës, dhe rezistent ndaj isoniazidit, rekomandohet 6 muaj trajtim me kombinim të rifampicinës, ethambutolit, pirazinamidit dhe levofloxacinës, me ose pa isoniazid.

Për pacientët me TB të konfirmuar sensibel ndaj rifampicinës dhe rezistent ndaj isoniazidit, nuk rekomandohet të shtohen streptomocina ose agjentë të tjerë të injektueshëm në skemën e trajtimit.

Ky rekomandim synon të rrisë normën e kurimit në pacientët me TB rezistent ndaj isoniazidit (HR-TB), në të cilin skema 2HRZE/4HR ka më shumë shanse të dështojë sesa në pacientët me TB të ndjeshëm ndaj isoniazidit. Levofloxacina duhet të përdoret vetëm pasi të jetë përjashtuar rezistenca ndaj rifampicinës me testime të shpejta molekulare.

Në kushte ideale, trajtimi i Hr-TB fillon vetëm pasi rezistenca ndaj isoniazid dhe ndjeshmëria ndaj fluorokinolonit të jenë konfirmuar në mënyrë të besueshme. Mund të jetë e nevojshme kohëzgjatja e trajtimit më shumë se 6 muaj kur Hr-TB zbulohet gjatë trajtimit të TB me barna të linjës së parë ose në pacientët me sëmundje të përhapur. Shtimi i isoniazidit do të rriste përfitimet për këtë skemë, veçanërisht në rastet e FDC që mund të jenë më të përshtatshëm për pacientin dhe shërbimin shëndetësor. (11, 27)

Trajtimi empirik i Hr-TB nuk këshillohet në përgjithësi. Në rastet kur ka supozime të forta për diagnozën e Hr-TB (p.sh. kontakte të afërta të rasteve me Hr-TB me TB aktive, por pa konfirmim laboratorik të Hr-TB), mund të fillohet mjekimi me skemën (H) REZ-Lfx në pritje të konfirmimit laboratorik të rezistencës ndaj isoniazidit, për sa kohë që rezistenca ndaj rifampicinës është përjashtuar në mënyrë të besueshme. Nëse rezultatet e DST tregojnë ndjeshmëri ndaj isoniazidit, levofloxacina ndërpritet dhe pacienti e përfundon trajtimin me skemën 2HRZE/4HR.

Për pacientët, në të cilët zbulohet Hr-TB pas fillimit të trajtimit me skemën 2HRZE/4HR, vazhdohet kombinimi medikamentoz (H) REZ (ose rifuten pirazinamid dhe ethambutol) dhe shtohet levofloxacinë kur përjashtohet rezistenca ndaj rifampicinës.

Skema (H) REZ-Lfx jepet për aq kohë sa është e nevojshme, që pacienti të marrë levofloxacin për 6 muaj. Kështu, në rastet kur diagnoza e Hr-TB është bërë pas fillimit të trajtimit të TB me barna të

linjës së parë, pacienti mund të marrë për më shumë se gjashtë muaj (H) REZ deri në fund të trajtimit.

Kur konfirmimi i rezistencës ndaj isoniazidit merret me vonesë, gjatë trajtimit me skemën 2HRZE/4HR (p.sh. 5 muaj pas fillimit të trajtimit gjatë fazës së vazhdimësisë), klinici duhet të vendosë, bazuar në një vlerësim të gjendjes së pacientit dhe testeve laboratorike, nëse duhet të fillojë apo jo në këtë moment një trajtim 6-mujor me (H) REZ-Lfx.

Rekomandohet shtimi i levofloxacinës në (H) REZ për të gjithë pacientët me Hr-TB, me përjashtim të rasteve të mëposhtme (27):

- i. në rastet kur nuk mund të përjashtohet rezistenca ndaj rifampicinës;
- ii. rezistencë e njohur ose e dyshuar ndaj levofloksacinës;
- iii. intolerancë e njohur ndaj fluorokinoloneve;
- iv. gjatë shtatzënisë ose ushqyerjes me gji (jo një kundërrindikacion absolut).

Kujdes: rrezik i njohur ose i dyshuar për interval të zgjatur të QTc

Në rastet me Hr-TB në të cilët nuk mund të përdoret një Fluorokinolon, pacienti ende mund të trajtohet me 6 (H) REZ. Skema 6 (H) REZ ka treguar të jetë më të efektshme në trajtimin e Hr-TB sesa skema 2HRZE/4HR

Nëse zbulohet rezistenca ndaj rifampicinës, pacienti duhet të fillojë një skemë të rekomanduar trajtimi të MDR-TB.

Kur dyshohet ose vërtetohet rezistencë shtesë (p.sh. ndaj fluorokinoloneve dhe pirazinamidit), skemat e trajtimit duhet të riformulohen për çdo individ me të tjera barna të linjës së dytë.

Zgjatja e trajtimit përtej 6 muajve: mund të konsiderohet për pacientët me sëmundje të përhapur kavitare ose në pacientët tek të cilët konvertimi në negativ i sputum direkt/kulturë është i ngadaltë. Në këtë të fundit, duhet të përjashtohet mundësia e fitimit të rezistencës ndaj rifampicinës, si dhe i rezistencës ndaj fluorokinoloneve dhe pirazinamidit. Këta pacientë kërkojnë monitorim dhe ndjekje të kujdesshme.

Te disa pacientë me Hr-TB është dokumentuar rezistencë shtesë, por në shumë raste ajo mund të mos zbulohet. Në shumicën e formave të polirezistencës, të tilla si Hr + E ose Hr + S ose Hr + S + E ose Hr + Z, trajtimi mund të vazhdojë me 6 (H) REZ-Lfx. Në rastet me rezistencë ndaj Hr + Lfx, propozohet trajtimi me 6(H)REZ. Megjithatë, kur ka rezistencë ndaj tre agjentëve kryesorë, si H + Z + Lfx, 6(H)REZ-Lfx nuk përmban agjentë të mjaftueshëm për të siguruar kurimin pa mundësinë e riaktivizimit dhe për të shmangur fitimin e rezistencës ndaj barnave të mbetura të skemës. Në këto kushte, barna të tilla si linezolid, ethionamide dhe cycloserine duhet të konsiderohen në mënyrë që të krijohet një skemë me agjentë të mjaftueshëm të efektshëm. Gjithashtu nuk është e qartë nëse zgjatja në kohë e këtyre skemave të individualizuara ndikon në gjasat e kurimit. Bedaquiline dhe Delamanid janë zhvilluar për t'u përdorur në MDR-TB dhe në TB me rezistencë të gjerë ndaj barnave (XDR-

TB). Prandaj, ato nuk rekomandohen të përdoren në forma të tjera të TB-së rezistente ndaj barnave, si Hr-TB dhe TB-në polirezistente të ndjeshme ndaj rifampicinës. (28)

Pjesa më e madhe e rasteve me tuberkuloz rezistent ndaj isoniazidit trajtohen me levofloxacin. Moxifloxacina që përgjithësisht ruhet për skemat e MDR-TB, mund të zëvendësojë levofloxacinën në skemat Hr-TB.

Tabela 2 Skemat terapeutike në tuberkulozin rezistent ndaj medikamenteve (jo RR/MDR) (43)

Rezistenca	Faza fillestare ^a	Faza e vazhdimësisë	Rekomandime
H	R, E dhe Z për 2 muaj	R dhe E për 7 muaj; R dhe E për 10 muaj ne subjekte HIV+ R, E dhe Z për 7 muaj	Shtohet Mfx ose Lfx në fazën fillestare
R (risk i rritur për shtam MDR)	Skema e trajtimit MDR-TB	Skema e trajtimit MDR-TB	
Z	R, H dhe E për dy muaj	R dhe H për 7 muaj	
E	H, R, Z dhe S për dy muaj H, R dhe Z për dy muaj	H dhe R për 4 muaj H dhe R për 4 muaj	
S	H, R, Z dhe E për dy muaj	H dhe R për 4 muaj	
H dhe S	R, Z dhe E për dy muaj R, E dhe Z për dy muaj	R dhe E për 10 muaj R, E dhe Z për 7 muaj	Shtohet Mfx ose Lfx në fazën fillestare
H dhe Z	R, E, Mfx ose Lfx dhe Amk për dy muaj	R, E dhe Mfx ose Lfx për 10 muaj	
H dhe E (+S)	R, Z dhe Mfx ose Lfx për dy muaj	R, Z dhe Mfx ose Lfx për 10 muaj	Sipas disave Amk/Km në 3 muajt e parë ^b
R dhe E (+S)	Skema trajtimit MDR-TB	Skema trajtimit MDR-TB	
R dhe Z (+S)	Skema trajtimit MDR-TB	Skema trajtimit MDR-TB	
H, E dhe Z (+S)	R, Mfx ose Lfx, etionamide/protionamide dhe Amk për 3 muaj	R, Mfx ose Lfx dhe etionamide/protionamide për së paku 15 muaj	Zgjatje e Amk për 6 muajt e parë nëse ^c

a Kalimi nga faza fillestare në fazën e vazhdimësisë të trajtimit presupozon negativizimin e ekzaminimit mikroskopik të sputumit (forma pulmonare) dhe një përgjigje të qartë klinike ndaj terapisë.

b përsëritje e testit të rezistencës gjenotipike për rifampicin 2 muaj pas fillimit të trajtimit, nëse është rezistencë trajtoni si TB MDR. Disa ekspertë këshillojnë zgjatjen e fazës fillestare me R, E dhe Z në 4 muaj.

c forma shumë e avancuar e mushkërive (kriteri radiologjik): lezionet pulmonare shtrirja e të cilave është më e madh se dy të tretat e vëllimit të një mushkëri ose ekuivalenti në të dy mushkëritë.

3.3 Skema e trajtimit MDR-TB

Pacientët me TB multirezistent (MDR/RR-TB) ose TB rezistent ndaj rifampicinës kërkojnë skema mjekimi të linjës së dytë.

Pacientët me MDR/RR-TB mund të trajtohen duke përdorur skemën e trajtimit MDR-TB 9-11-mujore (skema më e shkurtër) nëse nuk kanë rezistencë ndaj agjentëve anti-tuberkularë të

linjës së dytë ose nuk plotësojnë kritere të tjera përjashtimi. Në këto raste rekomandohet një skemë më e gjatë (e individualizuar) me të paktën pesë agjentë të efektshëm anti-TB në fazën intensive dhe katër agjentë në fazën e vazhdimësisë, për 20 muaj ose më shumë. Rezekcioni kirurgjikal parcial luan rol në trajtimin e MDR-TB. (11)

TB rezistent ndaj rifampicinës (RR-TB) u referohet shtameve të TB që konsiderohen të përshtatshme për trajtim me skemat e MDR-TB. Shtamet e TB rezistent ndaj rifampicinës mund të jenë të ndjeshme ndaj isoniazidit, ose rezistente ndaj isoniazid (dmth MDR-TB), ose rezistente ndaj barnave të tjera nga grupi i linjës së parë (poli-rezistente) ose nga grupi i linjës së dytë (p.sh. XDR-TB).

Medikamentet antituberkulare të linjës së dytë përdoren për trajtimin e MDR-TB.

Çdo pacient (fëmijë apo i rritur) me RR-TB në të cilin rezistenca ndaj isoniazidit mungon ose nuk dihet mund të trajtohet me një skemë të rekomanduar të MDR-TB, ose me një skemë më të shkurtër të MDR-TB, ose nëse kjo nuk mund të përdoret, me një skemë të gjatë në të cilën është shtuar isoniazidi.

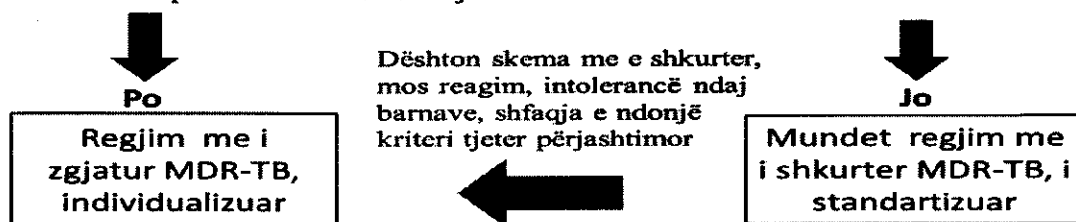
Pacientët me TB me shtame që rezultojnë rezistente ndaj rifampicinës, kur testohen me Xpert MTB/RIF, testin molekular (LPA) ose diagnostikimin konvencional të sensibilitetit, duhet të fillojnë skemën e trajtimit të MDR-TB pavarësisht nëse rezistenca ndaj isoniazidit është e papërcaktuar apo e konfirmuar. (19)

Shumica e të rriturve dhe fëmijëve me forma pulmonare të MDR/RR-TB që nuk kanë rezistencë shtesë ndaj fluorokinoloneve dhe agjentëve të injektueshëm mund të kurohen në mënyrë të efektshme me një skemë më të shkurtër të MDR-TB. (19)

Zgjedhja e skemës së trajtimit të RR-/MDR-TB

Eshte prezent ndonjë nga pohimet pasuese:

- Preferenca nga mjeku dhe pacienti për regjim me të zgjatur MDR-TB
- Rezistenca e konfirmuar ndaj një bari ose dyshimi se ky bar është i paefektshëm në skemën më të shkurtër MDR-TB (përveç rezistencës ndaj isoniazidit)
- Ekspozimi ndaj > 1 bari të linjës së dytë në skemën më të shkurtër MDR-TB për > 1 muaj (vecse nëse është konfirmuar sensibiliteti ndaj këtij bari të linjës së dytë)
- Intolerance ndaj medikamenteve në skemën më të shkurtër MDR-TB ose rrezik i toksicitetit (p.sh. ndërveprim ndërmjet barnave)
- Shtatzëni
- Tb i disseminuar, meningeal ose SNC
- Cdo formë ekstrapulmonare ne PLHIV
- Nuk disponohet minimalisht një bar në skemën më të shkurtër MDR-TB



3.3.1 Zgjedhja e skemës së MDR-TB

Opsionet e trajtimit të MDR-TB po bëhen gjithnjë e më shumë të individualizuara si rezultat i inovacioneve në diagnostikimin dhe kuptimin shkencor të bazës molekulare të rezistencës ndaj barnave dhe farmakokinetikës dhe farmakodinamikës së barnave tuberkulare. Tri sinjale janë të qarta nga vlerësimi i provave shkencore të deritanishme (20):

- Mundësia e ofrimit të skemave të trajtimit të efektshëm dhe plotësisht orale për shumicën e pacientëve;
- Siguria që rezistenca ndaj barit është përjashtuar (të paktën për fluorokinolonet dhe agjentët e injektueshëm) para se pacientët të fillojnë trajtimin, veçanërisht për skemën më të shkurtër të MDR-TB;
- Monitorimi nga afër i sigurisë së pacientit dhe përgjigjes ndaj trajtimit dhe mundësia që pacientët që nuk reagojnë pozitivisht ndaj mjekimit apo atyre që përjetojnë intolerancë ndaj barnave të kalojnë lehtësisht në barna alternative dhe/ose skema të reja bazuar në rigrupimin e agjentëve sipas Tabelës 3.

3.3.1.1 Skema më e shkurtër e MDR-TB

Rekomandohet një skemë më e shkurtër e trajtimit të MDR-TB në pacientët

- me TB rezistent ndaj rifampicinës ose MDR-TB,
- të cilët nuk janë trajtuar më parë me barna të linjës së dytë dhe
- në të cilët, rezistenca ndaj fluorokinoloneve dhe agjentëve të linjës së dytë, ose është përjashtuar, ose është konsideruar shumë e pa mundur që të jete, mund të përdoret një skemë më e shkurtër e MDR-TB prej 9-12 muajsh në vend të skemave më të gjata. (29)

Në pacientët me MDR/RR-TB të cilët nuk ishin trajtuar më parë me barna të linjës së dytë dhe në të cilët është përjashtuar ose është konsideruar shumë e pamundur rezistenca ndaj fluorokinoloneve dhe agjentëve të injektueshëm të linjës së dytë, mund të aplikohet një skemë më e shkurtër e MDR-TB prej 9-12 muajsh në vend të skemave më të gjata.

- Rekomandimi gjën zbatim për të rriturit, fëmijët, PLHIV
- Në kushte ideale, pacientët duhet të testohen për rezistencë ndaj fluorokinoloneve dhe barnave të injektueshëm të linjës së dytë; nuk rekomandohet në rastin e rezistencës ndaj barit të linjës së dytë, sëmundjes extrapulmonare dhe shtatzënisë

Skema më e shkurtër e MDR-TB është alternativa e trajtimit të zgjedhjes së parë për pacientët MDR/RR-TB, në varësi të përshtatshmërisë. Skema mund të përdoret në fëmijët dhe në pacientët në terapi antiretrovirale, por nuk indikohet nëse shtamet kanë (ose mund të kenë) rezistencë ndaj barnave të skemës (përveç isoniazidit). Duhet të bëhen të gjitha përpjekjet për të përjashtuar rezistencën ndaj fluorokinoloneve dhe agjentëve të injektueshëm të skemës përpara fillimit të trajtimit, mundësisht duke përdorur testin *in vitro* me metoda molekulare ose fenotipike. Nuk indikohet në shtatzëni (aminoglikozidet dhe thiamidet zëvendësohen me barna të tjera në një skemë më të gjatë), as në pacientët me forma extrapulmonare të sëmundjes. (19)

Skema më e shkurtër e MDR-TB i referohet një kure trajtimi për MDR/RR-TB që zgjat 9 deri në 12 muaj, e cila është kryesisht e standardizuar.

Struktura e rekomanduar është si vijon:

4-6 Am (S) -Mfx-Pto(Eto)-Cfz-Z-H_{dozë e lartë}-E

5 Mfx-Cfz-Z-E

Skemat më të shkurtra të trajtimit të MDR-TB kanë treguar të kenë gjasa të krahasueshme të suksesit të trajtimit me skemat më të gjata dhe rrezik më të ulët të ndërprerjes së trajtimit. Megjithatë, skemat më të shkurtra janë shoqëruar me rrezik më të lartë të dështimit të trajtimit dhe riaktivizimit krahasuar me skemat më të gjata, veçanërisht kur ishte e pranishme rezistenca ndaj barnave kryesore të skemës më të shkurtër ose kur skemat më të gjata përfshinin një ose më shumë barna të Grupit A të listuara në Tabelën 2. (20)

Vendimet për të filluar trajtimin e pacientëve të sapodiagnostikuar me skemën më të shkurtër të standardizuar të MDR-TB duhet të merren sipas preferencës së pacientit dhe gjykimit klinik, për pacientët të cilët nuk kanë ndonjë nga kushtet e mëposhtme (20):

- Rezistenca ndaj një bari ose dyshimi se ky bar është i paefektshëm në skemën më të shkurtër MDR-TB (përveç rezistencës ndaj isoniazid);
- Ekspozimi ndaj 1 ose më shumë barnave të linjës së dytë në skemë për > 1 muaj (me përjashtim të rasteve kur është konfirmuar ndjeshmëria ndaj barnave të linjës së dytë);
- Intolerance ndaj çfarëdo bari në skemën më të shkurtër MDR-TB ose rrezik i toksicitetit (p.sh. nderveprimet ndërmjet barnave);
- Shtatzëni;
- TB i disseminuar, meningjit tuberkular ose i sistemit nervor qendror; ose çdo sëmundje ekstrapulmonare në pacientët me HIV.

Skemat më të shkurtra të MDR-TB mund të modifikohen nga forma e standardizuar e rekomanduar*:

- bedaquiline ose linezolid zëvendëson agjentin e injektueshëm ose
- levofloxacin zëvendëson moxifloxacinën.

* Personeli shëndetësor, duke vendosur për përdorimin e skemave më të shkurtra të modifikuara, duhet të kenë parasysh se aktualisht mungojnë provat lidhur me efektin e zëvendësimit të ndonjërit prej agjentëve me medikamente alternative në skemën më të shkurtër (p.sh. zëvendësimi i agjentëve të injektueshëm me bedaquiline ose agjentë të tjerë oralë, zëvendësimin e moxifloxacinës me levofloxacinë).

Personeli shëndetësor duhet të marrin në konsideratë (20):

- Të informojnë ndërkohë pacientët që po trajtohen lidhur me përfitimet relative dhe dëmet prej vazhdimit të skemave aktuale, kryesisht mbi agjentët e injektueshëm dhe ethionamide-protionamide;
- Të intensifikojnë monitorimin klinik, mikrobiologjik dhe të sigurisë në mënyrë që me shpejtësi pacientëve t'u administrohen skemat më të reja të MDR-TB sapo të shfaqen shenjat e para të mospërgjigjes ose intolerancës ndaj barit.

- Të përdorin skemën e standardizuar më të shkurtër të MDR-TB me rezultate të mira dhe me kapacitet adekuat për monitorimin e sigurisë së barit.

Shtatzënia ka qenë kriter i përjashtimit nga skema më e shkurtër MDR-TB. Dy nga komponentët kryesorë të skemave më të shkurtra MDR-TB - agjenti i injektueshëm dhe ethionamide (ose prothionamide) - janë zakonisht të kundërrindikuar në shtatzëni. Mospërdorimi i këtyre barnave në skemën më të shkurtër e trajtimit të MDR-TB mund të komprometojnë seriozisht efektivitetin e saj. Për gratë shtatzëna, rekomandohet një skemë më e gjatë e individualizuar, që mund të lejojë përfshirjen e katër ose më shumë barnave tuberkulare të efektshme të linjës së dytë, pa cilësi të njohura teratogjene. (29)

Për personat që jetojnë me HIV duhet të kihet e njëjta konsideratë për skema me të shkurtra të trajtimit të MDR-TB si për personat që janë HIV seronegativ. (29)

Për të arritur norma të larta të shërimit, duhet të bëhen të gjitha përpjekjet për të parandaluar zhvillimin e rezistencës shtesë përmes përzgjedhjes së kujdesshme të pacientëve dhe mbështetjen efektive të pacientëve për të mundësuar aderimin e plotë ndaj trajtimit. Është e rëndësishme që pacientët të testohen për ndjeshmëri ose rezistencë ndaj fluorokinoloneve dhe medikamentit të injektuar të linjës së dytë të përdorur në regjim para se të fillohet në një regjim më të shkurtër MDR-TB. Pacientët me rezistencë ndaj ndonjë prej dy grupeve të barnave duhet të transferohen në trajtim me një regjim më të gjatë MDR-TB. Nëse ekziston testimi për ndjeshmërinë ose rezistencën ndaj pirazinamidit ose barnave të tjera të përdorura në regjim, është shumë e dëshirueshme që kjo të kryhet edhe në fazën fillestare para fillimit të mjekimit.

Disponueshmëria e testeve të besueshme dhe të shpejta për të identifikuar rezistencën ndaj isoniazidit, fluorokinoloneve dhe barnave të injektueshëm ndihmon të vendoset brenda pak ditësh që pacientët do të kualifikohen për regjime më të shkurtra MDR-TB - ose cilat modifikime për regjime më të gjata MDR-TB do të ishin të nevojshme në rezistencën e zbuluar. Në pacientët me MDR/RR-TB të konfirmuar, gjenotipizimi për rezistencën ndaj medikamenteve të linjës së dytë mund të përdoret si provë fillestare, gjithashtu me kulturën dhe DST fenotipike, për të zbuluar rezistencën ndaj fluorokinoloneve dhe medikamenteve të injektueshëm të linjës së dytë. Kjo vlen për testimin si në fëmijët dhe të rriturit. Ndërsa mutacione që japin rezistencë ndaj fluorokinoloneve, të zbuluara nga gjenotipizimi për rezistencën ndaj medikamenteve të linjës së dytë, janë shumë të korreluara me rezistencën fenotipike të ofloxacin dhe levofloxacin, korrelacioni me moxifloxacin dhe gatifloxacin është më pak i qartë dhe përfshirja e moxifloxacines në një regjim MDR-TB udhëhiqet më së miri nga rezultatet fenotipike DST (po ashtu për gatifloxacin). Në mjediset në të cilat kapaciteti laboratorik për DST ndaj fluorokinoloneve dhe medikamenteve të injektueshëm nuk është ende në dispozicion, klinikisti dhe menaxheri i programit të TB-së duhet të vendosin në bazë të gjasave të rezistencës ndaj këtyre barnave, të informuara nga historia klinike e pacientit dhe të dhënat eurvejimit të rezistencës. Analiza e shpejtë e MTBDRplus mund të përcaktojë nëse janë të pranishme të dy mutacionet inhA dhe katG, në të cilin rast si isoniazidi dhe etionamidi ka të ngjarë të jenë

joefektive dhe për këtë arsye regjimi më i shkurtër nuk është indikuar. Me që DST i shpejtë nuk është i disponueshëm për të gjitha medikamentet e përdorura (p.sh., pirazinamid, i cili mbështetet në testimin fenotipik), regjimi më i shkurtër mund të fillohet duke pritur këto rezultate dhe nëse është e nevojshme, pacienti mund të transferohet në një regjim më të gjatë nëse zbulohet një rezistencë shtesë. Zëvendësimi i medikamenteve dhe zgjatja/shkurtimi i kohëzgjatjes do të lejohet vetëm brenda parametrave të aplikuar në këto studime (p.sh. gatifloxacin zëvendësohet me moxifloxacin, prothionamide zëvendësohet nga etionamide, faza intensive zgjatet deri në 6 muaj në rast se konvertimi i sputumit nuk ndodh). Rregulla që ndryshojnë ndjeshëm nga përbërja dhe kohëzgjatja e rekomanduar (p.sh. regjimi më i shkurtër i standardizuar 9-12 muaj në të cilin medikamenti i injektuar zëvendësohet nga bedaquilina) mund të hulumtohen nën kushtet operacionale të hulumtimit.

Nëse përdoret regjimi më i shkurtër, duhet që (44):

1. Vendimmarrje të përbashkët midis mjekut dhe pacientit kur zgjedhin midis një regjimi më të shkurtër dhe më të gjatë;
2. Para fillimit të trajtimit, theksi duhet të vendoset në DST për fluorokinolonet dhe agjentët injektues të linjës së dytë, si dhe përbërësit e tjerë të regjimit aty ku është e mundur (p.sh. pirazinamidi, mutacione të lidhura me rezistencën isoniazid dhe etionamid);
3. Kanamicina të zëvendësohet me amikacin (bazuar në provat nga efektiviteti krahasues i këtyre dy agjentëve të injektueshem;
4. Të respektohen kritere të tjera përjashtimi.

Kohëzgjatja më e shkurtër e regjimit 9-12-mujor është përparësia kryesore e pacientit dhe rrit gjasat e përfundimit të trajtimit dhe rikthim më të hershëm të pacientit në punë dhe aktivitet social. Kostoja e reduktuar e regjimit më të shkurtër për pacientët dhe shërbimet shëndetësore pritet të favorizojë barazinë duke liruar më shumë burime për të mbuluar kujdesin e më shumë pacientëve. Këto përfitime duhet të jenë të balancuara me disavantazhet e këtij regjimi që përmban injeksione krahasuar me qasjet më të reja të trajtimit. (44)

Pacientët në regjimin më të shkurtër MDR-TB kanë një kohëzgjatje shumë më të shkurtër të fazës intensive dhe trajtimit total. Ata marrin 7 barna në fazën fillestare dhe, në pajtim të plotë me kriteret e përfshirjes/përjashtimit, zakonisht kanë një opinion prognostik më të favorshëm sesa pacientët e tjerë të MDR-TB.

Skema të regjimeve më të shkurtëra janë:

- 16 jave/Cfz, E, Z, Mfx, H, Pto Km; pasuar 24 muaj/Cfz, E, Z, Mfx
- 36-52 jave/Dlm, Lzd, Lfx, Z
- 16 jave/Bdq, Cfz, E, Z, Lfx, H, Pto pasuar 24 jave/Bdq, Cfz, E, Z, Lfx
- 8 jave/Bdq, Cfz, Z, Lfx, H, Km; pasuar 20 jave/Bdq, Cfz, Z, Lfx
- 39 jave/Bdq, Lzd, Mfx, Z
- 39 jave/ Bdq, Cfz, Lzd, Lfx, Z

- 39 javë/ Bdq, Dlm, Lzd, Lfx, Z
- 39 javë/ Dlm, Cfz, Lzd, Lfx, Z
- 39 javë/ Dlm, Cfz, Mfx, Z

Kushtëzimi i rekomandimit për përdorimin e regjimit më të shkurtër të MDR-TB mund të kërkojë që pacienti dhe kujdesi shëndetësor të vendosin për trajtim më të gjatë në pacientë të cilët përndryshe kanë të drejtë për regjimin më të shkurtër MDR-TB bazuar në rrethanat individuale. Këto përfshijnë pasigurinë në lidhje me rezultatet e DST-së ose mungesën e qasjes në LPA të linjës së dytë; mungesa e qasjes në audiometrinë; pamundësia e clofazimines ose një ilaç tjetër përbërës; preferencën për një regjim pa injeksione ose gjendjen e pacientit që kërkon fillimin e menjëhershëm të trajtimit para se të kryejnë të gjitha testimet bazë. Nëse regjimi më i shkurtër MDR-TB nuk mund të përdoret, pacienti duhet të rivlerësohet me qëllim që të fillojë një regjim më të gjatë trajtimi MDR-TB. Zakonisht, një pacient që filloi në regjimin më të shkurtër MDR-TB, më vonë mund të transferohet në një regjim më të gjatë nëse lind nevoja. Megjithatë, pacientët të cilët janë vendosur në një regjim më të gjatë për të paktën 4 javë normalisht nuk mund të ndërrohen në regjimin më të shkurtër.

3.3.1.2 Skemat më të gjata të MDR-TB

Skemat më të gjata MDR-TB zakonisht zgjasin 18-20 muaj dhe mund të jenë të standardizuara ose individualizuara.

Këto skema zakonisht përfshijnë të paktën pesë barna që konsiderohen të efektshme.

Barnat tuberkulare të rekomanduara për përdorim në skemat më të gjata MDR-TB janë paraqitur në Tabelën 2 (20). Barnat janë të grupuara në tri kategori dhe renditen në bazë të provave më të fundit në lidhje me balancimin ndërmjet efektivitetit dhe sigurisë:

- **Grupi A:** Barnat që kanë prioritet: levofloxacin/moxifloxacin, bedaquiline dhe linezolid
- **Grupi B:** Barnat që shtohen më pas: clofazimine, cycloserine/terizidone
- **Grupi C:** Barnat që duhet të përfshihen për të plotësuar skemat dhe kur agjentët nga grupet A dhe B nuk mund të përdoren: ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem-cilastatin, meropenem, amikacin (streptomycin), ethionamide/prothionamide, acid p-aminosalicylic.

Shënim: Nuk rekomandohen më barnat kanamycin dhe capreomycin, duke pasur parasysh shtimin e rrezikut të dështimit të trajtimit dhe riaktivizimit që lidhet me përdorimin e tyre në skemat më të gjata MDR-TB. Përdorimi i amikacinës nuk ka paraqitur të njëjtat rezultate negative si kanamycin dhe capreomycin, edhe pse ekzistojnë po të njëjtat shqetësime për sigurinë si për agjentët e injektueshëm. Acidi amoxicillin- clavulanic duhet të përdoret vetëm për të shoqëruar karbapenemet.

Tabela 3 gjithashtu tregon qasjen e përgjithshme në hartimin e skemave më të gjata të MDR-TB për të rriturit dhe fëmijët bazuar në grupimin e rishikuar. Skema është hartuar duke shtuar barna në mënyrë të vazhdueshme nga rendi lart-poshtë i të tre grupeve.

Përveç renditjes sipas balancimit ndërmjet efektivitetit dhe dëmeve, zgjedhja përcaktohet edhe nga:

- preferenca për agjentët oral në vend të atyre të injektueshëm;
- rezultatet e testimit të ndjeshmërisë ndaj barit (DST);

- anamneza e përdorimit të mëparshëm të barit nga pacienti;
- toleranca ndaj barit; dhe ndërveprimet e mundshme të barit.

Tabela 3 Grupimi i barnave të rekomanduara për përdorim në skemat më të gjata MDR-TB (20)

Grupi	Bari	Shkurtimi
Grupi A: Përfshin të tri barnat (më përjashtim të rasteve kur nuk mund të përdoren)	Levofloxacin ose	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupi B: Shtohen të dy barnat (më përjashtim të rasteve kur nuk mund të përdoren)	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine ose	Cs
	Terizidone	Trd
Grupi C: Shtohen për të plotësuar skemën kur barnat e Grupit A dhe B nuk mund të përdoren	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipenem-cilastin ose	Ipm-Cln
	Meropenem	Mpm
	Amikacin (ose Streptomycin)	Am (S)
	Ethionamide ose	Eto
	Prothioamide	Pto
	Acid p-aminosalicylic	PAS

Shënim (20):

1. Të dhënat mbi sigurinë dhe efektivitetin e Bdq përtej periudhës prej 6 muajsh janë të pamjaftueshme për t'u shqyrtuar; përdorimi më i gjerë i Bdq në pacientë individualë duhet të ndjekë praktikën më të mira të përdorimit të medikamenteve që nuk janë të aprovuara për rastet që perdoren ('off-label').
2. Kohëzgjatja optimale e përdorimit të Lzd nuk është përcaktuar. Përdorimi për të paktën 6 muaj ka treguar efektivitet, megjithëse toksiciteti mund të kufizojë përdorimin e tij.
3. Pozicioni i Dlm duhet të rishihet. Të dhënat mbi sigurinë dhe efektivitetin e Dml përtej periudhës prej 6 muajsh janë të pamjaftueshme për t'u shqyrtuar; përdorimi më i gjerë i Dml në pacientë individualë duhet të ndjekë praktikën më të mira të përdorimit të medikamenteve që nuk janë të aprovuara për rastet që perdoren ('off-label').
4. Të dhënat mbi përdorimin e njëkohshëm të Bdq dhe Dlm janë të pamjaftueshme për t'u shqyrtuar.
5. Z konsiderohet si agjent i efektshëm vetëm kur rezultatet e DST konfirmojnë ndjeshmërinë.
6. Acidi Amoxicillin-Clavulanic administrohet me çdo dozë të Imp-Cln ose Mpm, por nuk konsiderohet si agjent i veçantë dhe nuk duhet të përdoret si agjent i veçantë.
7. Am dhe S do të konsiderohen vetëm nëse rezultatet e DST konfirmojnë ndjeshmërinë dhe vetëm nëse ka monitorim cilësor të audiologjisë për të kontrolluar humbjen e dëgjimit. S do të konsiderohet vetëm nëse Am nuk mund të përdoret dhe nëse rezultatet e DST konfirmojnë ndjeshmërinë (rezistenca ndaj S nuk përcaktohet me testet molekulare LSA të linjës së dytë dhe prandaj është e nevojshme DST fenotipike).

Sipas rekomandimeve të OBSH (2019) në kompozimin e regjimeve më të gjata MDR-TB duhet (44):

- Në në regjime më të gjata MDR / RR-TB, duhet të përfshihen tre medikamentet e grupit A dhe të paktën një i grupit B për të siguruar që trajtimi të fillojë me të paktën katër barna, që ka gjasa të jenë efektive dhe të paktën tre barna të përfshihen për pjesën tjetër të trajtimit, pasi bedaquilina është nderprere. Nëse përdoren vetëm një ose dy barna të grupit A, duhet të përfshihen të dy barnat e Grupit B. Nëse regjimi nuk mund të përbëhet me agjentë nga grupet A dhe B, agjensitë e grupit C shtohen për ta plotësuar.
- Kanamycin dhe capreomycin nuk duhet të përfshihen në trajtimin e pacientëve MDR/RR-TB në regjime më të gjata.
- Levofloxacin ose moxifloxacin duhet të përfshihen në trajtimin e pacientëve MDR/RR-TB në regjime më të gjata.
- Bedaquiline duhet të përfshihet në regjime më të gjata MDR-TB për pacientët e moshës mbi 18 vjeç. Bedaquiline gjithashtu mund të përfshihet në regjime më të gjata MDR-TB për pacientët e moshës 6-17 vjeç.
- Linezolid duhet të përfshihet në trajtimin e pacientëve MDR/RR-TB në regjime më të gjata.
- Clofazimina dhe cycloserine ose terizidon mund të përfshihen në trajtimin e pacientëve MDR/RR-TB në regjime më të gjata.
- Ethambutoli mund të përfshihet në trajtimin e pacientëve MDR / RR-TB në regjime më të gjata.
- Delamanidi mund të përfshihet në trajtimin e pacientëve MDR/RR-TB të moshës 3 vjeçare ose më shumë në regjime më të gjata.
- Pirazinamide mund të përfshihet në trajtimin e pacientëve MDR / RR-TB në regjime më të gjata.
- Imipenem-cilastatin ose meropenem mund të përfshihen në trajtimin e pacientëve MDR / RR-TB në regjime më të gjata.
- Amikacin mund të përfshihet në trajtimin e pacientëve MDR/RR-TB mbi 18 vjeç në regjime më të gjata kur është percaktuar ndjeshmëria dhe mund të sigurohen masa adekuate për të monitoruar efektet negative. Nëse amikacina nuk është në dispozicion, streptomycina mund të zëvendësojë amikacinen nën të njëjtat kushte.
- Ethionamide ose prothionamide mund të përfshihen në trajtimin e pacientëve MDR / RR-TB në regjime më gjatë vetëm nëse bedaquiline, linezolid, clofazimine ose delamanid nuk janë përdorur ose nëse opsionet më të mira për të hartuar regjimin e trajtimit nuk janë të mundshme.
- Acidi p-aminosalicilik mund të përfshihet në trajtimin e pacientëve MDR / RR-TB në regjime më të gjata vetëm nëse bedaquiline, linezolid, clofazimine ose delamanid nuk përdoren ose nëse mundësitë më të mira për të kompozuar regjimin e trajtimit nuk janë të mundshme.
- Acidi klavulanik nuk duhet të përfshihet në trajtimin e pacientëve MDR/RR-TB në regjime më të gjata.

Kur ka paqartësi në lidhje me efektivitetin e një agjenti të caktuar, ai mund të përfshihet ende në regjim, por duhet të konsiderohet mbi numrin e nevojshëm të barnave dhe gjykimi klinik këshillohet të vendosë nëse përfitimi nga përfshirja e tij është më i madh se çdo toksicitet i shtuar, koston etj. Hartimi i regjimit duhet të marrë parasysh përfitimet relative dhe rreziqet e pacientit individual, duke përfshirë ndërveprimet e medikamenteve (p.sh. preferencën për levofloksacinën mbi moxifloxacinen për të kufizuar gjasat e zgjatjes së intervalit QT shtesë).

Pritet që shumica e pacientëve të mund të trajtohen me katër agjentë efektivë në fillim, prej të cilave një - zakonisht bedaquiline - do të nderpritet pas 6 muajsh. Duke pasur parasysh se regjimi duhet të ketë të paktën me tre agjentë të efektshëm, pasi bedaquilina është nderprere në 6 muaj, nëse një medikament tjetër duhet të ndërpritet për shkak të toksicitetit atëherë ky medikament duhet të zëvendësohet nga një tjetër. Medikamenti zëvendësues do të zgjidhet ose nga Grupi B (nëse nuk janë përfshirë edhe clofazimina dhe cycloserine/terizidon) ose nga Grupi C. Zgjedhja nga Grupi C përcaktohet me rendin në të cilin renditen barnat dhe rrethanat individuale të pacientit.

Fillimi me pesë agjentë në vend të katër, mund të jete i favorizuar në situata të caktuara për të shmangur nevojën për të zëvendësuar një medikament pasi të jete filluar trajtimi, përkatësisht: (i) Dy nga katër agjentët janë ndërprere para përfundimit të trajtimit; për shembull, bedaquiline u nderpre në muajin 6 dhe linezolidi u nderpre në fillim për shkak të toksicitetit;

(ii) DST i besueshëm nuk është i disponueshëm për një ose më shumë agjentë në regjim por rezistenca ndaj agjentit dihet të jetë e lartë;

(iii) Agjentët e përfshirë në regjim nuk kanë gjasa të kurojnë pacientin (p.sh. janë përfshirë në regjim një total prej vetëm dy agjentëve nga Grupi A dhe Grupi B).

Konsideratat e nëngrupeve:

Pacientët në regjime pa amikacinë/streptomycinë. Në pacientët me regjime që nuk përmbajnë agjente injektuese në fazën intensive, kohëzgjatja e trajtimit përcaktohet nga rekomandimet për kohëzgjatjen totale dhe në kohë pas konvertimit të kulturës. Kjo pritet të zbatohet për një pjesë më të madhe të pacientëve në të ardhmen të cilët trajtohen me regjime per os. Nëse bedaquiline ose agjentë të tjerë (p.sh. linezolid, delamanid) janë dhënë vetëm për pjesën fillestare të një regjimi, kjo periudhë nuk barazohet me një "fazë intensive" përveç nëse një agjent i injektuar përdoret njëkohësisht.

Personat me sëmundje të gjerë të TB. Kohëzgjatja e trajtimit pas konvertimit të kulturës mund të modifikohet sipas reagimit të pacientit në terapi (p.sh. konvertimi i kulturës para 2 muajve të trajtimit) dhe faktorë të tjerë të rrezikut për dështimin e trajtimit ose recidivës. Kjo duhet të konsiderohet në pacientët me sëmundje të gjerë të TB.

Fëmijët. Këto rekomandime vlejnë edhe për fëmijët. Përdorimi i amikacin ose streptomycin në fëmijët duhet të jete vetëm kur opsionet e tjera nuk janë të mundshme, kur testimi konfirmon ndjeshmërinë dhe është e pranishme mundësia për të monitoruar ototoksicitetin dhe nefrotoksicitetin. Duke pasur parasysh se shumë pacientë në grupmoshat pediatrike mund të diagnostikohen vetëm klinikisht ose të kenë sëmundje extrapulmonare, pritet që kohëzgjatja e trajtimit të udhëhiqet kryesisht nga përgjigja ndaj trajtimit. Shkurtimi i kohëzgjatjes së përgjithshme të trajtimit në më pak se 18 muaj mund të konsiderohet në rastin e fëmijëve pa sëmundje të rëndë.

Gratë shtatzëna. Për shkak të potencialit për efektet teratogjenike, agjentët injektues zakonisht janë kundërrindikuar në shtatzëni.

TB ekstrapulmonar dhe TB me kultura negative. MDR / RR-TB ekstrapulmonare në përgjithësi mund të trajtohet me të njëjtën kombinim të ilaçeve dhe kohëzgjatjen e përdorimit si sëmundje pulmonare. Kohëzgjatje të tjera të trajtimit mund të jenë të përshtatshme për personat me TB kulture-negative. Në raste të tilla këshillohet një kohëzgjatje totale prej 18-20 muajsh dhe reagimi duhet të monitorohet nga parametrat klinikë përveç bakteriologjisë së mostrës. Një rezultat i kulturës negative mund të pasqyrojë performancën e dobët laboratorike sesa negativitetin e vërtetë të sputumit, gjë që nënvizon rëndësinë e sigurimit të cilësisë në laborator.

3.3.2 Kohëzgjatja e skemave më të gjata të trajtimit MDR-TB

- Në pacientët MDR / RR-TB në regjime më të gjata, sugjerohet një kohëzgjatje e përgjithshme e trajtimit prej 18-20 muajsh për shumicën e pacientëve; kohëzgjatja mund të modifikohet sipas përgjigjes së pacientit ndaj terapisë.
- Në pacientët MDR/RR-TB në regjime më të gjata, është sugjeruar për shumicën e pacientëve një kohëzgjatje trajtimi prej 15-17 muaj pas konvertimit të kulturës; kohëzgjatja mund të modifikohet sipas përgjigjes së pacientit ndaj terapisë.
- Në pacientët MDR/RR-TB në regjime më të gjata që përmbajnë amikacinë ose streptomycinë, është sugjeruar për shumicën e pacientëve faza intensiv prej 6-7 muajsh; kohëzgjatja mund të modifikohet sipas përgjigjes së pacientit ndaj terapisë. (44)

3.3.3 Procedura pas ndërprerjes të trajtimit

Duhet të bëhet kujdes që pacientët të vazhdojnë të marrin të gjithë trajtimin gjatë kohëzgjatjes së përshkruar. Përpara se të regjistrohen për të marrë trajtimin ndaj MDR-TB, të gjithë pacientëve u duhet dhënë këshillimi i duhur që të marrin vendim në bazë të informacionit. Mbështetja sociale për të mundësuar zbatimin rigoroz të trajtimit është shumë e rëndësishme për të siguruar një qasje me në qendër pacientin.

Duhet të kërkohen dhe të zgjidhen shkaqe të mundshme të mosndjekjes së trajtimit.

Çdo ditë e humbur duhet të kompensohet duke zgjatur skemën sipas numrit të ditëve të humbura, por jo më shumë se 10% të kohëzgjatjes së planifikuar. Ndërprerja e trajtimit për dy muaj rresht ose më shumë do të klasifikohet si "rast që ka ndërprerë mjekimin". (30)

Parandalimi i ndërprerjes së trajtimit është një faktor i rëndësishëm për të rritur gjasat e suksesit të trajtimit. Për të siguruar që pacienti të ndjekë trajtimin, atij duhet t'i lehtësohen vizitat në qendrat e kujdesit shëndetësor ose personeli i kujdesit shëndetësor ta ndjekë në shtëpi ose të përdoret teknologjia dixhitale për komunikim të përditshëm. Pjesëmarrja e plotë e pacientit sigurohet falë një marrëdhënieje të mirë me personelin dhe kur pacienti e ka kuptuar qartë sëmundjen. Nevojitet edukimi i pacientit dhe familjes për të reduktuar stigmën.

Duhet bërë çdo përpjekje për të tërhequr pacientët të cilët kanë ndërprerë trajtimin prej dy muajsh. Aftësitë e punonjësve socialë dhe të punonjësve të kujdesit shëndetësor në komunitet duhet të shfrytëzohen për të ndihmuar në rikthimin e këtyre pacientëve.

3.4 Skema e trajtimit të XDR-TB

Pacientët me MDR-TB me shtama rezistente ndaj fluorokinoloneve ose barnave të injektueshme të linjës së dytë (kanamycin, amikacin, capreomycin) paraqesin shqetësim të veçantë. Skemat që përmbajnë më shumë barna janë shoqëruar me shanse më të larta suksesi për pacientët me MDR-TB të cilët kishin rezistencë shtesë ndaj fluorokinoloneve dhe/ose agjentëve të injektueshëm të linjës së dytë. Në pacientët me RR-TB dhe MDR-TB, nëse ekziston rezistenca e konfirmuar ose mendim i bazuar fort i rezistencës ndaj fluorokinoloneve ose agjentëve të injektueshëm të linjës së dytë, barnat në skemën që u përkasin këtyre klasave zëvendësohen. Suksesi në pacientët me XDR-TB ka qenë më i lartë nëse përdoren të paktën gjashtë barna në fazën intensive dhe katër në fazën e vazhdimësisë. Një meta-analizë tjetër siguron prova empirike se përdorimi i fluorokinoloneve të gjeneratës së fundit ka përmirësuar ndjeshëm rezultatet e trajtimit në pacientët me XDR-TB, ndonëse DST tregonte rezistencë ndaj një fluorokinolone përfaqësuese. (10)

Në zgjedhjen e barnave duhet të ndiqen parimet për regjimin e trajtimit "konvencional" MDR TB, domosdoshmërisht duke përdorur në radhë të parë medikamentet Bedaquilina dhe Delamanid dhe PAS, Meropenem-Imipenem / cilastatin + Clavulanate, në mënyrë që të arrihet një numër adekuat i medikamenteve efektive bazuar në antibiogram.

Edhe në TB XDR skema terapeutike duhet të personalizohet sapo të gjenden rezultatet e testit të rezistencës fenotipike në barnat e serisë së dytë; megjithatë gjithmonë shtoni të paktën 2 barna të reja për të cilat shtami është i ndjeshëm. Rekomandohet, si në TB MDR, monitorimin i afert klinik dhe laboratorik dhe i ngjarjeve të padëshirueshme të medikamenteve.

Duke marrë parasysh kohëzgjatjen e zgjatur të trajtimit, efikasitetin më të ulët të trajtimeve dhe rritjen e vdekshmërisë së TB XDR kundrejt MDR, aktualisht strategjia më efektive e parandalimit të TB të XDR mbetet për të trajtuar në mënyrë adekuate MDR TB.

Në rastet e TB MDR / XDR, DOT gjithmonë rekomandohet si gjatë shtrimit (pajtueshmëria absolute me masat e izolimit të frymëmarrjes) dhe në daljes nga spitali te pacientëve deri në përfundimin e terapisë. Rekomandohet informimi/edukimi adekuat i pacientit për këtë formë të veçantë të TB, mbi problemet terapeutike që lidhen me të dhe mbi rëndësinë e aderimit në terapi. (43)

Do të konsideroheshin të pranueshme skemat e mëposhtme:

- 6-12 Mfx-Bdq-Ldz-Cfz-Cs (Trd) - Eto (Pto)

18 Mfx-Cs (Trd) - Eto (Pto) -PAS-E

- 6-12 Mfx- Bdq- Lzd-Cfz-Cs (Trd) -E

18 Mfx-Cs (Trd) -E- Eto (Pto)

- 6-12 Mfx- Bdq- Lzd-Cfz-Dlm-E

18 Mfx- PAS-E-Eto (Pto)

(Konsideratat e përgjithshme mbi barnat anti-tuberkulare janë përmbledhur në Shtojcën 2)

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Tabela 4 Dozimi i barnave për të rriturit (30)

Bari	Pesha	
	30-50 kg	Më shumë se 50 kg
Bedaquiline (tableta 100 mg)	400 mg një herë në ditë për 2 javë, më pas 200 mg 3 herë në javë në vazhdim	
Delamanid (tableta 50 mg)	100 mg 2 herë në ditë (doza totale ditore 200 mg)	
Linezolid (tableta 600 mg)	600 mg një herë në ditë*	
Levofloxacin (tableta 250 mg ose 500 mg)	750 mg	1000 mg
Moxifloxacin (tableta 400 mg)	600 mg	800 mg
Clofazimine (kapsula xhelatinore 100 mg)	100 mg	100 mg
Ethambutol (tableta 400 mg)	800 mg	1200 mg
Pyrazinamide (tableta 500 mg)	1500 mg	2000 mg
Isoniazid, dozë e lartë (tableta 300 mg)	400 mg	600 mg
Prothionamide (tableta 250 mg)	500 mg	750 mg
Cicloserine	500 mg	750 mg
Imipenem-cilastin ose Meropenem	1000 mg IV çdo 12 orë	
Tableta Amx/Clv 875/125	Dozimi duke i shtuar terapisë një carbapenem: Doza e mbështetur në komponentin e acidit klavulanik, 125 mg 60 minuta nga goja para infuzionit IV të carbapenemës.	
Acid p-aminosalicylic	8gr	12 gr
Amikacin (flakone 1000 mg)	15 mg për kg të peshës trupore (maksimumi 1 g)**	

* Zakonisht, doza e linezolidit zvogëlohet në 600 mg tri herë në javë ose 300 mg në ditë në pacientët me neuropati periferike të induktuar prej linezolidit.

** Doza e kanamycinës mund të zvogëlohet në 10 mg/kg (doza maksimale 750 mg) ose të ulet shpeshtësia në tri herë në javë në të rriturit mbi 59 vjeç.

Tabela 5 Dozimi i barnave tek fëmijët dhe të rriturit < 30 kg (30)

Bari	Dozimi
Bedaquiline	> 12 vjeç dhe > 33 kg: 400 mg në ditë për 14 ditë ndjekur nga 200 mg tri herë në javë (e njëjtë me dozën e të rriturve) < 12 vjeç ose < 33 kg: nuk dihet doza e saktë, por 6 mg/kg për 2 javë, mund të provohet të vazhdohet me 3 mg/kg
Delamanid	> 35 kg: 100 mg dy herë në ditë (e njëjtë me dozën e të rriturve) 20-34 kg: 50 mg dy herë në ditë < 20 kg: nuk dihet doza e saktë, por mund të provohet me 3-4 mg/kg
Linezolid	≥ 12 vjeç: 10 mg/kg një herë në ditë < 12 vjeç: 10 mg/kg dy herë në ditë
Clofazimine	2-3 mg/kg në ditë ose çdo dy ditë me dozë maksimale ditore prej 100 mg (kapsulat xhelatinore nuk mund të ndahen)

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Tabela 6 Dozimi i barnave në regjimet e MDR-TB sipas grupmoshës në pacientët mbi 14 vjeç

Medikament i	Doza e përditshme me peshë	Formulimi	Sipas grup-peshës (kg) në moshën mbi 14 vjeç					Niveli superior i dozës zakonshme	Koment
			30-35	36-45	46-55	56-70	>70		
Levofloxacin	-	tab 250 mg	3	3	4	4	4	1.5 g	
		tab 500 mg	1.5	1.5	2	2	2		
		tab 750 mg	1	1	1.5	1.5	1.5		
Moxifloxacin	Doze standarde	tab 400 mg	1	1	1	1	1	400 mg	
	doze e larte	tab 400 mg	1 ose 1.5	1.5	1.5 ose 2	2	2	800 mg	Regjim standart i shkurtër
Bedaquiline	-	tab 100 mg	4 tab per dy jave, pastaj 2 tab 3 herene jave						
Linezolid	-	tab 600 mg	(<15 vjeç)	(<15 vjeç)	1	1	1	1.2g	
Clofazimine	-	tab ose kaps 50 mg	2	2	2	2	2	100 mg	
		tab ose kaps 100 mg	1	1	1	1	1	100 mg	
Cycloserine ose terizidone	10-15 mg/kg	kaps 250 mg	2	2	3	3	3	1g	
Ethambutol	15-25 mg/kg	tab 400 mg	2	2	3	3	3	-	
Delamanid	-	tab 50 mg	2x2	2x2	2x2	2x2	2x2	200mg	
Pyrazinamid	20-30 mg/kg	tab 400 mg	3	4	4	4	5	-	
		tab 500 mg	2	3	3	3	4	-	
Imipenem-cilastatin	-	fl 0.5 g + 0.5 g	2x2 fl						Plus a.clavulanic
Meropenem	-	fl 1 g (20 ml)	3x1 fl ose 2x2 fla ne dite						
Amikacin	15-20 mg/kg	fl 500 mg/2 ml	2.5ml	3ml	3-4ml	4ml	4ml	1g	
Streptomycin	12-18 mg/kg	fl 1 g	Kalkulohet sipas hollimit te perdorur					1g	
Ethionamide ose prothionamide	15-20 mg/kg	tab 250 mg	2	2	3	3	4	1g	Nje here ne dite por mund te ndahet ne dy dozagjer sa te

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

									permiresohet toleranca
PAS	8-12 g/ditën ne 2-3 doza	pakete 3 gr	2x1	2x1	2x1	2x1	2x 1-1.5	12g	
Isoniazid	doze standard 4-6 mg/kg	tab300mg	2/3	1	1	1	1	-	Tab 100 mg mund të lehtësojë administrimi n e dozave të caktuara Pyridoksina shtohet në pacientët në rrezik (të tillë si ato me HIV, kequshqyerja)
	doze e larte 10-15 mg/kg	tab300mg	1.5	1.5	2	2	2		
Acid Clavulanic	-	tab125 mg	2x1	2x1	2x1	2x1	2x1	-	Vetëm me carbapenem

3.5 Ndërhyrjet kirurgjikale në pacientët me MDR-TB

Në pacientët me RR-TB ose MDR-TB, mund të kryhet rezeksion kirurgjikal parcial i mushkërisë (lobektomi ose rezeksion ne forme pyke –wedge resection) së bashku me një skemë të rekomanduar ndaj MDR-TB. Prognoza ka rezultuar më e mirë kur rezeksioni kirurgjikal parcial është kryer pas konvertimit të kulturës. (29)

Ekzistojnë dhe ndërhyrje të tjera të mundshme kirurgjikale në rastet me TB (p.sh. operacionet emergjente ose procedurat ekstratorakale). Në pacientët që i nënshtrohen një pneumoektomie më radikale nuk janë vërejtur rezultate më të mira se në ata që nuk i janë nënshtuar operacionit. Përfitimet e operacionit mund të varen nga nëngrupet e pacientëve. Në përgjithësi, efekti kirurgjikal pritet të jetë i moderuar në pacientet, që konsiderohen të përshtatshëm për t'iu nënshtuar kirurgjisë. Pavarësisht nga komplikacionet perioperative mendohet se në përgjithësi ka përfitime nga kirurgjia. Kirurgjia duhet të konsiderohet vetëm pas përzgjedhjes së kujdesshme të pacientëve. Nuk rekomandohet në pacientët me sëmundje të përhapur bilaterale. Të dhënat e rasteve që demonstrojnë se operacioni është i efektshëm mund të jenë mbështetur në përzgjedhjen e tyre, pasi pacientët shumë të sëmurë dhe me sëmundje shoqëruese, pacientët e moshuar dhe ata me sëmundje të përhapur shpesh përjashtohen nga kirurgjia.

Rezeksioni kirurgjikal duhet të kryhet në kohën e duhur, në një kohë që pacienti të ketë mundësitë më të mira të mundshëm për t'u kuruar me sa më pak rrezikshmëri. Operacioni mund të planifikohet në fazën e hershme të sëmundjes kur rreziku i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë së pacientit është më i ulët, për shembull, kur sëmundja është ende e lokalizuar në një mushkëri ose në një lob të mushkërisë. Me fjalë të tjera, kirurgjia nuk duhet të konsiderohet si zgjidhja e fundit. Në përgjithësi,

duhet të bëhen të paktën dy muaj terapi para ndërhyrjes kirurgjikale për të zvogëluar infeksionin bakterial në indet rreth lezionit kryesor në mushkëri. Edhe me një rezeksion të suksesshëm, faza intensive dhe kohëzgjatja e përgjithshme e trajtimit duhet të mbështeten në rekomandimet.

Ndërhyrja kirurgjikale për menaxhimin e MDR-TB dhe XDR-TB justifikohet në rrethanat më poshtë:

- Kulturë e sputumit vazhdon pozitive pas katër apo gjashtë muajsh të terapisë antituberkulare.
- Prani e rezistencës të gjerë ndaj barnave që nuk mund të kurohet vetëm me terapinë antituberkulare.
- Prani e komplikacioneve të tilla si hemoptizi masive ose fistula persistente bronkopleurale.

Në përgjithësi, kirurgjia duhet të kryhet vetëm pas disa muajsh terapi antituberkulare, pas konvertimit të sputumit direkt (nëse është e mundur) dhe më e mira do të ishte, pas konvertimit të kulturës. Duhet të administrohet një dekurs i plotë i terapisë antituberkulare pas rezeksionit kirurgjikal; data e operacionit mund të konsiderohet data e konvertimit të kulturës nëse nuk ka kultura të mëvonshme pozitive. (42)

3.6 Trajtimi i TB të sistemit nervor qendror

Të dhënat mbi penetrimin në SNQ të agentëve antituberkularë të linjës së dytë janë të kufizuara. Ky fakt duhet patur në konsideratë gjatë menaxhimit, pasi penetrimi i dobët dhe mungesa e një përgjigjeje imune te efektshme në SNQ mund të ndikojnë në përgjigjen ndaj trajtimit. Disa barna që përdoren në menaxhimin e MDR-TB-së të SNQ penetrojnë barrierën hematoencefalike dhe ndër to përfshihen kinolinet, pyrazinamide, linezolid, cycloserine, dhe ethionamide. Pyrazinamidi ka penetrim të mirë në SNQ, megjithëse duhet të bëhet kujdes, pasi, një përqindje e madhe e shtameve MDR-TB mund të jenë rezistente ndaj pyrazinamidit. Ky tipar e bën pyrazinamidin të rëndësishme në skemat e trajtimit, por këto skema duhet të përdoren pasi të jetë studiuar profili specifik i ndjeshmërisë. Ethambutoli penetron në barrierën hemato-encefalike në prani të inflamacionit, por jo ndryshe për shkak të peshës së lartë molekulare. Amikacina është zgjedhur në vend të Capreomycinës pasi ka penetrim më të mirë në likuidin cerebrospinal. (7) Përdorimi i isoniazidit në menaxhimin e sëmundjes rezistente ndaj isoniazidit është i diskutueshëm. OBSH rekomandon përdorimin e dozës së lartë të isoniazidit në MDR-TB të SNQ, përveç rasteve kur ka rezistencë të nivelit të lartë ndaj isoniazidit. Përfitimet e dozës së lartë të isoniazidit janë: veprim i fortë baktericid dhe penetrim i mirë në SNQ, çka lejon përqëndrime të larta në SNQ, që shpesh tejkalojnë përqëndrimet minimale frenuese. (33)

PAS nuk penetron mirë në SNQ dhe nuk duhet të konsiderohet si një bar efektiv për trajtimin e meningjitit MDR-TB. Kanamycin, amikacin dhe streptomycin depërtojnë vetëm në likuidin cerebrospinal në prani të inflamacionit meningeal. Ka pak të dhëna për penetrimin e capreomycines, clofazimines, bedaquilines ose delamanidit në SNQ. (7)

3.7 Mjekimi ndihmes në trajtimin e TB rezistent ndaj barnave

Kortikosteroidet

Në pacientët me TB rezistent ndaj barnave, shtimi i kortikosteroideve nuk ka shtuar vdekshmërinë kur pacientit i është administruar një skemë e efektshme. Kortikosteroidet mund të jenë të dobishme në kushte të tilla si përfshirja e rëndë e sistemit nervor qendror ose përfshirja

perikardiale. Ato gjithashtu mund të ndihmojnë në insuficiencën respiratore dhe TB miliar. Prednisoni përdoret zakonisht me reduktim gradual doze gjatë disa javëve. (29)

Kortikosteroidet mund të lehtësojnë simptomat në pacientët me përkeqësim të obstruksionit pulmonar. Kur nevojitet përgjigje më e menjëhershme, fillimisht përdoren kortikosteroidët e injektueshëm. Kortikosteroidet mund ta dobësojnë reagimin e trupit për të luftuar TB dhe për këtë arsye duhet të përdoren vetëm nëse indikohet qartë dhe nëse pacienti po ndjek një skemë të përshtatshme e të efektshme. Nëse kortikosteroidet përdoren në një skemë të papërshtatshme, kjo mund të përshpejtojë përkeqësimin e pacientit. (29)

3.8 Kujdesi paliativ

Pezullimi i trajtimit duhet të konsiderohet vetëm pasi të shqyrtohen të gjitha alternativat e tjera të trajtimit, pasi kjo është situatë delikate dhe e vështirë për familjarët dhe kujdestarët, por është veçanërisht e vështirë për pacientin, sepse trajtimi shihet shpesh si shpresa e vetme e tij/e saj. Pacientit dhe familjes duhet t'i jepet mbështetje psikosociale. Nëse ekipi i menaxhimit klinik të DR-TB është i bindur se janë marrë të gjitha barnat dhe se nuk ka më mundësi për të shtuar barna ose aplikuar kirurgjinë, trajtimi duhet të konsiderohet si dështim dhe të rekomandohet pezullimi i terapisë ose sigurimi i kujdesit paliativ. (35)

Kujdesi paliativ në DR-TB duhet të merret parasysh kur sëmundja nuk i përgjigjet më terapevive që synojnë shërimin, dmth ndërhyrjet specifike për sëmundjen ose që synojnë zgjatjen e jetës nuk janë më të përshtatshme, efektive apo të dëshiruara. Në këto raste cilësia e jetës për pacientin mund të bëhet e papranueshme dhe madje edhe përkeqësohet për shkak të efekteve anësore të medikamenteve.

Faza përfundimtare e sëmundjes, në mungesë të kritereve të vërtetuara, mund të përcaktohet nga prania e kushteve të mëposhtme:

- Dështimi terapeutik i përcaktuar nga pozitiviteti i vazhdueshëm i ekzaminimeve mikroskopike dhe kulturë në 12 muajt e mëparshëm të terapisë antituberkulare adekuate dhe të rregullt;
- pamundësia për të vazhduar terapinë adekuate duke përdorur të gjitha medikamentet antituberkulare.

Përveç këtyre, kur ka:

- Përkeqësimi klinik progresiv me gjendje të rënde të përgjithshme (indeksi Karnofsky <50%), humbje e vazhdueshme e peshës (humbje peshë > 10% në 6 muajt e fundit)
- Insuficiencë respiratore (PaO_2 / FiO_2 me $FiO_2 \leq 250$ ose $PaO_2 < 60$ mmHg me 3 L / min O_2)
- Forma shumë e avancuar radiologjike pa mundësi ndërhyrjeje kirurgjikale.

Kur klinicisti ka përcaktuar prezencën e një dështimi të pakapercyeshëm të kurimit, pas këshillimit adekuat dhe mbështetjes psikologjike familjes dhe pacientit, dhe me pëlqimin e këtij të fundit, ai duhet të marrë në konsideratë pezullimin e terapisë antituberkulare dhe aplikimin, nëse jo të pranishëm, të kujdesit paliativ (oksigen, morfinë, mbështetje ushqyese, etj.).

Nëse në një perspektivë të shëndetit publik nderprerja e trajtimit mund të nënkuptojë persistencën e një burimi infeksioni, duhet të konsiderohet se vazhdimi i një terapie suboptimale mund të rrisë më

tej spektrin e rezistencës me qarkullimin e mundshëm të shtameve krejtësisht rezistente ndaj ilaçeve antituberkulare.

Gjendja duhet t'i shpjegohet pacientit dhe familjes, të cilët duhet të udhëzohen në lidhje me masat e kontrollit të infeksionit. Pacientët me MDR-TB me stad të avancuar të AIDS kanë prognozë shumë të keqe. Ata e tolerojnë keq trajtimin dhe në këto raste mund të jetë më i përshtatshëm një mjekim i simptomave dhe kontroll i infeksionit.

Gjykimi për pezullimin e terapisë dhe ndryshimi i saj drejt kujdesit paliativ/gjendje terminale të jetës bëhet kur barnat e përdorura në trajtimin e MDR-TB kanë efekte të rënda negative dhe vazhdimi i tyre, ndërkohë që trajtimi po dështon, mund të shkaktojë vuajtje të tjera të panevojshme; vazhdimi i trajtimit që po dështon mund të forcojë rezistencën e shtamës së pacientit, por nuk duhet të ndërpritet vetëm për shkak të frikës nga forcimi i rezistencës. (10) Pezullimi i terapisë duhet të diskutohet me ekipin klinik. Sapo ekipi klinik vendos që trajtimi duhet pezulluar, duhet të përgatitet një plan i qartë për komunikimin me pacientin dhe familjen. Nuk rekomandohet pezullimi i terapisë para se pacienti të kuptojë dhe të pranojë arsyet për ta bërë këtë dhe të jetë dakord me kujdesin mbështetës të ofruar. (10)

4. Trajtimi i TB rezistent në kushte dhe situata të veçanta

4.1 Shtatzënia

Të gjitha pacientet në moshë riprodhuese duhet të testohen nëse janë shtatzëna pas vlerësimit fillestar.

Shtatzënia nuk është kundërrindikacion për trajtimin e TB-rezistent ndaj barnave, por paraqet rrezik të madh për jetën e nënës dhe të fetusit. Në pacientet MDR-TB që janë shtatzëna, objektivi kryesor është të hartohet një skemë që është e efektshme dhe ka shanse të kurojë nënën. Rreziku më i madh për nënën dhe fetusin vjen nga trajtimi i papërshtatshëm i MDR-TB. Ndërkohë që barnat me risqe të identifikuar teratogjene nuk mund të jenë zgjedhje primare, impakti potencial teratogjen i këtyre barnave duhet të konsiderohet në drejtim të rreziqeve ndaj nënës/foshnjës/familjes/komunitetit për mostrajtimin e nënës me një skemë të përshtatshme. (26)

Pacientet shtatzëna duhet të vlerësohen me kujdes, duke marrë parasysh moshën gestacionale dhe gravitetin e TB rezistent ndaj barnave. Rreziqet dhe përfitimet e trajtimit duhet të konsiderohen me kujdes, me qëllimin parësor konvertimin e sputumit për të mbrojtur shëndetin e nënës dhe fëmijës, para dhe pas lindjes. Më poshtë janë disa parime të përgjithshme që duhet të merren në konsideratë gjatë trajtimit të grave shtatzëna:

- Përfitimet dhe rreziqet e trajtimit. Shumica e pacienteve shtatzëna duhet të fillojnë trajtimin sapo të bëhet diagnoza. Megjithatë, meqenëse shumica e efekteve teratogjene shfaqen në tremujorin e parë, trajtimi mund të shtyhet deri në tremujorin e dytë kur pacientja është në gjendje shumë stabil me sëmundje minimale. Vonimi i trajtimit mbart rrezik, pasi TB mund të përparojë shpejt në një paciente shtatzënë. Vendimi për të filluar trajtimin në tremujorin e parë ose për ta shtyrë deri pas tremujorit të parë duhet të miratohet nga të paktën pacientja dhe mjeku, pas

analizës së rreziqeve dhe përfitimeve. Vendimi bazohet kryesisht në gjykimin klinik të marrë në bazë të shenjave/simptomave dhe gravitetit/agresivitetit të sëmundjes.

- Shmangni agjentët e injektueshëm. Aminoglikozidet mund të jenë veçanërisht toksike ndaj zhvillim të sistemit të dëgjimit të fetusit.
- Shmangni ethionamide. Ethionamide mund të rrisë rrezikun e të përzierave dhe të vjellave që lidhen me shtatzëninë dhe në studimet e kafshëve janë vërejtur efekte teratogjene.
- Konsideroni ndërprerjen e shtatzënisë nëse rrezikohet jeta e nënës. (29)

4.2 Ushqyerja me gji

Në nënat që ushqejnë me gji, të cilat janë duke u trajtuar, shumica e barnave anti-TB do të gjenden në qumështin e nënës në përqendrimet që do të ishin të barabarta vetëm me një pjesë të vogël të dozës terapeutike të përdorur në foshnjat.

Megjithatë, nuk janë përcaktuar efektet në foshnjat e ekspozuara gjatë dekursit të plotë të trajtimit të TB rezistent ndaj barnave. Prandaj, preferohet që të përdoret formula të ushqyerjes për foshnja si një alternativë në vend të ushqyerjes me gji. Klinikistët dhe prindërit mund të vendosin për ushqyerjen me gji kur formula të ushqyerjes së foshnjës nuk është alternativë e mundshme. Nëna që ushqen me gji dhe ka TB rezistent ndaj barnave duhet të marrë dekurs të plotë trajtimi anti-TB. Kimioterapia në kohë dhe e aplikuar siç duhet është mënyra më e mirë për të parandaluar transmetimin e bacileve të tuberkulozit tek foshnja.

Nëna dhe fëmija nuk duhet të ndahen plotësisht. Megjithatë, në qoftë se analiza e nënës del sputum direkt pozitiv, familjarët e tjerë duhet të kujdesen për foshnjën derisa analiza të dalë sputum direkt negativ, nëse kjo është e mundshme. Kur nëna dhe foshnja janë së bashku, gjatë kësaj kohe ato duhet të rrinë në vende të mirajrosura ose jashtë. Nëna duhet të përdorë maskë kirurgjikale derisa analiza të dalë sputum direkt negativ. (29)

4.3 Kontracepsioni

Kontracepsioni rekomandohet fuqimisht për të gjitha gratë seksualisht aktive, që nuk janë shtatzëna dhe janë në terapinë e TB rezistent ndaj barnave për shkak të pasojave të mundshme për nënën dhe fetusin, që rezultojnë nga trajtimi i TB gjatë shtatzënisë.

Nuk ka asnjë kundërrindikacion ndaj përdorimit të kontraktivëve oralë me skema që nuk përmbajnë rifampicinë. Pacientet që vjellin menjëherë pas marrjes së kontraktivit oral mund të rrezikojnë prej absorbimit të ulët të medikamentit, pra të efikasitetit të ulët të tij. Këto paciente duhet të këshillohen që t'i marrin kontraktivët në një moment tjetër, jo kur u shkaktohen të vjella prej barnave anti-TB. Pacientet që vjellin menjëherë, ose brenda dy orëve të para nga marrja e tabletës kontraktive, duhet të përdorin një metodë tjetër kontracepsioni derisa të arrijnë të tolerojnë tabletat kontraktive për një muaj të plotë.

Për pacientët me mono- dhe poli-rezistencë, por të ndjeshëm ndaj rifampicinës, përdorimi i rifampicinës ndërvepron me medikamentet kontraktive, gjë që shkakton uljen e efikasitetit të mbrojtjes kundër shtatzënisë. Prezervativët janë një zgjidhje e arsyeshme. (29)

4.4 Fëmijët

DR-TB në fëmijët zakonisht transmetohet nga kontakti i afërt me rastet bacilifere pulmonare DR-TB, edhe pse disa fëmijëve më të rritur me sëmundje pulmonale kavitare mund t'u shkaktohet DR-TB prej menaxhimit të dobët të trajtimit. Si në të rriturit, diagnoza e DR-TB vendoset nga kultura e *M. tuberculosis* dhe DST, por fëmijët me TB shpesh kanë kulturë negative për shkak të natyrës me pak bacile të TB primar. Prandaj, në fëmijët, duhet të dyshohet për DR-TB nëse 1) ka kontakt me një rast bacilifer të njohur, të rritur me DR-TB; 2) ka kontakt me një rast bacilifer të njohur, të rritur, me DST të panjohur, që ka trajtim të dështuar, që ka recidivë ose që ka vdekur; ose 3) një fëmijë nuk i përgjigjet ose përkeqësohet me trajtimin antituberkular të linjës së parë. Nëse dyshohet MDR-TB në një fëmijë, por nuk është konfirmuar nga kultura dhe DST, nuk duhet të vonohet trajtimi i duhur empirik ndaj MDR-TB për shkak të mungesës së kulturës ose rezultatit të DST. Sidoqoftë, duhet bërë çdo përpjekje për të marrë material klinik për kulturën dhe DST në këta fëmijë për të konfirmuar diagnozën. (15)

Trajtimi i fëmijëve me kulturë negative, me të dhëna klinike të sëmundjes aktive të TB dhe në kontakt me të sëmurë të dokumentuar me TB rezistent ndaj barnave, duhet të udhëhiqet nga rezultatet e DST dhe historiku i ekspozimit të kontaktit ndaj barnave anti-TB. Rreziqet dhe përfitimet e çdo bari duhet të konsiderohen me kujdes gjatë hartimit të skemës. Diskutimet sqaruese me familjarë janë thelbësore, sidomos në fillim të terapisë. Edhe pse fluorokinolonet vonojnë zhvillimin e kartilagosit, përfitimi prej fluorokinoloneve në trajtimin e TB rezistente ndaj barnave tek fëmijët është më i madh se çdo rrezik.

Në fëmijët, monitorimi mikrobiologjik i përgjigjes ndaj trajtimit shpesh është i vështirë (po për të njëjtat arsye është e vështirë të merret një diagnozë mikrobiologjike). Kjo e vështirëson diagnostikimin e dështimit të trajtimit në fëmijët. Persistenca e lezioneve në radiografitë e toraksit nuk do të thonë domosdoshmërisht mungesë përmirësimi. Në fëmijët, rënia në peshë ose, më shpesh, mos shtimi në peshë pas nutricionit të duhur, është veçanërisht shqetësues dhe shpesh, një nga shenjat e para (ose të vetme) të dështimit të trajtimit. Kjo është një tjetër arsye thelbësore për të monitoruar me kujdes peshën tek fëmijët. (29)

Parimet bazë të menaxhimit të DR-TB në të rriturit dhe fëmijët janë të ngjashme, por për shkak se fëmijët shpesh kanë sëmundje me pak bacile, disa aspekte të menaxhimit mund të ndryshojnë. Parimet e rëndësishme që lidhen veçanërisht me fëmijët janë (15):

1. Një fëmijë që ka pasur kontakt me një të sëmurë me DR-TB, që përbën rastin burimor, duhet të marrë trajtim sipas rezultatit të DST të të rriturit nëse nga fëmija nuk mund të merret izolati *M. tuberculosis*.
2. Duhet të administrohen të paktën tre (fëmijë vetëm me sëmundje të hershme TB primare) ose preferohen katër ose më shumë barna ndaj të cilave shtimi i izoluar i të rriturit ose fëmijës është i ndjeshëm ose naiv.
3. Rritja dhe zhvillimi duhet të monitorohen dhe dozimet e barnave duhet të përshtaten sipas shtimit të peshës.

4. Pacienti/prindi/kujdestari duhet të këshillohen lidhur me efektet e padëshirueshme, kohëzgjatjen e trajtimit dhe rëndësinë e zbatimit të trajtimit në çdo vizitë.
5. MDR-TB i hershëm primar (adenopatia hilare ose fokusi primar pulmonar [Ghon]) në fëmijët ndoshta mund të trajtohet vetëm për 12-15 muaj.
6. Monitorimi mikrobiologjik në fëmijët është i rëndësishëm, por kulturat në procesin e ndjekjes shpesh janë të vështira për t'u marrë dhe janë më shpesh negative. Monitorimi klinik dhe radiografia e toraksit janë të nevojshme gjatë ndjekjes.

Edhe pse fëmijët e trajtuar me të njëjtin bar, përjetojnë më pak efekte negative sesa të rriturit, ata duhet të monitorohen me kujdes, pasi është më e vështirë të vlerësohen efektet negative në fëmijët sesa në të rriturit. (15)

Aderimi i keq në mjekim i personit të kontaktit me fëmijën me DR-TB infektues, shpesh nëna ose kujdestari, rrit marrjen e vendimit që fëmija të merret për trajtim. (15)

4.5 Diabetes mellitus

Pacientët diabetikë me MDR-TB rrezikojnë të kenë rezultate të dobëta trajtimi. Përveç kësaj, prania e diabetit mellitus mund të fuqizojë efektet negative të barnave anti-TB, veçanërisht të disfunksionimit të veshkave dhe neuropatisë periferike. Diabeti duhet të menaxhohet nga afër gjatë gjithë trajtimit të TB-rezistent ndaj barnave. Ofruesi i kujdesit shëndetësor duhet të komunikojë nga afër me mjekun që menaxhon diabetin e pacientit. Agjentët hipoglicemikë oralë nuk janë të kundërlindur gjatë trajtimit të TB rezistent ndaj barnave, por mund të duhet që pacienti të rrisë dozën pasi përdorimi i ethionamidit ose prothionamidit mund ta bëjë më të vështirë kontrollin e niveleve të insulinës. Sidoqoftë, asnjë prej barnave anti-TB nuk është i kundërlindur. Nivelet e kreatininës dhe kaliumit duhet të monitorohen më shpesh, çdo javë gjatë muajit të parë dhe pastaj të paktën një herë në muaj duke patur parasysh efektet e aminoglikozideve në veshka. (29)

4.6 Insuficienca renale

Insuficienca renale e shkaktuar nga infeksioni kronik i tuberkulozit ose përdorimi i mëparshëm i aminoglikozideve nuk është e pazakontë. Kujdesi i madh duhet të tregohet në administrimin e barnave të linjës së dytë në pacientët me insuficiencë renale, dhe duhet të rregullohet doza dhe/ose intervali midis marrjes së dozave. Dozimi bazohet në klerancën e kreatininës së pacientit, që është vlerësimi i shkallës së filtrimit të glomerular ose funksionit renal. (29) (Shih Shtojcën 4)

4.7 Trajtimi i bashkeqenjes së TB-rezistent dhe i HIV-it

Përbërja e skemës së trajtimit të MDR-TB nuk ndryshon për personat që jetojnë me HIV. Terapia antiretrovirale rekomandohet për të gjithë pacientët me HIV dhe TB rezistent ndaj barnave, që kanë nevojë për barna antituberkulare të linjës së dytë, pavarësisht nga niveli i qelizave CD4, sa më shpejt që të jetë e mundur (brenda tetë javëve të para) pas fillimit të trajtimit anti-tuberkular. (29)

Terapia antiretrovirale në pacientët e infektuar me HIV dhe me TB përmirëson mbijetesën si në rastin e sëmundjes rezistente ndaj barnave dhe asaj të ndjeshme ndaj barnave. Grupet e pacientëve të trajtuar për MDR- dhe XDR-TB pa përdorur ART kanë pasur përqindje më të lartë vdekshmërie.

Vonesa e panevojshme e fillimit të ART mund të rezultojë në rrezikun e vdekjes prej HIV-it të pacientëve me sëmundje të avancuar. (29)

Terapia antiretrovirale rekomandohet për të gjithë pacientët me HIV dhe TB rezistent, që kanë nevojë për trajtim me barna anti-TB të linjës së dytë, pavarësisht nivelit të qelizave CD4, sa më shpejt që të jetë e mundur (brenda 8 javëve të para) pas fillimit të trajtimit anti-TB.

Së pari duhet të fillojë trajtimi i TB, pasuar nga ART sa më shpejt të jetë e mundur brenda 8 javëve të para të trajtimit. Pacientët HIV-pozitivë me TB me imunodeprimim të thellë (p.sh., me nivel të qelizave CD4-ve më pak se 50 qeliza/mm³) duhet të marrin ART brenda 2 javëve të para të fillimit të trajtimit të TB. (11, 29, 37)

Bedaquiline duhet të përdoret me kujdes në personat të infektuar me HIV. Ekzistojnë të dhëna shumë të kufizuara lidhur me ndërveprimet medikamentoze me barna antiretrovirale. Prandaj, personave të infektuar me HIV, që do të marrin bedaquiline si pjesë e trajtimit të MDR-TB duhet t'u hartohen skemat e terapisë antiretrovirale (ART) në konsultim me mjekët që ndjekin HIV-in dhe specialistët e ART. (31, 38)

Duhet të marrin co-trimoxazol të gjithë pacientëve me HIV sipas rekomandimeve të OBSH.

Co-trimoxazole nuk njihet të ndërveprojë në mënyrë të konsiderueshme me ndonjë bar anti-TB të linjës së dytë. Megjithatë, ka toksicitete të mbivendosura midis ART, barnave anti-TB të linjës së dytë dhe co-trimoxazolit, kështu që pacientët me tuberkuloz rezistent ndaj barnave dhe me një infeksion tjetër duhet të monitorohen nga afër (shih Shtojcën 9).

Kompleksiteti i skemave antiretrovirale dhe trajtimi i tuberkulozit me barna të linjës së dytë, secili me profilet e veta të toksicitetit dhe disa prej të cilave që mund të fuqizohen prej terapive shoqeruese, kërkon monitorim rigoroz klinik. Shtojca 10 përshkruan kërkesat e monitorimit gjatë terapisë në TB rezistente ndaj barnave dhe tregon se ku kërkohet monitorim shtesë për pacientët e infektuar me HIV dhe/ose që po marrin ART. (10)

Duke pasur parasysh se të dyja skemat e mjekimit janë mjaft të vështira për t'u marrë, stigma ndaj të dyja sëmundjeve mund të rezultojë në diskriminim serioz, dhe rreziku i vdekshmërisë është shumë i lartë. Pacientët me HIV dhe TB rezistent ndaj barnave mund të kenë nevojë për mbështetje të veçantë social-ekonomike, nutricionale dhe psiko-sociale për të përfunduar me sukses trajtimin.

Efektet negative janë më të përhapura në pacientët me HIV. Barnat e shumta të përfshira në TB rezistent ndaj barnave me risqe të njohura të toksicitetit të lartë, shpesh të kombinuara me ART, rezultojnë në një incidencë të lartë të efekteve negative. Disa lloje toksicitetesh janë të përbashkëta në trajtimin anti-TB dhe ART, çka mund të rezultojë në shtimin e efekteve të padëshirueshme. Monitorimi duhet të jetë më intensiv për përgjigjen ndaj terapisë dhe efektet negative.

Ekzistojnë disa ndërveprime të njohura midis barnave që përdoren për të trajtuar HIV dhe TB (10):

- Derivatet e rifamicinës. Ndërsa derivatet e rifamicinës nuk përdoren në trajtimin e MDR-TB, ato përdoren në trajtimin e TB sensibel ndaj rifampicinave, TB polirezistent dhe monorezistent.

- Bedaquiline. Ky bar metabolizohet nga CYP3A4 dhe ka ndërveprime të shumta me frenuesit e proteazës dhe frenuesit jo-nukleosidik të transkriptimit të kundërt (NNRTI).
- Delamanid. CYP3A4 është metabolizues i delamanidit. Shumë barna mund të nxisin ose pengojnë sistemin CYP3A4, duke rezultuar në ndërveprime mes barnave.
- Kinolonet dhe didanosine. Didanozina e buferuar përmban një antacid me bazë alumin/magnezi dhe, nëse jepen së bashku me fluorokinolonet, mund të rezultojë në uljen e absorbimit të fluorokinolonit; Didanozina duhet të shmanget, por nëse është e nevojshme duhet të jepet gjashtë orë para ose dy orë pas administrimit të fluorokinolonit.
- Ethionamide/prothionamide. Bazuar në informacionin e kufizuar ekzistues të metabolizmit e thiamides (ethionamide dhe prothionamide), kjo klasë mund të ketë ndërveprime me barna antiretrovirale. Ethionamide/prothionamide metabolizohen nga sistemi CYP450, edhe pse nuk dihet se cila nga enzimat e CYP është përgjegjëse. Është krejtësisht e panjohur nëse dozat e ethionamide/prothionamide dhe/ose disa barnave antiretrovirale duhet të modifikohen gjatë trajtimit shoqërues të HIV dhe TB rezistent ndaj barnave.
- Clarithromycin. Klaritromicina është substrat dhe frenues i CYP3A dhe ka ndërveprime të shumta me frenuesit e proteazës dhe NNRTIs. Nëse është e mundur, duhet shmangur përdorimi i klaritromicinës në pacientët me bashkëinfeksion të HIV dhe TB rezistent ndaj barnave për shkak të efikasitetit të dobët kundër *Mycobacterium tuberculosis*, ndërveprimeve të shumta me barnat dhe efekteve të shtuara negative.

Në përgjithësi, pacientët me HIV kanë një përqindje më të lartë të reaksioneve negative ndaj barnave tuberkulare dhe jo-tuberkulare dhe rreziku i reaksionit rritet me rritjen e imunodeprimimit. Identifikimi i burimit të efekteve negative në pacientët që marrin terapi të njëkohëshme për HIV dhe TB rezistente ndaj barnave është i vështirë.

Shumë prej barnave që përdoren për të trajtuar HIV dhe TB rezistent ndaj barnave kanë toksicitete të mbivendosura, ose në disa raste aditiv. Shpesh, mund të mos jetë e mundur të percaktohet vetë medikamenti që shkakton anësore, pasi rreziku i rezistencës për ART bën të pamundur ndërprerjen e të gjitha ilaçeve dhe fillimin e tyre një nga një.

Kur është e mundur, shmangni përdorimin e agjentëve me profile të përbashkëta të efekteve anësore. Shpesh, megjithatë, përfitimi i përdorimit të barnave që kanë toksicitet të lartë është më i madh se rreziku. Prandaj, nëse dy barna me toksicitete të mbivendosura percaktohen të jenë thelbësore në skemën e pacientit, rekomandohet monitorim më i gjerë i efekteve negative, sesa mosadministrimi i kombinimit të caktuar. Toksicitete të rëndësishëm dhe ndërveprime të mundshme të barnave përfshijnë (42):

- Efekte neuro-psikiatrike që lidhen me përdorimin e cycloserine dhe efavirenz.
- Neuropati periferike e lidhur me linezolidin dhe aminoglikozidet; si dhe me frenuesit nukleosidik të transkriptimit të kundërt, stavudine dhe didanosinen që përdoren rrallë.
- Efektet anësore gastrointestinale, të cilat janë të zakonshme me shumë frenues të proteazës dhe shumë nga agjentët e linjës së dytë për trajtimin e TB (p.sh., fluorokinolonet, ethionamide dhe acidi paraaminosalicilik).

- Nefrotoksiciteti i lidhur me tenofovir dhe aminoglikozidet.

Shih Shtojcën 9 për më shumë informacion rreth mbivendosjeve potenciale dhe toksiciteteve aditive në trajtim.

4.8 Sindromi inflamator i rigjenerimit imun (IRIS)

IRIS shfaqet si ndërlikim i rendesishëm i ART. IRIS është relativisht i përhapur në format e lehta deri të moderuara në pacientët me TB që fillojnë ART (është vërejtur deri në një të tretën e pacientëve në disa studime; megjithatë, është relativisht i rrallë në format e tij të rënda). Ky sindrom mund të paraqitet si një përkeqësim paradoksal i statusit klinik të pacientit, shpesh për shkak të një infeksioni të mëparshëm oportunist subklinik dhe të panjohur. Këto reaksione mund të paraqiten në formën e etheve, zmadhim të nyjeve limfatike, përkeqësimit të infiltrateve pulmonare, distresit respirator ose përkeqësimit të ndryshimeve inflamatore në zona të tjera të trupit. Ai zakonisht shfaqet brenda tre muajve nga fillimi i ART dhe është më i zakonshëm kur niveli i qelizave CD4 është i ulët (<50 qeliza/mm³). (10)

Në subjektet imunokompetent, përgjigja imunologjike ndaj terapisë antituberkulare është baza e të ashtuquajturave "reaksione paradoksale", të njohura për dekada dhe të përkufizuara si përkeqësimi i përkohshëm ose rifillimi i simptomave/simptomave të reja (sidomos shfaqja e etheve, përkeqësimi i limfadenopatisë) dhe tablo radiologjike gjatë terapisë efektive me antituberkulare, që nuk i atribuohet sëmundjeve të tjera shoqëruese ose efekteve anësore të medikamenteve. Frekuenca ndryshon nga 2% në 23% të rasteve dhe faktorët e rrezikut të lidhur më së shumti me fillimin e reaksioneve paradoksale në subjekte imunokompetente janë prania e një lokalizimi extrapulmonar dhe forma e diseminuar e TB. (43)

Në subjektet me HIV/AIDS frekuenca e IRIS lidhur me TB ndryshon nga 7% në 43% me një shkallë vdekshmërie prej 3.2%. Gjatë ART, janë të mundshme dy situata të ndryshme klinike: zbulimi i një tuberkulozi të pazbuluar më parë ose përkeqësimi fillestar klinik/radiologjik të tuberkulozit që tashmë është në trajtim. Në rastin e parë fillimi i SIR të nxitur nga ART lejon diagnozën e një TB subklinik në pacientët, që nuk janë nën trajtim antituberkular ("TB manifestuar në bazë të SIR"), ndërsa në situatën e dytë IRIS lind, gjithmonë pas fillimit të ART, në pacientët tashmë në trajtimin me antituberkular. Megjithëse patogjeneza e IRIS i lidhur me TB nuk është definuar plotësisht, besohet se reduktimi i shpejtë i viremisë së HIV-it të shkaktuar nga ART shkakton një përhapje dhe rishpërndarje të limfociteve specifike të kujtesës T nga indet limfatike në qarkullimin periferik me aktivizimin konsequent të qarkut citokin Th1 dhe reduktuar funksionalitetin e imunoglobulimit Th2: kjo do të lejonte një rivendosje të shpejtë të reagimit specifik të imunitetit ndaj antigjeneve mikobakteriale (vitale ose jo) ndaj të cilëve pacienti ishte më parë i ekspozuar me pasojë reaksione immuno-inflamatore që janë bazë e SIR.

Faktorë të rrezikut të IRIS: vlerë të ulët të limfociteve CD4 + (<50-100 qeliza / μ L) në kohën e diagnozës së TB, lokalizimit ekstrapulmonar ose të diseminuar të TB, intervalin e kohës (<2 muaj) midis fillimit të terapisë antituberkulare dhe fillimit të ART dhe përgjigjes viro-imunologjike ndaj

ART. Shumica e rasteve të IRIS zhvillohen në tre muajt e parë të fillimit të ART me një mesatare prej 11-22 ditësh.

Diagnoza e IRIS është kryesisht një diagnozë klinike: dyshimi fillestar lind nga vëzhgimi i manifestimeve klinike "të papritura dhe / ose të pazakonta".

Më pas, duhet të përjashtohen në diagnozën diferenciale shkaqe të tjera të mundshme si:

- Mos-përgjigje ndaj terapisë (aderencë e dobët, malabsorbim, rezistencë medikamentoze),
- Efektet anësore të ART ose antituberkulareve,
- Sëmundje të tjera shoqëruese ose infeksione të reja.

Në pacientët me trajtim antituberkular dhe ART (të filluar në 2-3 muajt e mëparshëm) diagnoza e SIR duhet të dyshohet në prani të përkeqësimit ose shfaqjes së re të manifestimeve klinike ose tabllave radiologjike dhe të faktorëve të mëposhtëm:

- numri i limfociteve $CD4 + <50 / mm^3$ para fillimit të ART,
- përgjigje viro-imunologjike ndaj ART,
- Intervali i shkurtër kohor (<2 muaj) ndërmjet fillimit të terapisë antituberkuloze dhe ART,
- prania e formave të diseminuara ose ekstrapulmonare të TB,
- konvertimi i testit të mëparshëm tuberkulinik nga negativ në pozitiv.

Në rastet me rrezik të lartë për zhvillimin e IRIS (p.sh. subjektet me limfocite $CD4 + <50 / mm^2$) mund të jetë i përshtatshëm një kontroll klinik edhe pas 2 javësh nga fillimi i ART.

Në subjektet që fillojnë ART, veçanërisht ato me numër të ulët limfocitesh $CD4 + (<100 / mm^3)$, gjithmonë duhet të kryhet një vlerësim i saktë i shenjave/simptomeve të përputhshme me TB, së bashku me kryerjen e procedurave diagnostike për të përjashtuar sëmundjen e tuberkulozit (ose mykobakteriale atipike), gjithashtu duke pasur parasysh simptomat shpesh të varfëra në këto pacientë; vëmendje e veçantë duhet t'u kushtohet pacientëve me faktorë / patologji rreziku, që favorizojnë TB-në.

IRIS-i i shoqëruar me tuberkuloz zakonisht është një sindromë vetë kufizuese: në shumicën e rasteve ajo zgjat 1-6 javë; Gjatë SIR, testi tuberkulinik paraprak i dokumentuar negativ kthehet në pozitiv.

IRIS- TB me lokalizimi neurologjik ka disa veçori. Meningjit tuberkular shpesh shoqërohet me komplikime serioze dhe një shkallë të lartë vdekshmërie. Si pasojë, në pacientët me meningjit tuberkular, administrimi i ART rekomandohet 2 muaj pas fillimit të terapisë antituberkulare pavarësisht nga numëri fillestar i $CD4$.

Si rregull, nuk janë të nevojshme modifikimet ose pezullimet e terapisë antiretrovirale dhe mbi të gjitha, antituberkulet. Në rastet e SIR të lehtë dhe të moderuar, terapia simptomatike përbëhet nga barna anti-inflamatore jo steroide si Ibuprofen. Në rastet me manifestime të rënda klinike (p.sh. limfadenopati me obstruksion bronkial, ethe rezistente ndaj antipiretikeve të zakonshme, etj) përdorimi i prednisone. Përgjigja ndaj kortikosteroideve nuk konfirmon diagnozën e SIR dhe rezistencë e mundshme ndaj medikamenteve antituberkulare duhet të përjashtohet para përdorimit.

4.9 Trajtimi i kontakteve të MDR-TB

Asnjë regjim terapeutik nuk është vërtetuar për efikasitet dhe trajtimi shpesh tolerohet dobët.

Kontaktet e TB MDR duhet të ndiqen për të paktën 2 vjet pas ekspozimit.

Rekomandohet që në rastin e kontakteve të pacientëve me TB MDR, përzgjedhja e barnave duhet të udhëhiqet nga testimi i ndjeshmërisë in vitro. Për individet të infektuar me siguri me MDR-TB dhe me rrezik të lartë të zhvillimit të sëmundjes së TB rekomandohet përdorimi i Pirazinamide dhe Ethambutol ose Pirazinamid dhe një Fluorokinolon për 6-12 muaj, për sa kohë që dihet ndjeshmëria ndaj këtyre barnave për rastin. Kontaktet imunokompetent mund të observohen pa trajtim ose të trajtohet për të paktën 6 muaj; kontaktet e imunokompromituara (HIV +) duhet të trajtohen për 12 muaj.

Të gjithë subjektet të dyshuar me MDR- TB, pavarësisht nga trajtimi, duhet të ndiqen për të paktën 2 vjet. Për trajtimin e kontakteve të pacientëve me MDR-TB, kërkohet konsultimi i ekspertëve. Nuk ka studime të publikuara për trajtimin e ILT në fëmijët pas ekspozimit ndaj rasteve të TB MDR. Administrimi i Ethambutol në 15 mg / kg është i sigurt në fëmijët. Administrimi i kombinuar i pirazinamidit dhe ethambutolit për 9-12 muaj rekomandohet nëse shtami i izoluar është i ndjeshëm ndaj të dy barnave. Përdorimi afatgjatë i fluorokinoloneve në fëmijët nuk rekomandohet (për shkak të efekteve në rritjen e kërçit). Nëse pirazinamidi dhe Etambutoli nuk mund të përdoren, shumë ekspertë rekomandojnë kombinimin e dy barnave të tjera në të cilat është ndoshta sensibel. (43)

5. Monitorimi dhe vlerësimi i pacientëve të trajtuar në skemën MDR-TB

Pacientët që marrin skemën e trajtimit MDR-TB duhet të monitorohen gjatë trajtimit dhe pas përfundimit të trajtimit. Kjo mund të bëhet për të parë reagimin e pacientit dhe rezultatet e trajtimit. (shih Shtojcën 10)

Pacientëve në trajtimin duhet t'u ofrohet edukimi dhe këshillimi shëndetësor mbi sëmundjen dhe trajtimin. Një paketë ndërhyrjesh për aderimin e trajtimit mund t'u ofrohet pacientëve në trajtim në lidhje me përzgjedhjen e një opsioni të përshtatshëm të administrimit të trajtimit. Një ose më shumë nga ndërhyrjet e mëposhtme për aderimin e trajtimit (komplementare dhe jo reciprokisht ekskluzive) mund t'u ofrohen pacientëve ose personelit të kujdesit shëndetësor:

- a) mbështetje materiale për pacientin (rekomandim i kushtëzuar, siguri e moderuar në dëshmi);
- b) mbështetje psikologjike për pacientin;
- c) edukimi i stafit.

Tabela 7 Ndërhyrjet e ndjekjes së trajtimit

<i>Ndërhyrjet e ndjekjes së trajtimit</i>	<i>Përshkrimi</i>
<i>Edukimi i pacientit</i>	<i>Edukimi shëndetësor dhe këshillimi.</i>
<i>Edukimi i stafit</i>	<i>Edukim, tabelë për kujtesë ose kujtesë vizuale, mjet edukues dhe ndihmesë në desktop për vendim-marrje dhe përkujtesë.</i>
<i>Materiale ndihmes</i>	<i>Ushqim ose mbështetje financiare, siç janë ushqimi, shportat ushqimore, shtesat ushqimore, kuponat e ushqimit, subvencionet e transportit, stimujt e strehimit ose bonuset financiare. Kjo mbështetje trajton kostot indirekte të shkaktuara nga pacientët ose ndjekësit e tyre në qasjen në shërbimet shëndetësore dhe mundësisht përpiqet të zbusë pasojat e humbjes së të ardhurave që lidhen me sëmundjen.</i>
<i>Mbështetje psikologjike</i>	<i>Sesione këshillimi ose mbështetje në grup.</i>
<i>Ndjekje</i>	<i>Komunikimi me pacientin, duke përfshirë vizitat në shtëpi ose nëpërmjet komunikimit të telefonit celular si SMS ose telefonata (zë).</i>

5.1 Identifikimi dhe vlerësimi para trajtimit

Investigimi klinik paraprak përfshin anamnezën e plotë mjekësore dhe ekzaminimin fizik. Vlerësimi paraprak shërben për të krijuar të dhënat bazë të pacientit dhe mund të identifikojë pacientët të cilët kanë rrezik të shtuar të efekteve negative ose të prognozës jo të mirë. Monitorimi i trajtimit dhe menaxhimi i efekteve negative duhet të jetë më intensiv në pacientët me patologji pre-ekzistuese ose patologji të identifikuar në vlerësimin paraprak (Diabetes mellitus, insuficienca renale, sëmundja akute ose kronike e heparit, sëmundje e tiroides, sëmundjet mendore, varësia droga ose nga alkooli, infeksioni HIV, shtatzënia, laktacioni dhe të tjera). (13)

5.2 Monitorimi i ecurisë së trajtimit

Pacientët duhet të monitorohen nga afër për shenja të dështimit të trajtimit. Klinikisht, mënyra më e rëndësishme për të monitoruar përgjigjen ndaj trajtimit është përmes marrjes së rregullt të anamnezës dhe ekzaminimit fizik. Simptomat klasike të TB - kollitja, prodhimi i sputumit, ethet dhe rënia në

peshë - përgjithësisht përmirësohen brenda muajve të parë të trajtimit dhe duhet të monitorohen shpesh nga ekipi mjekësor. Përsëritja e simptomave të TB pas konvertimit të sputumit, për shembull, mund të jetë shenja e parë e dështimit të trajtimit. Në fëmijët, gjatësia dhe pesha duhet të maten rregullisht për t'u siguruar që ata po rriten normalisht. Një normë normale e rritjes duhet të rifillojë disa muaj pas të trajtimit të suksesshëm. (13)

Gjatë trajtimit, për monitorimin e pacientëve me MDR-TB rekomandohet të aplikohen njëkohësisht mikroskopia direkte e sputumit edhe kultura, në vend aplikimit vetëm të mikroskopisë direkte të sputumit. (29) Prova më e rëndësishme objektive e përmirësimit është konvertimi i sputumit direkt dhe kulturës në negative. Ndërkohë që mikroskopia e sputumit është ende e vlefshme klinikisht për shkak të kohës shumë më të shkurtër të rezultatit, kultura e sputumit është shumë më e ndjeshme dhe duhet për të monitoruar ecurinë e trajtimit.

Analizat e sputumit varen gjithashtu nga cilësia e sputumit së ekspektoruar, kështu që duhet treguar kujdes për të marrë material klinik të përshtatshëm. (13)

Nëse ka persistence pozitive të sputumit dhe kulturës për AFB duhet të vlerësohen për prezencën e NTM, pasi tejrritja e NTM në lezionet e mushkërive si pasojë e tuberkulozit, nuk është e pazakontë. Në raste të tilla, edhe pse DR-TB mund të trajtohet në mënyrë të përshtatshme, trajtimi mund të duhet të orientohej edhe ndaj NTM. (13)

Konvertimi i sputumit është më i ngadalshëm në DR-TB sesa në TB të ndjeshme ndaj barnave. Rezultatet e kulturës me pak bacile nuk duhet të konsiderohen automatikisht negativizim gjatë trajtimit të DR-TB. Rezistenca e fituar ndaj barnave dhe dështimi i trajtimit shpesh fillojnë me rritjen e një ose dy kolonive në një kulturë të sputumit. Konvertimi i kulturës nuk duhet të konsiderohet si ekuivalent me shërimin. Një pjesë e pacientëve mund të pësojnë konvertim fillimisht dhe më vonë reversion në kulturë pozitive të sputumit.

Mikroskopia e sputumit dhe kultura e sputumit duhet të monitorohen nga afër gjatë gjithë trajtimit. Analizat duhet të kryhen çdo muaj përpara konvertimit të mikroskopisë dhe kulturës, ku konvertimi përkufizohet si dy mikroskopi sputumi dhe kultura të njëpasnjëshme negative të marra në një distancë prej 30 ditësh nga njëra-tjetra. Pas konvertimit, periudha minimale e rekomanduar për monitorimin bakteriologjik është çdo muaj për mikroskopinë dhe çdo tre muaj për kulturën e sputumit.

Në pacientët, të cilëve mikroskopia e sputumit dhe kultura u mbeten pozitive gjatë trajtimit ose që janë të dyshuar për dështim në trajtim, mund të përsëritet DST. Zakonisht nuk është e nevojshme të përsëritet DST brenda më pak se tre muajve nga përfundimi i trajtimit.

Radiografia e toraksit mund të qëndrojë e pandryshuar ose të tregojë vetëm përmirësim të lehtë, veçanërisht në pacientët që po ritrajtohen me leziona kronike pulmonare. Radiografitë e toraksit duhet të bëhen minimalisht çdo gjashtë muaj, kur konsiderohet një ndërhyrje kirurgjikale ose sa herë që gjendja klinike e pacientit përkeqësohet. (13)

5.3 Ekzaminimet në fillim dhe gjatë trajtimit

- Mikroskopia e sputumit, kultura dhe DST duhet të bëhet fillimisht në paraqitjen e pacientit ; mikroskopia e sputumit dhe kultura e sputumit duhet të bëhet çdo muaj deri në përfundimin e trajtimit. Ato duhet të përsëriten 6 dhe 12 muaj pas përfundimit të trajtimit.
- Peshë dhe gjatësia e trupit duhet të matet fillimisht për të përcaktuar indeksin e masës trupore që është një parashikues i rezultatit; peshë duhet të vlerësohet çdo muaj.
- Depistimi i diabetit duhet bërë për të gjithë pacientët duke matur hemoglobinën A1c. Glukoza në gjak esëll në mëngjes është një alternativë e pranueshme nëse nuk është e mundur të matet hemoglobina A1c.
- Depistimi i HIV-it, hepatitit B dhe hepatitit C është i rëndësishëm. Këto janë sëmundje bashkë-shoqeruese në pacientët me MDR-TB.
- Pacientëve HIV-pozitivë duhet t'u matet niveli i CD4-ve dhe ngarkesa virale para fillimit të trajtimit dhe rregullisht pas kësaj sipas udhëzimeve.
- Kreatinina në serum duhet të matet për të kontrolluar nëse ka dëmtim akut renal ose sëmundjen kronike renale. Duhet të përsëritet çdo muaj në pacientët që marrin agjentë të injektueshëm.
- Analiza e gjakut komplet duhet të kryhet për të gjithë pacientët para se të fillojë trajtimi, pasi anemia është e zakonshme në pacientët me MDR-TB dhe është një parashikues i rezultatit të dobët.
- Mprehtësia e shikimit dhe testi Ishihara duhet të kryhen para se të fillojë trajtimi dhe, më pas, çdo muaj për pacientët që marrin linezolid.
- Audiometria, duhet të kryhet fillimisht dhe çdo muaj në pacientët që marrin medikament të injektueshëm.
- Elektrokardiograma (EKG) duhet të kryhet para se të fillojë trajtimi dhe më pas rregullisht në pacientët të cilët marrin barna që zgjasin QT.
- Hormoni tiro-stimulues (TSH) duhet të matet fillimisht dhe çdo tre muaj më pas në pacientët që marrin ethionamid ose prothionamide.
- Të gjithë pacientet femra në moshë riprodhuese duhet të vlerësohen për shtatzëni para se të fillojë trajtimi dhe, sipas rastit, gjatë trajtimit.
- Radiografia torakale duhet të kryhet fillimisht dhe, sipas nevojës, gjatë trajtimit. (30)

5.4 Monitorimi dhe menaxhimi i efekteve negative

Barnat e linjës së dytë kanë shumë më tepër efekte negative sesa barnat anti-TB të linjës së parë. Monitorimi nga afër i pacientëve është i nevojshëm për t'u siguruar që efektet negative të barnave të linjës së dytë të pikasen shpejt. Aftësia për të monitoruar pacientët për efekte anësore çdo ditë është një nga avantazhet kryesore të DOT. (13)

Pacientët duhet të kontrollohen çdo muaj nga mjeku i dispanserisë për diagnostikimin dhe menaxhimin e efekteve negative (AE). Efekti negativ është një problem mjekësor i papritur që ndodh gjatë trajtimit me antituberkular ose terapi tjetër. Efekti negativ mund të jetë i lehtë, i moderuar ose i rëndë. (32)

Menaxhimi i duhur i efekteve negative fillon me edukimin e pacientit. Para fillimit të trajtimit, pacienti duhet të udhëzohet në hollësi për efektet negative të mundshme që mund të shkaktohen nga skema e përshkruar me barnat mjekuese dhe rastet kur duhet të njoftojë personelin shëndetësor. (13)

Menaxhimi i efekteve negative duhet të marrë parasysh sigurinë e pacientit dhe kërkesat e trajtimit. Një ose më shumë barna mund të pezullohen ose t'u ulet doza. Zëvendësimi i barnave me efekte të dëmshme anësore duhet të bëhet në bazë të gjendjes klinike dhe statusit bakteriologjik të pacientit dhe ky vendim duhet marrë pas shqyrtimit të kujdesshëm të rastit. (32)

5.5 Raportimi i sigurisë

Të gjitha ngjarjet e rënda negative (SAE) duhet të raportohen menjëherë tek autoritetet përkatëse të farmakovigjilencës kombëtare sipas udhëzimeve kombëtare (p.sh. 72 orë). Një SAE është çdo dukuri e papritur mjekësore që në cfarëdo dozë:

- Shkakton vdekje.
- Kërkon hospitalizim ose zgjatjen e hospitalizimit ekzistues.
- Shkakton paaftësi/invaliditet persistent ose të rëndë
- Është i rrezikshëm për jetën
- Ka shkaktuar anomali kongjenitale ose defekt i lindur

Menaxhimi i duhur dhe në kohë i të gjitha AE dhe ADRs është komponent integral i aDSM dhe kujdesit të pacientit. Koordinimi i ngushtë i aktiviteteve të aDSM me strukturat kryesore të farmakovigjilencës në të gjithë vendin është thelbësor për të shmangur mbivendosjen dhe dublikimin. Objektivat e përgjithshme të aDSM janë të zvogëlojë risqet nga dëmtimet e barnave në pacientët në trajtim me linjën e dytë për TB rezistent ndaj barnave dhe të gjenerojë të dhëna të standartizuara aDSM për përditësimet e politikave në të ardhmen lidhur me përdorimin e barnave të tilla. (39) Pacientët e synuar për aDSM duhet t'i nënshtrohen vlerësimit aktiv dhe sistematik klinik dhe laboratorit gjatë trajtimit për të zbuluar toksicitetin e barit dhe efektet negative. Të gjitha efektet e zbuluara duhet të menaxhohen në kohën e duhur për të ofruar kujdesin më të mirë të mundshëm për pacientin. Përgjegjësia për koordinimin e aDSM i takon komitetit të PKT, i integruar brenda monitorimit të programit rutinë PMDT. (39)

Paketa e aDSM përmban analiza klinike dhe laboratorike në fillim (në fillim të trajtimit) dhe gjatë kontrolleve të rregullta (p.sh në intervale mujore), të integruara në një version të zgjeruar të Kartës së Trajtimit sipas Programit MDR-TB (medikamente TB të linjës së dytë). Formulari i fillimit të trajtimit duhet të plotësohet para se të nisë trajtimi (për të dokumentuar ndonjë anomali që më vonë mund të ngatërrohet me një efekt negativ të rëndë të lidhur me barin) dhe formulari i kontrollit duhet të plotësohet gjatë takimeve të planifikuara me pacientin. Përveç kësaj, informacioni mbi SAE-të që shfaqen ndërmjet vizitave duhet të identifikohen duke përdorur të njëjtët formularë. aDSM nuk ka për qëllim zëvendësimin ose përsëritjen e përpjekjeve të njësive kombëtare të farmako-vigjilencës, por plotësimin e kapaciteteve aktuale dhe trajtimin e barrierave për të ndërmarrë farmako-vigjilencë aktive në kuadër të kujdesit ndaj tuberkulozit. Përveç monitorimit të sigurisë së barit, aDSM përfshin gjithashtu një komponent që promovon menaxhimin klinik të të gjitha ADR-ve dhe AE-ve

pavarësisht nga graviteti i tyre. SAE-të mund të kërkojnë një ndërhyrje drastike, siç është ndërprerja e barit që dyshohet se ka shkaktuar efektin. (39)

Rekomandime kryesore (30):

- **Zbatimi i monitorimit standard për të gjithë pacientët që po trajtohen për DR-TB**
- **Monitoroni çdo muaj mikroskopinë e sputumit dhe kulturë për të vlerësuar përgjigjen ndaj trajtimit.**
- **Rritja e monitorimit për pacientët e bashkë-infektuar me HIV dhe për ata në ART.**
- **Personeli shëndetësor në programet e kontrollit të DR-TB duhet të njohin menaxhimin e efekteve të zakonshme negative të terapisë së MDR-TB.**
- **Barnat ndihmëse për menaxhimin e efekteve anësore duhet të jenë në dispozicion të pacientit.**

5.6 Menaxhimi i të dhënave dhe monitorimi i projektit

Të dhënat e pacientëve duhet të regjistrohen në kartelat dhe dokumentet standarde të trajtimit të PKT.

6. Pëlqimi i pacientit

Pacientët duhet të marrin informacioni mbi trajtimit në fillim të trajtimit nëse marrin barna tuberkulare të reja ose jo. I gjithë procesi i trajtimit duhet të përshkruhet që në fillim (i shkurtër, i individualizuar, me Bedaquiline ose Delamanid etj). Informoni pacientët se ata mund të flasin me kë të duan për barin dhe se kanë kohë të reflektojnë nëse duan ta marrin trajtimin ose jo. U thoni pacientëve që nëse nuk i kuptojnë disa fjalë apo koncepte, ju do t'ua shpjegoni dhe ata mund të bëjnë pyetje tani ose më vonë. Shpjegoni skemën e trajtimit, arsyen e aplikimit, mënyrën se si do të merret trajtimi, efektet anësore dhe analizat monitoruese. Është e rëndësishme të thuhet qartë se marrja e barit (p.sh. bedaquiline) është vullnetare. (10)

Pasi t'i jepni pacientit materialet edukuese, duhet të merret pëlqimi i pacientëve që fillojnë barna të reja TB. Procesi i pëlqimit garanton që pacienti:

- është i ndërgjegjshëm për natyrën e barit tuberkular;
- vlerëson arsyen se përse është propozuar që bari të përfshihet në skemën e tij të trajtimit;
- njeh përfitimet e mundshme dhe dëmet e mundshme, duke përfshirë pasigurinë mbi rezultatet.

Për pacientët që konsiderohen të mitur ose të paaftë sipas ligjit kombëtar, kërkohet pëlqimi nga përfaqësuesi ligjor. (26)

(Shih Shtojcën 13)

7. Trajtimi spitalor dhe ambulator

7.1 Organizimi i Sistemit Shëndetësor në Shqipëri

Kujdesi shëndetësor diagnostikues dhe trajtues është i organizuar në tri nivele:

- *Kujdes shëndetësor parësor*
- *Kujdesi spitalor sekondar*
- *Kujdesi terciar në spital*

7.1.1 Kujdesi shëndetësor parësor

KSHP përfaqësohet nga qendrat e kujdesit shëndetësor parësor të cilat ofrojnë të gjitha shërbimet e kujdesit shëndetësor parësor: shërbimet dhe promocionin e shëndetit publik, të cilat mbrohen dhe mbikëqyren nga ISHP, si dhe shërbime të tjera si diagnostikimin, trajtimin, kurimin dhe shërbime të tjera të kujdesit shëndetësor.

7.1.2 Kujdesi shëndetësor dytësor

Përfaqësohet nga spitalet zonale dhe rajonale.

7.1.3 Kujdesi shëndetësor terciar

Përfaqësohet nga Qendra Spitalore Universitare, e cila është qendra kombëtare e referimit dhe diagnozës.

7.2 Kontrolli i tuberkulozit në Shqipëri

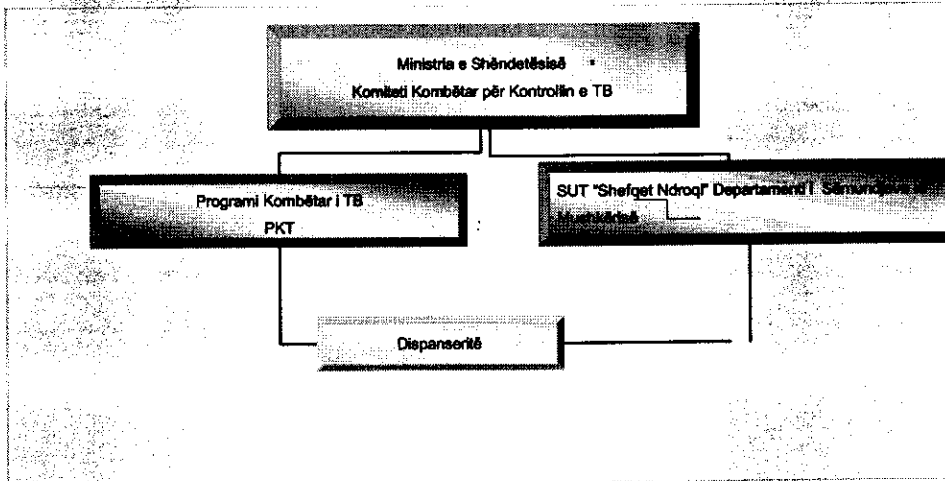
Në kujdesin ambulator, kontrolli i tuberkulozit sigurohet nga dispanseritë e sëmundjeve të mushkërive, të cilat në përgjithësi janë zgjerime të ish-dispanseritë kundër tuberkulozit. Stafi i tyre përbëhet nga një ose disa pulmonologë, disa infermierë, një radiolog, një laborant për analizat bakteriologjike, në rast se ka laboratorë të tillë.

Kontrolli i TB në Shqipëri është i organizuar vertikalisht, pra është një sistem i mbyllur brenda specialitetit të pulmonologjisë. Janë bërë përpjekje për ta integruar atë në kujdesin parësor ose për të përfshirë mjekun e familjes në kontrollin e TB dhe, veçanërisht, në sigurimin e trajtimit gjatë fazës së vazhdimësisë.

Spitali Universitar i Tiranës "Shefqet Ndroqi", është institucioni kryesor në luftën kundër tuberkulozit. Laboratori Kombëtar i Referimit për Tuberkulozin (LKRTB) dhe PKT janë struktura të integruara të këtij spitali. Është spitali i vetëm në Tiranë me dhoma të dedikuara për trajtimin e TB, për organizimin e zonës së izolimit, në gjende të akomodojë pacientët me MDR-TB (2-3 pacientë në vit me një qëndrim mesatar në zonën e izolimit prej 6 muajsh). Dy dhomat të presionit negative për pacientët me MDR-TB janë duke u ndërtuar.

Diagrami i mëposhtëm reflekton organizimin e përgjithshëm të TB në Shqipëri:

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB



Rastet e dyshuara ose të diagnostikuara MDR-TB duhet të referohen në Spitalin Universitar "SH. Ndroqi" për vlerësimin dhe formulimin e skemës së trajtimit. Rastet MDR-TB shtrohen në spital për trajtim gjatë fazës intensive.

Fëmijët me tuberkuloz trajtohen në Spitalin Universitar "Nënë Tereza" dhe rastet e meningjitit ose të formave të tjera të TB ekstrapulmonare trajtohen nga specialistët, në të njëjtin spital.

7.2.1 Dispanseritë e sëmundjeve të mushkërive

Stafi mjekësor që punon në dispanseri është trajnuar për zbatimin e DOTS. Në përgjithësi, ekziston një angazhim i mirë i këtij stafi në zbatimin e DOTS, por mjekimi nën mbikëqyrje mbetet problem. Departamentet e spitaleve janë në varësi të drejtorive spitalore, por kohët e fundit, në disa rrethe, ata kaluan nën varësinë e kujdesit parësor.

7.2.2 Mjekët e familjes

Ata janë konsideruar si pjesë e rëndësishme e kontrollit të tuberkulozit, edhe pse, deri më sot, nuk janë përfshirë konkretisht ose ligjërisht në kontrollin e tij, pavarësisht se në detyrimet e mjekut të familjes në kontratën me Institutin e Sigurimeve Shëndetësore (ISKSH) janë përmendur disa detyra. Në përgjithësi, mjekët e familjes janë të vetëdijshëm për rolin e tyre në kontrollin e TB në të ardhmen dhe janë të gatshëm të bashkëpunojnë për diagnostikimin dhe trajtimin e pacientëve. Mjeku i familjes duhet të jetë i përfshirë në kontrollin e TB, si gjatë diagnostikimit ashtu edhe gjatë trajtimit dhe profilaksisë. Mjekët e familjarë, me terma reference të mirëpërcaktuara, do të jenë përgjegjës për trajtimin gjatë fazës së vazhdimësisë; ata do të ndihmojnë në kontrollin nga afër të kontaktit dhe në kemio-profilaksi. Modeli me në qendër pacientin do të ishte një mundësi për t'u vlerësuar bazuar në përparimin e reformës së sektorit shëndetësor.

7.3 Modelet e kujdesit ndaj MDR-TB (hospitalizimi/trajtimi ambulator)

Udhërrëfyesit e Organizatës Botërore të Shëndetësisë për trajtimin e tuberkulozit rezistent ndaj barnave (2016) nuk përmbajnë rekomandime specifike për izolimin dhe kontrollin e infeksionit në spital. Udhëzuesi thotë se "pacientët me kulturë pozitive të XDR-TB, duhet të jenë në izolim

respirator gjatë gjithë kohës", që nënkupton që edhe pacientët të cilët janë me mikroskopi negative të AFB-së dhe PCR negative, por me kulturë pozitive duhet të mbahen në izolim por jo domosdoshmërisht në dhomën e presionit negativ në spital. Kjo vlen vetëm për pacientët me XDR-TB, dhe izolimi mund të bëhet në shtëpinë e pacientit, me kusht që ai të mbahet në dhomën e tij dhe të gjithë personat të përdorin respiratorët N95 kur janë në kontakt me pacientin.

Paketa e politikave të OBSH për kontrollin e infeksionit përfshin aktivitete menaxhuese, kontrolle administrative dhe kontrolle mjedisore. Aktivitetet menaxhuese përfshijnë zbatimin e koordinimit të organeve të kontrollit të infeksionit në nivel spitalor dhe aktivitete të ndryshme, duke përfshirë ndërtimin dhe rinovimin e institucioneve shëndetësore. Kontrollat administrative kanë për qëllim rregullimin e lëvizjes së stafit, vizitorëve dhe pacientëve përmes triazhimit, ndarjes së rasteve infektive dhe minimizimit të kohës së shpenzuar në institucionin shëndetësor, duke maksimizuar parandalimin e transmetimit dhe minimizimin e risqeve. Masat mjedisore synojnë të përmirësojnë ajrimin (natyral ose mekanik) dhe investimet në përmirësimin e institucionit, duke aplikuar masa strikte për mbrojtjen personale si respiratorët për personelin shëndetësor (dhe vizitorët) dhe maska kirurgjikale për pacientët. Kombinimi i strategjive të ndryshme të kontrollit të infeksioneve, duke përfshirë diagnostikimin e infektimit me HIV dhe trajtimin me terapi antiretrovirale, janë në gjendje të shmangin një pjesë të konsiderueshme të infeksioneve dhe, rrjedhimisht, të rasteve në të ardhmen. (40) Për më tepër, trajtimi i XDR-TB shpesh është i paefektshëm në ndërprerjen e shpejtë të transmetimit duke e bërë atë infektiv më gjatë nga sa është teorikisht e nevojshme. (40)

Rastet e MDR-TB duhen shtruar në spital për trajtim gjatë fazës intensive ose deri sa të konvertohen në mikroskopinë direkte/kulturë negative. Modeli i kujdesit spitalor po zbatohet në të gjithë pacientët MDR-TB, dmth., izolimi i detyrueshëm, ndërkohë që mikroskopia/kultura e sputumit mbetet pozitive. Izolimi i detyrueshëm duhet të konsiderohet vetëm dhe ekskluzivisht kur zbatohen të gjitha masat, duke siguruar aderencë sistematike dhe mbikqyrje të plotë të trajtimit. (10) Hospitalizimi është i zakonshëm dhe mbetet një komponent kryesor i kujdesit për pacientët që janë më të moshuar, kanë komorbiditete ose menaxhim kompleks të kërkuar për shkak të XDR-TB. (41) Zbulimi i SAE-ve çon në hospitalizim ose zgjatjen e shtrimit në spital. (10)

Pacientët duhet të shtrohen në spital në fillimin e trajtimit të MDR-TB për një periudhë kohore për t'u siguruar që pacientët mund të tolerojnë skemën. Rastet e MDR-TB duhen hospitalizuar për trajtim gjatë fazës intensive (me një qëndrim mesatar prej 6 muajsh). Gjithashtu, hospitalizimi mund të jetë i këshillueshëm për grupe të caktuara dhe për personat shumë të sëmurë, për shembull, kur shfaqen efekte të padëshirueshme/negative gjatë trajtimit. (30) Nën kushtet e vendit tonë është e domosdoshme mbajtja e rasteve me TB pulmonare, sidomos ato me sputum pozitiv, të hospitalizuara deri në konvertimin negativ të sputumit.

Kujdesi në shtëpi duhet t'u ofrohet pacientëve dhe familjeve që duan ta mbajnë pacientin në shtëpi, atëherë kur mund të ndiqen praktikat e përshtatshme të kontrollit të infeksionit. (10) Pacientët që janë në kushte të mira socio-ekonomike mund të trajtohen më herët gjatë kujdesit ambulator. Në të dyja rastet, personeli i kujdesit shëndetësor duhet t'i japë pacientit barnat çdo ditë, dhe pacienti duhet t'i

marrë ato në praninë e personelit. Pas daljes nga spitali, mund të zbatohet DOT në bashkëpunim me shërbimin e kujdesit shëndetësor parësor, në qendrën e kujdesit shëndetësor më të afërt.

Terapi e Observuar Direkt (DOT) duhet të administrohet gjatë gjithë kursit të trajtimit dhe skema e shkurtër duhet të administrohet shtatë ditë në javë gjatë fazës intensive dhe të paktën pesë ditë në javë gjatë fazës së vazhdimësisë. Shërbimet ambulatorë DOT mund të ofrohen në qendrën shëndetësore, ku pacientët shkojnë çdo ditë për trajtim, ose në komunitet, ku një infermiere (nga dispenseria ose qendra e kujdesit shëndetësor parësor) viziton pacientët çdo ditë për administrimin e barnave (ose anasjelltas) dhe shoqëron pacientin në vizitat vijuese dhe e lidh me stafin klinik. Nxitësit dhe stimujt (si shpenzimet e udhëtimit ose ushqimi) gjatë gjithë dekursit të trajtimit janë të vlefshme dhe duhet të ofrohen vazhdimisht sa herë që të jetë e mundur, si pjesë e modelit me në qendër pacientin, ku pagesa sipas performancës do të ishte një alternativë. (30)

Gjatë periudhës së tranzicionit deri në reformimin e plotë të sektorit shëndetësor do të zhvillohet zbatimi i sistemit të mbështetësve të trajtimit të modelit me në qendër pacientin duke ofruar nxitës dhe stimuj për pacientët dhe personelin.

Gjatë fazës vazhdimësisë të trajtimit, pacientët duhet të marrin barnat nga njësia më e afërt e kujdesit shëndetësor. Gjatë fazës vazhdimësisë të trajtimit, pacienti duhet të jetë nën kontrollin e mjekut të familjes dhe infermieres së patronazhit në bashkëpunim me stafin e dispenserisë. Stafi i dispenserive në qytete dhe fshatra dhe stafi i qendrës më të afërt shëndetësore duhet të ndjekë trajtimin në fazën e vazhdimësisë. Ky bashkëpunim do të sjellë përparësi në kontrollin e TB, do të krijojë marrëdhënie më të mira ndërmjet stafit mjekësor në rrethe dhe pacientëve me TB dhe familjarëve të tyre, duke ndikuar në një kontroll më të mirë të personave në kontakt të afërt me të sëmurët me TB.

Pacientët që nuk paraqiten për trajtimin ose largohen nga trajtimi duhet të kontaktohen menjëherë dhe t'i nënshtrohen trajtimit. Nëse kjo nuk arrihet, epidemiologu i qarkut dhe i dispenserisë duhet të njoftohet sipas rrethanave.

Rastet me tuberkuloz do t'i nënshtrohen trajtimit të personalizuar. Rastet që nuk kanë mbështetje sociale dhe rrezikojnë të mos marrin trajtimin çdo ditë duhet të menaxhohen sipas një programi të veçantë. Pacientëve me tuberkuloz duhet t'u ofrohet mbështetje sociale dhe ekonomike gjatë fazës së trajtimit, në formën e paketave ushqimore bazë dhe stimujve të transportit.

Personeli mjekësor që punon në dispenseri në bashkëpunim me shërbimin e kujdesit shëndetësor parësor ka përgjegjësitë e mëposhtme:

- *Të administrojë me rreptësi çdo ditë DOT.*
- *Të sigurohet që pacienti të paraqitet në vizitat e planifikuara dhe të bëjë ekzaminimet.*
- *Të monitorojë nga afër efektet negative dhe t'i adresojë në kohë duke njoftuar stafin klinik.*
- *Të përditësojë çdo ditë kartelën e trajtimit të pacientit.*
- *Të nisë gjurmimin e pacientit nëse pacienti nuk paraqitet për të marrë trajtimin sipas planit.*
- *Të sigurohet që ka gjendje të mjaftueshme barnash për pacientët që janë duke u trajtuar aktualisht.*

8. Informacioni mbi barnat e reja të tuberkulare

Të dhënat e endTB gjithashtu tregojnë qartë se toksiciteti i lidhur me agjentët e injektueshëm dhe linezolidin është më i zakonshëm se toksicitetet i lidhur me njërën nga barnat e reja të TB, bedaquiline ose delamanid. Efektiviteti i delamanidit në trajtimin e MDR-TB mbështetet nga një shkallë e lartë e konvertimit të kulturës brenda gjashtë muajve. Të dy, delamanid dhe bedaquiline, duket se janë më të sigurt se barnat e përdorura më zakonisht si antituberkulare të injektueshëm ose linezolidi. (31)

Kinolonet

Merren pavarësisht nga ushqimi, mos i merrni me antacide (hidroksit Magneziumi / Algeldrate, Sucralfate) ose të paktën 2 orë distance.

Mund të shkaktojnë çrregullime gastrointestinale (nauze, të vjella, diarre, dhimbje abdominale, eventualisht reduktim të dozave në fazën e vazhdimësisë) ose CNS (p.sh. dhimbje koke, konvulsione, neuropati periferike, psikozë, depresion, ankth etj.), tendinopati, rupture tendini, arthralgji, hipoglicemi në subjektet e moshuar (Lfx), hipo-hiperglicemia në subjektet e moshuar (gatifloxacin), ngjyrosja e verdhë e lëkurës. Mund të shkaktojë zgjatjen e intervalit QT në ECG (Mfx plus shpesh vs Lfx); veçanërisht kujdes kur përdoren në kombinim me barna të tjera që mund të kenë të njëjtën efekt anësor sipas p.sh. bedaquiline, clofazimine, macrolides, delamanid.

Janë raportuar gjatë trajtimit me moxifloxacin për infeksione bakteriale rastet e hepatitit fulminant: për shkak të mungesës së të dhënave klinike mbi statusin aktual, administrimi i moxifloxacin është kundërrindikuar në pacientët me funksionin hepatic të dëmtuar (kategoria C sipas klasifikimit të Child Pugh) dhe në pacientët me vlerat e transaminazës prej më shumë se 5 herë kufirin e sipërm të normës. Disa ekspertë rekomandojnë përdorimin e Lfx në vend të Mfx në pacientët me cirrozë të heparit. Në literaturë ka raste gjithnjë e më të shpeshta të rezistencës ndaj fluorokinoloneve në pacientët që trajtohen për TB: rezistenca është e lidhur dukshëm me një përdorim të mëparshëm (> 10 ditë) të barnave për infeksion bakterial dhe në veçanti në 60 ditët para diagnozës së TB.

Linezolid

Në rast të efekteve kolaterale (veçanërisht hematologjike) doza mund të reduktohet në 300 mg /ditë. Monitoroni shfaqjen e mundshme të neuritit optik dhe neuropati periferike: në këtë rast, ndaloni menjëherë medikamentin. Mund të shkaktojë leukopeni, trombocitopeni, anemi, rritje të neutrofileve ose eozinofileve: rekomandohet një kontroll javor i gjakut komplet së paku muajin e parë. Vitamin B6 për të reduktuar toksicitetin hematologjik.

Mund të shkaktojë lactacidemia (monitorim gjatë trajtimit të nauzesë dhe të vjellave të përsëritura), dhimbje koke, nauze, diarre, ndryshime shijes. Të shmangët shoqërimi me disa antidepressive: p.sh. fluoksetin, paroksetin, amitriptilin, litium në lidhje me reagime serioze negative të SNC. Përvoja klinike e linezolidit të administruar për periudha të zgjatura është e kufizuar.

Clofazimine

Merret me stomak plot. Mund të shkaktojë çrregullime gastrointestinale (dhimbje të barkut te ngjajshme me abomen akut, diarre), ichthyosis, ngjyrosje kuqërreme e lëkurës, konjuktives dhe lëngjeve trupore (me rikthim në muaj / vite pas pezullimit: informoni paraprakisht pacientin), skuqje, zgjatim i intervalit QT në ECG (kujdes i veçantë kur përdoret në kombinim me barna të tjera që mund të kenë efekt të njëjtë anësor). Në rast të reagimeve negative të lëkurës dhe duhet të vazhdohet medikamenti disa ekspertë sugjerojnë të administrohet clofazimine pesë ditë në javë.

Bedaquilina

Baktericid. Gjysmëjeta 5 muaj: pezulloni medikamentin të paktën 5 muaj përpara përfundimit të prithëm të pezullimit të barnave të tjera antituberkulare. Pothuajse tërësisht rezistencë e tërthortë me Clofazimine.

Efektet anësore: hepatotoksicitet (kundërrindikuar në subjektet me cirrozë); transaminaza, bilirubina dhe fosfataza alkaline duhet të monitorohen në kohën 0 dhe të paktën çdo muaj. Kardiotoksiciteti, aritmia dhe zgjatja e intervalit QT në ECG. Kujdes i veçantë në kombinimin e barnave të tjera që mund të shkaktojnë zgjatjen e QT-së: p.sh. fluoroquinolonet - në veçanti Mfx, makrolide, clofazimine. Efekti shtesë i zgjatjes së intervalit QT është proporcional me numrin e ilaçeve që zgjasin intervalin QT të përdorur në skeme. Në rast se është e nevojshme administrimi i njëkohshëm i këtyre medikamenteve, ose nëse është i pranishëm një ndryshim elektrolitik (hypokalemia, hipokalcemia ose hipomagnesemia) ose hipotiroidizmi, rekomandohet një monitorim më i afert klinik dhe laboratorik. Gjithashtu, mund të shkaktojë: nauze, të vjella, dhimbje artromialgjike, hiperuricemia, dhimbje koke, etj. Kujdes në përdorimin e bedaquilinës në pacientët me infeksion HIV dhe komorbiditete të tjera (p.sh. diabeti, ciroza hepatike, insuficienca renale me klerance të kreatininës <30 ml / min) ose në pacientë alkoolike ose përdorues droge. Gjatë terapisë me bedaquiline duhet të shmangen pijet alkoolike (verë, birrë, pije alkoolike). Të mos përdoret ose pezullohet në rast të: aritmive ventrikulare, zgjatjen e intervalit QT > 500 msec (konfirmuar nga EKG të përsëritura), sëmundja serioze hepatike (ALT > 3 herë dhe Bilirubin > 1,5 herë).

Delamanid

Gjysmejeta 38 orë. Rekomandohet që të administrohet delamanid me DOT.

Marrja shoqëruese e induktorëve të fortë të CYP3A është kundërrindikuar; rekomandohet mbikëqyrja strikte për ndërveprimet dhe ngjarjet negative. Kontraindikuar në pacientët me albumin serike <2.8 g / dl.

Delamanid mund të përdoret me barna antiretrovirale: nuk priten ndërveprime klinike të rëndësishme me barna antiretrovirale (përdorimi i mundshëm me efavirenz, tenofovir, lopinavir).

Efektet anësore: zgjatja e intervalit QT në EKG (te mos përdoret në pacientët me hipoalbuminemi), kontroll EKG dhe kur merren medikamente të tjera që mund të shkaktojnë zgjatjen e QT (fluorokinolonet në veçanti Mfx, makrolidet, klofaziminë); nauze, të vjella, diarre, dhimbje artromialgjike, hiperuricemia, anemi hemolitike, retikulocitoze, hipokalemi, pagjumësi, dhimbje koke, zhurme në veshët, palpitacione, hemoptizi etj.

Rekomandohet të kryhet EKG para fillimit të trajtimit dhe më pas. Nëse QT > 500 ms është vërejtur para dozës fillestare të delamanid, ose gjatë trajtimit me delamanid, nuk duhet të fillojë trajtimi me delamanid, ose duhet të pezullohet. Nëse kohëzgjatja e intervalit QT tejkalon 450-470 ms gjatë trajtimit delamanid, këta pacientë duhet t'u nënshtrohen monitorimit më të shpeshtë të EKG dhe elektroliteve serum. Gjithashtu rekomandohet matja e elektroliteve serike (kalium, magnez, kalcium), albumina, lipaza, gjaku komplet, transaminazat, gamaGT, bilirubina fillestare dhe pastaj së paku një herë në muaj. Nuk ka të dhëna në përdorimin e delamanid në pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave dhe përdorimi i saj nuk rekomandohet. Delamanidi nuk rekomandohet në pacientët me dëmtim hepatic të moderuar dhe të rëndë.

8.1 Kohëzgjatja e bedaquiline dhe delamanid

Bedaquiline dhe delamanid duhet të përshkruhen për minimalisht 24 javë dhe trajtimi mund të zgjatet deri në gjithë dekursin e trajtimit. Prandaj, zgjatja e trajtimit duhet të vendoset sipas gjykimit klinik dhe të monitorohet siç duhet. Arsyet e zakonshme për zgjatjen e bedaquilines ose delamanidit më shumë se 24 javë përfshijnë:

- Më pak se pesë barna të efektshme në skemë nëse Bdq ose Dlm është ndërprerë.
- Përgjigje e vonuar ose e ngadaltë ndaj trajtimit. Për shembull, sputumi i pacientit konvertohet me ngadalë (mikroskopia dhe kultura e sputumit qëndrojnë pozitive pas muajit të dytë), zgjidhen me ngadalë simptomat e TB, ose ka dëmtim të përhapur në mushkëri. (26)

Tabela 8 Kundërindikacionet e barnave të reja dhe të ripërdorura (26)

Bari	Kundërindikacionet e lidhura me barin	Vërejtje/Masat paraprake
Të gjitha barnat	Hipersensitivitet i njohur ndaj barit	Anamneza e anafilaksisë ose reaksioneve të rënda ndaj barit si Sindroma Stevens-Johnson është një kundërindikacion absolut.
Bdq, Dlm	- EKG në fillim tregon QTcF > 500 ms (e përsëritur); ose - Anamneze të episodeve sinkopale, aritmi ventrikulare ose sëmundje të rëndë të arteries koronare	Përdorni me kujdes nëse QTcF > 450/470 ms në pacientë meshkuj/femra. Monitorimi me EKG dhe analize e elektroliteve serike duhet të kryhet cdo javor nëse përdoret Bdq ose Dlm pavarësisht nga kundërindikacioni kardiak. Dlm mund të zgjasë intervalin QT më pak se Bdq.
Bdq	Insuficiencë e rëndë hepatike	Kujdes në pacientët me dëmtim të rëndë hepatic.
Bdq, Dlm, Lzd	Insuficiencë renale e rëndë	Kujdes në pacientët me dëmtim të rëndë renal.
Ipm/Cln, Mpm	Patientë me çrregullime të sistemit nervor qendror	Përdorini me kujdes, sepse carbapenemet shoqërohen me konvulsione.

8.2 Ndërveprimet midis barnave

Gjatë formulimit të skemës së trajtimit duhet të konsiderohen ndërveprimet e mundshme midis barnave dhe në rastet me HIV ndërveprimet midis medikamenteve antiretroviraleve dhe barnave të

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

reja të TB. Duhet bërë çdo përpjekje për të shmangur përdorimin e barnave me toksicitete të mbivendosura.

Tabela 9 Ndërveprimet e mundshme midis mediakamenteve dhe anti-TB të rinj (26)

	Barnat	Shembuj/shënime
Shmangni përdorimin me Bdq	Induktorët e fortë/e moderuar të cytochrome P450 mund të ulin nivelin e Bdq në gjak	- Efavirenz* - Rifamycins - Phenytoin - Carbamazepine - Phenobarbital
	Frenuesit e fortë/e moderuar të cytochrome P450 mund të rritin nivelin e Bdq në gjak	- Ritonavir rrit koncentrimin e frenuesve të proteazës * - Medikamentet orale antifungale me bazë (strukturë) azole (mund të përdoren deri në dy javë): o Itraconazole o Fluconazole** - Antibiotikët makrolide të ndryshme nga azithromycina**: o Clarithromycin o Erythromycin
Shmangni përdorimin me Dlm	Terapia anti-TB standarde e linjës së parë (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide)	- Në studime të mëparshme rezultoi se terapia anti-TB e linjës së parë me dozë të kombinuar fikse HREZ i reduktonte nivelet e Dlm. Mekanizmi nuk është i qartë.

* Të katër medikamentet orale me struktura azole frenojnë CYP3A4; itraconazole dhe posaconazole janë frenues më të fuqishëm se fluconazole ose voriconazole.

** Azithromycin nuk frenon izoenzimët CYP, por zgjat intervalin QT kështu që mundet ndoshta të shmanget për këtë arsye

Tabela 10 Ndërveprimet e mundshme midis barnave antiretroviraleve dhe barnave të reja të TB (26)

	Barnat	Udhëzime
ART që duhen shmangur me Bdq	Efavirenz (EFV) (përdorimi i EFV me Bdq rezultoi në nivele të ulëta të Bdq)	- Zëvendësoni nevirapinën (NVP) ose frenuesin e integrazës në vend të EFV-së. Lejoni shpëlarjen e EFV-së nga trupi për 5 ditë nëse është e mundur (zëvendësoni NVP në ditën e parë dhe pastaj filloni skemën MDR 5 ditë më vonë). Nëse pacienti është i sëmurë rëndë me MDR-TB, nuk është e nevojshme periudha e shpëlarjes. - Kur riktheni përdorimin e EFV-së pas përfundimit të trajtimit me Bdq, kjo mund të bëhet menjëherë pas ndalimit të Bdq.
	Ritonavir që përmban frenues të proteazës (PI) (përdorimi i ritonavirit me Bdq rezultoi në nivele të larta të Bdq)	- Nëse është e mundur, përdorni një skemë ART pa PI. Një zgjidhje e mundshme është zëvendësimi i PI me një frenues të integrazës (INSTI), p.sh. dolutegravir (DTG) ose raltegravir (RAL). - Nëse duhet të përdoret një PI që përmban ritonavir, kontrolloni EKG çdo dy javë.
ART që duhen shmangur me Dlm	Asnjë	Dlm ka shumë pak ndërveprime me medikamentet ART dhe nuk nevojitet monitorim shtesë i barit apo rregullim i skemës.

8.3 Toksiciteti i mbivendosur

Duhet bërë çdo përpjekje për të shmangur përdorimin e barnave me toksicitete të mbivendosur. Megjithatë, mund të ketë rrethana kur nuk ka mundësi të tjera dhe përfitimet e mundshme janë më të mëdha se risqet. Për shembull, një pacient me shëndet mendor të brishtë me një rrezik të lartë vetëvrasës që duhet të ketë linezolid në skemë (pa asnjë alternativë tjetër barnash anti-TB) mund të ketë nevojë për mjekim serotoninergjik.

Barnat psikiatrike përdoren shpesh në pacientët MDR-TB për trajtimin e psikozës së induktuar nga cycloserine ose depresionit reaktiv. Anti-psikotikët në veçanti janë të njohura për zgjatjen e intervalit QT. Është përgjegjësi e mjekut të TB të kuptojë efektet dhe fenomenet anësore të medikamenteve psikiatrike dhe të monitorojë me kujdes pacientët me MDR-TB që i marrin këto barna, edhe nëse pacienti është referuar te psikiatri.

Tabela 11. Barnat jo-tuberkulare që mund të kenë toksicitet të mbivendosur me barnat e reja antituberkulare (26)

	Barnat	Udhëzime
Shmangni me Bdq, Dlm	Barna që shkaktojnë zgjatje të QT or ndikojnë ritmin e zemrës *	- Medikamentet orale antifungale me bazë (strukturë) azole (mund të përdoren deri në dy javë): - o Ketoconazole - o Itraconazole - o Fluconazole - Antibiotokët makrolide: - o Azithromycin - o Clarithromycin - o Erythromycin - Antipsikotikët (që të gjithë kanë një farë rreziku), përfshirë: - o Haloperidol - o Risperidone - Shumë barna kundër të përzierave, për shembull: - o Ondansetron - o Granisetron - o Domperidone - o Chlorpromazine - Methadone - Barnat kardiake që mund të ndikojnë ritmin e zemrës, për shembull: - o Amiodarone - o Beta-blockers - o Digoxin - o Quinidine
Shmangni me Lzd	Barna që rritin nivelin e serotoninës	- Frenuesit e riciklimit të serotoninës (SSRIs): fluoxetine, paroxetine - Andidepresantët triciklikë: amitriptyline, nortriptyline - Agonistët e receptorit të serotonin 5-HT1 - Frenuesit MAO: phenelzine, isocarboxazid - Agjentë të tjerë serotoninergjikë: meperidine, bupropion, ose buspirone, quetiapine

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Tabela 12. Trajtimi i TB ekstrapulmonar me barna të reja dhe që janë përdorur me pare për qëllime të tjera (26)

Bdq	Përvojë shumë të kufizuar me Bdq në meningjitin tuberkular ose në osteomielitin tuberkular. Një pacient me meningjit kishte nivele të pakapshme të Bdq në likidin cerebrospinal (CSF). Bari lidhet me proteinat dhe ka gjasa të ketë penetrim të ulët në CSF.
Dlm	Përvojë shumë të kufizuar me Dlm në meningjitin tuberkular ose në osteomielitin tuberkular. Bari lidhet me proteinat dhe ka gjasa të ketë penetrim të ulët në CSF.
Lzd	Penetrim i shkëlqyeshëm në kockë dhe indet e buta; përdoret zakonisht për osteomielitin për shkak të baktereve gram-pozitive.
Cfz	Cfz është përdorur gjerësisht për të trajtuar lezionet e lebrës në indet e buta, megjithëse është e paqartë nëse kjo do të thotë se penetrimi në kockave dhe në inde të buta është adekuat.
Ipm/Cln Mpm	Të dy Ipm/Cln dhe Mpm arrijnë përqendrimet e matshme në CSF, por Mpm mendohet të jetë më pak neurotoksik (konvulsione). Të dyja barnat janë përdorur për të trajtuar osteomielitin të shkaktuar nga bakteret e tjera.

Tabela 13. Barna e reja antituberkulare në popullata të veçanta (26)

Gjendja	Rekomandime
HIV	- Terapia antiretrovirale (ART) duhet t'i jepet pa vonesë çdo pacienti MDR-TB të infektuar me HIV. - ART mund të fillohet sapo të tolerohet trajtimi i MDR-TB, zakonisht brenda pak ditësh. Rreziku i sindromës së rigjenerimit imun mund të zbutet duke hartuar një skemë të përshtatshme të MDR-TB. - Bedaquiline ka ndërveprime të rëndësishme me ART, gjë që do të ndikojë në zgjedhjen e ART.
Insuficiencë kronike renale	- Bedaquiline dhe delamanid nuk ekskrektohen nga veshkat dhe nuk ka nevojë për rregullim të dozës në insuficiencë renale të lehtë/të moderuar. Nuk ka të dhëna për përdorimin e asnjërit prej këtyre barnave në pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave. - Nuk nevojitet rregullim i dozës së linzolidit në pacientët me dëmtim të veshkave; megjithatë, dy metabolitet primare të linzolidit akumulohen në pacientët me dëmtim të veshkave dhe rëndësia klinike e kësaj është e panjohur. - Nuk nevojitet rregullim i dozës së clofaziminës në pacientët me dëmtim të veshkave.
Hepatiti C	- Shpesh MDR-TB lidhet fort me infeksionin e hepatitit C. - Hepatiti C aktiv është një faktor rreziku për dështimin e trajtimit të MDR-TB. - Antiviralët me veprim të drejtpërdrejtë (DAA) tolerohen mirë kur jepen gjatë trajtimit të MDR-TB.

9. Literatura

1. National Tb strategy Albania 2015-2019
2. Albania, WHO_HQ_Reports-G2-PROD-EXT-TB Country Profile, 2016.
3. General Assembly of the United Nations. High-level meeting on antimicrobial resistance. 2016. www.un.org/pga/71/2016/09/21/press-release-hl-meeting-on-antimicrobial-resistance Date last accessed: November 7, 2016.
4. Zignol M, Dean AS, Falzon D, et al. Twenty years of global surveillance of antituberculosis-drug resistance. *N Engl J Med* 2016; 375: 1081–1089. [PubMed]
5. Syed Beenish Rufai, Parveen Kumar, Amit Singh, Suneel Prajapati, Veena Balooni, and Sarman Singh. Comparison of Xpert MTB/RIF with Line Probe Assay for Detection of Rifampin-Monoresistant Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2014 Jun; 52(6): 1846–1852. doi: 10.1128/JCM.03005-13
6. Chiang CY, Van Weezenbeek C, Mori T, Enarson DA. 2013. Challenges to the global control of tuberculosis. *Respirology* 18:596–604. 10.1111/resp.12067 [PubMed]
7. WHO. Guidelines for treatment of tuberculosis. 4th edn (WHO/HTM/TB/2009.420). 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf Date last accessed: November 7, 2016.
8. Falzon D, Jaramillo E, Schünemann HJ, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *Eur Respir J* 2011; 38: 516–528. [PubMed]
9. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. Geneva, Switzerland: WHO, 2016.
10. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization 2014. ISBN 978 92 4 154880 9
11. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. World Health Organization 2017.
12. National Action Plan for combating Multidrug-Resistant Tuberculosis. The National Action Plan for Combating Multidrug-Resistant Tuberculosis. USA December 2015.
13. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization 2008, WHO/HTM/TB/2008.402
14. Chiang C-Y, Van Deun A, Caminero J A. Moving forward with evidence and controversies: the challenges of MDR-TB [Editorial]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 827.
15. C-Y. Chiang, H. S. Schaaf. Management of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, 14(6):672–682.
16. M. da Silva Garrido, R. Ramasawmy, T. M. Perez-Porcuna, E. Zaranza, A. Chrusciak Talhari, F. E. Martinez-Espinosa, S. Buhner-Sekula. Primary drug resistance among pulmonary treatment-naïve tuberculosis patients in Amazonas State, Brazil. *INT J TUBERC LUNG DIS* 18(5):559–563 Q 2014 The Union <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0191>.
17. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015; 45: 928–952.
18. Cabibbe AM, Trovato A, De Filippo MR, et al. Countrywide implementation of whole genome sequencing: an opportunity to improve tuberculosis management, surveillance and contact tracing in low incidence countries. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800387 [https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2018].
19. Dennis Falzon, Holger J. Schünemann, Elizabeth Harausz, Licé González-Angulo, Christian Lienhardt, Ernesto Jaramillo, and Karin Weyer. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. *Eur Respir J.* 2017 Mar; 49(3): 1602308.
20. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), WHO reference number: WHO/CDS/TB/2018.18.
21. Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2011: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
22. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2; http://www.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf, accessed 5 March 2014).

23. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. 2011. p. 1–44. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/index.html, accessed 15 March 2014).
24. Grosset J. Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980; 1: 231–241.
25. A. Van Deun, T. Decroo, A. Piubello, B. C. de Jong, L. Lynen, H. L. Rieder. Principles for constructing a tuberculosis treatment regimen: the role and definition of core and companion drugs. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2018, 22(3):239–245.
26. *Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs* endTB Consortium. End TB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs. Version 4.0; January 2018.
27. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. World Health Organization 2018.
28. Frequently asked questions on the WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis. Version: 24 April 2018 http://www.who.int/tb/publications/2018/FAQ_TB_policy_recommendations_guidelines.pdf
29. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis October 2016 revision. World Health Organization, 2016 update.
30. *The Evaluation of Effectiveness and Safety of Novel Shorter Treatment Regimens for Multidrug-Resistant Tuberculosis*. Operational Research Protocol Template. May 2018 A publication of the Global Drug-resistant TB Initiative (GDI) A Working Group of the Stop TB Partnership.
31. Bedaquiline- and delamanid- containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns. endTB interim analysis (13 July 2018).pdf
32. Management of AEs commonly attributed to the use of conventional MDR-TB drugs is detailed in the Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic.
33. Vincent V., Kasmi G, Popa C. Support the relocation of the National Reference Laboratory. Report by Véronique Vincent for TeAM/EF. Mission n° 16SANIN107, May 2016, Albania.
34. Sullivan R. P., Goldberg H.F., Mellick R.S., Post J.J. Successful Treatment of Multiple Multidrug Resistant Intracranial Tuberculomata. *Case Rep Infect Dis*. 2016; 2016: 1841529. Published online 2016 Dec 29. doi: 10.1155/2016/1841529
35. *Management of drug-resistant tuberculosis. Policy guidelines*. Department Health. Republic of South Africa. <http://www.nicd.ac.za/assets/files/Acrobat%20Document1.pdf>
36. *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* World Health Organization 2006.
37. *Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update* World Health Organization 2017.
38. *The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance*. World Health Organization 2013.
39. *Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM). Framework for implementation*. World Health Organization 2015.
40. Petersena E., Khamisb F., Migliori G. B, Bayd J. G., Maraise B., Wejsed Ch., Zumlag A. De-isolation of patients with pulmonary tuberculosis after start of treatment — clear, unequivocal guidelines are missing. *International Journal of Infectious Diseases* 56 (2017) 34–38.
41. Marks S. M., Hirsch-Moverman Y., Salcedo K., Graviss E. A., Oh P., Seaworth B., Flood J., Armstrong L., Armitige L., Mase S., and TB Epidemiologic Studies Consortium. Characteristics and costs of multidrug-resistant tuberculosis in-patient care in the United States, 2005–2007. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016 Apr; 20(4): 435–441. doi: 10.5588/ijtld.15.0575.
42. Schluger N.W., Heysell S.K., Friedland G. Treatment of drugresistant pulmonary tuberculosis in adults www.uptodate.com 2018 UpToDate.
43. *Protocollo di gestione clinica della tubercolosi*. Gruppo di lavoro Tubercolosi - INMI "L. Spallanzani" I.R.C.C.S. Revisione N. 7 – Gennaio 2017.
44. *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. World Health Organization 2019.

10. Shtojcat

Shtojca 1 Grupet e synuara për DST (10)

Faktorët e riskut për TB rezistent ndaj Barnave	Komente
Dështimi i skemave të ritrajtimit me barnat anti-TB të linjës së parë (SHREZ) apo të njohur më parë si raste kronike të TB	Pacientët që ende kanë sputum mikroskopikisht pozitiv në fund të skemës së trajtimit, me gjasa kanë nivele më të larta të MDR-TB në çdo grup, shpesh duke arritur 90%
Ekspozimi ndaj një rasti të njohur me TB rezistent ndaj barnave	Shumica e studimeve kanë treguar se kontaktet e ngushta me pacientëve MDR-TB kanë nivele shumë të larta të MDR-TB.
Dështimi i skemave të TB të ri (HREZ)	Pacientët të cilët gjatë trajtimit kanë sputum mikroskopikisht pozitiv në muajin pestë ose më vonë gjatë procesit të trajtimit, janë në rrezik të lartë për TB rezistent ndaj barnave. Jo të gjithë pacientët në të cilët një skemë dështon kanë TB rezistent ndaj barnave, dhe përqindja mund të varet nga një numër faktorësh, përfshirë edhe nëse rifampicina është përdorur në fazën e vazhdimit dhe nëse terapia e vëzhgimit të drejtpërdrejtë është aplikuar gjatë gjithë trajtimit.
Pacientët që vazhdojnë të kenë sputum mikroskopikisht pozitiv në muajin e dytë apo të tretë të skemës së trajtimit me barnat anti-TB të linjës së parë	Pacientët që vazhdojnë të kenë sputum mikroskopikisht pozitiv në muajin e dytë dhe të tretë janë të rrezikuar për TB rezistent ndaj barnave.
Riaktivizimi dhe rikthimi pasi ka nderprerë mjekimin, pa dështim të këtij mjekimi të fundit	Provat sugjerojnë se shumica e rasteve të riaktivizuara dhe atyre që kthehen pasi kanë nderprerë mjekimin, duke u larguar nga procesi i ndjekjes (pa dështimin e trajtimit të fundit) nuk kanë TB rezistent ndaj barnave. Megjithatë, disa histori të pacientëve mund të evidentojnë mundësi të madhe për TB rezistent ndaj barnave; për shëmbull, përdorimi i gabuar i barnave ose riaktivizim i hershëm.
Ekspozimi në institucione që kanë vatra të TB rezistent ndaj barnave ose prevalencë të lartë të TB me rezistencë ndaj barnave	Pacientët që frekuentojnë strehime për të pastrehë, të burgosurit dhe punonjësit e kujdesit shëndetësor në klinika, laboratorë dhe spitale mund të kenë nivel të lartë të TB rezistent ndaj barnave.
Vendbanimet në zonat me prevalencë të lartë të TB rezistent ndaj barnave	Shkalla e TB rezistent ndaj barnave në shumë zona të botës mund të jetë mjaft e lartë për të justifikuar DST-në rutine në të gjitha rastet e reja.
Përdorimi në të shkuarën i barnave anti-TB me cilësi të dobët ose të panjohur.	Përqindja e TB rezistent ndaj barnave e shkaktuar nga përdorimi i barnave me cilësi të dobët është e panjohur, por konsiderohet e rëndësishme. Të gjitha barnat duhet të jenë në përputhje me standardet ndërkombëtare të pranueshme të sigurimit të cilësisë.
Sëmundjet shoqëruese të lidhura me keqabsorbimin ose me diarree të fortë	Absorbimi i keq mund të rezultojë në arritjen e niveleve të ulët të disa barnave në serum, gjë që mund të ndodhë si pacientët me HIV negativ ashtu dhe me HIV pozitiv.
HIV në disa mjedise	Të dhënat nga Projekti Global për Mbikëqyrjen e Rezistencës ndaj barnave Anti-TB sugjerojnë një lidhje midis HIV dhe MDR-TB në disa pjesë të botës; dhe, shpërthime të shumta të TB rezistent ndaj barnave janë dokumentuar në pacientët me HIV pozitiv. Të dhënat janë ende të kufizuara dhe faktorët e veçantë që ndikojnë në këtë lidhje mund të jenë specifik për vendin. Edhe nëse HIV nuk konsiderohet të jetë faktor rreziku për TB rezistent ndaj barnave në një vend, rekomandohet fuqimisht që të gjithë individët me HIV-TB të bëjnë DST që të përjashtojnë TB rezistent ndaj barnave dhe të shmangin shkallën e lartë të vdekshmërisë për shkak të TB rezistent ndaj barnave të pazbuluar në këta pacientë.

Shtojca 2 Konsiderata të përgjithshme për barnat kundër tuberkulozit (Përshtatur nga 10) Levofloxacin (Lfx), Klasa e Barit: Fluoroquinolone (FQN)

Aktiviteti kundër TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Baktericid: ka aktivitet të fortë anti-TB. Rezistencë e kryqëzuar me Fluorokinolonet të tjerë, por mund të mos jetë e plotë. Frenon enzimën DNA gyraze.
Doza	Të rriturit: Për trajtimin e TB 10–15 mg/kg një herë në ditë. Fëmijët: 5 pesë vjeç e poshtë: 15–20 mg/kg e ndare në dy doza (në mëngjes dhe mbrëmje). Mbi pesë vjeç: 10–15 mg/kg një herë në ditë. Përdorimi në insuficiencë renale /dializa: 750–1000 mg/doze, 3 herë në javë (jo çdo ditë) për klerancën e kreatinës <30 ml/min.
Mënyra e administrimit	Nga goja ose intravenoz.
Preparati	Tableta të veshura (250 mg, 500 mg, 750 mg); solucion për injeksion 25 mg/ml; 250 mg në flakon 50 ml; 500 mg në flakon 100 ml; 750 mg në flakon 150 ml. Suspension oral është 25 mg/ml.
Ruajtja	Preparati që merret nga goja, solucionet e paholluara, dhe solucionet e parapërgatitura ruhen në temperaturë dhome (15–25 °C). Pasi të hollohet, solutioni mund të ruhet në temperaturë dhome për 3 ditë, në frigorifer për 2 javë ose në ngrirje për 6 muaj.
Absorbimi nga goja	Absorbim shumë i mirë për os Levofloxacin është anion dhe marrja së bashku me katione dyvalente do të rezultojë në lidhje kimike, që nuk absorbohet: administrojeni dy orë para ose katër orë pas marrjes së produkteve me bazë qumështi, antacideve ose barnave të tjerë që përmbajnë katione dyvalente (hekuri, magnez, kalcium, zink, didanosinë, sucralfate).
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Përqëndrimet janë 65% e atij në serum.
Rrethana të veçanta	Përdorimi në shtatzëni / gjatë ushqyerjes me gj: Fluorokinolonet përgjithësisht duhet të shmangen gjatë shtatzënisë dhe ushqyerjes me gj për shkak të mundësisë së artropatisë. Megjithatë, ka disa raste që raportojnë përdorim të sigurt të fluoroquinoloneve gjatë shtatzënisë. Përdorimi në sëmundje renale: Përshtatje e dozës rekomandohet nëse kleranca e kreatinës është <50 ml/min. Bari nuk eliminohet nga hemodializa; doza shtesë pas dializës nuk janë të nevojshme. Përdorimi për sëmundje hepatike: Përqëndrimet e barit nuk influencohen nga sëmundjet hepatike. Supozohet të jetë i sigurt kur ka sëmundje të rëndë hepatike.
Reaksione negative	Të përziera dhe fryrje barku. Dhimbje koke, marrjemëndësh, pagjumësi ose dridhje. Rrallë rakturë e tendinit, artralgji (zakonisht mund të trajtohet simptomatikisht). Zgjatje të QTc, hipoglicemia.
Kundërrindikacione	Intolerancë ndaj Fluoroquinoloneve, zgjatje të QTc, shtatzëni (kundërrindikacione relative).
Monitorimi	Monitorimi për efekte anësore, por nuk kërkohet monitorim specifik laboratorik.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Levofloxacin mund të merret me ushqim. Pini shumë lëngje. Mos përdorni produkte me bazë qumështi, antacide (veçanërisht që përmbajnë aluminum), suplemente mineralesh si hekur ose magnez, ose multivitamina 2 orë para ose 4 orë pas. Ky bar mund të shkaktojë ndjeshmëri ndaj diellit; përdorni krem kundër diellit. Mos bëni aktivitete të forcuara. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë ofruesin e kujdesit shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Dhimbje, ënjtje ose rakturë tendini (të tilla si kyçit të dorës, bërrylit, etj.), ose dhimbje të muskujve ose të artikulacioneve. • Erupsione në lëkurë, urtikarie, mavijosje ose fluska, probleme me frymëmarrjen ose shtrëngime në gjoks. • Diarre • Ikter në lëkurë apo në sy • Ankh, konfuzion ose marrje mendësh.

Moxifloxacin (Mfx)**Klasa e Barit: Fluorokinolone**

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Baktericid; frenon enzimën e DNA gyraze; rezistencë e kryqëzuar me Fluorokinolonet e tjerë, por mund të jetë më aktiv bazuar në të dhënat in-vitro.
Doza	Të rriturit: 400 mg në ditë (nga goja ose intravenoz). Fëmijët: Dozë e papërcaktuar. Sëmundje renale: Nuk kërkohet përshtatje e dozës.
Mënyra e administrimit	Nga goja ose intravenoz.
Preparati	Tableta (400 mg); solucion ujqor (400 mg/250 ml) për injeksion intravenoz.
Ruajtja	Produktet që merren nga goja dhe intravenoz ruhen në temperaturë dhoms (15-25 ° C). Mos i ruani në frigorifer.
Absorbimi nga goja	Absorbim i mirë kur merret nga goja (90% bioavailable). Moxifloxacin është anion dhe marrja me kationë dyvalentë do të rezultojë në lidhje kimike dhe mos absorbim: administrojeni dy orë para ose katër orë pas marrjes së produkteve me bazë qumështi, antacideve ose barnave të tjerë që përmbajnë kationë dyvalent (hekur, magnez, kalcium, zink, vitamina, didanosinë, sucralfate).
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Penetrim i mirë në studimet e bëra në kafshë.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Fluorokinolonet përgjithësisht duhet të shmangen gjatë shtatzënisë dhe ushqyerjes me gji për shkak të shkakimit të artropatisë në modele me kafshë. Megjithatë, ka disa raste që raportojnë përdorim të sigurt të flukoquinoloneve gjatë shtatzënisë. Përdorimi në sëmundje renale: Ekskretimi nuk ndryshon gjatë insuficiencës së veshkave; nuk ka të dhëna për efektin e dializës. Përdorimi për sëmundje hepatike: Rrallë shkakton hepatotoksicitet; përdoreni me kujdes. Nuk kërkohet përshtatje e dozës për sëmundje të lehtë ose të moderuar të heparit.
Reaksione negative	Të përziera dhe diarre Dhimbje koke dhe marrje mendësh. Rrallëherë rakturë tendini; artralgji. Rrallëherë hepatotoksicitet. Zgjatje të QTc, hipo/hiperglicemia.
Kundërindikacione	Intolerancë ndaj Fluoroquinoloneve, QTc e zgjatur
Monitorimi	Monitorim i simptomave.

Bedaquiline (Bdq)**Klasa e Barit: Diarylquinoline**

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Baktericid: Pengon sintezën e ATP; mënyrë veprimi e re e veçantë; ka një gjysëmjetë prej 5.5 muaj. CYP3A4 është CYP isoenzyme kryesore që ndikon në metabolizimin e bedaquiline. Metabolizimi çon në krijimin e N-monodesmethyl metabolite (M2). Mendohet se M2 nuk ka kontribut të madh në efikasitetin klinik për shkak të ekspozimit të ulët (23–31%) në qeniet njerëzore dhe aktivitetit të ulët antimikobakterial (4- deri 6-herë më të ulët) krahasuar me përbërësin kryesor. Përqendrimi i M2 duket se lidhet me zgjatjen e QT. Bedaquiline eliminohet kryesisht në feçe. Eliminimi renal i barit të pandryshuar është shumë i paket.
Doza	Të rriturit: 400 mg një herë në ditë për 2 javë, pasuar nga 200 mg, 3 herë në javë për 22 javë, merret me ushqim. Fëmijët: Ende e papërcaktuar. Nëse një dozë harrohet gjatë 2 javëve të para të trajtimit, pacientët nuk duhet të marrin dozën e munguar, por duhet të vazhdojnë orarin e zakonshëm të marrjes së dozës. Nga java 3 e tutje, nëse harrohet një dozë 200 mg, pacientët duhet të marrin dozën e munguar sa më shpejt që të jetë e mundur, dhe pastaj të rifillojnë skemën 3 herë në javë.
Preparati dhe administrimi	Tableta 100 mg.
Ruajtja	Ruani tabletat në temperaturë dhome (15–25 °C).
Absorbimi nga goja	Absorbohet më mirë kur merret me ushqim.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Nuk ka të dhëna për depërtimin e SNQ.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Nuk rekomandohet gjatë shtatzënisë apo ushqyerjes me gji për shkak të të dhënave të pamjaftueshme. Studimet mbi riprodhimin të kryera në minj dhe lepuj nuk kanë treguar asnjë provë të dëmtimit të fetusit. Përdorimi në sëmundje renale: Nuk kërkohet përshtatje e dozës në pacientët me dëmtim të lehtë dhe të moderuar të veshkave (doza nuk është përcaktuar për dëmtime të rënda të veshkave, përdoreni me kujdes). Përdorimi për sëmundje hepatike: Nuk kërkohet përshtatje e dozës në pacientët me hepatit të lehtë dhe të moderuar. Dozimi dhe toksiciteti nuk janë përcaktuar qartë për hepatit të rënde, përdoreni me kujdes dhe vetëm kur përfitimet janë më të mëdha se rreziqet.
Reaksione negative	Të zakonshme: Shqetësime gastrointestinale (Të përziera, të vjellja, dhimbje barku, humbje oreksi), dhimbje artikulacionesh (arthralgia), dhimbje koke. (Shënim: hemoptizia dhe dhimbja e gjoksit janë raportuar më të shpeshta në grupin që merr bedaquiline se sa në grupin e trajtimit placebo). Më pak të zakonshme: zgjatje e QT, hiperuricemia, phospholipidosis (grumbullimi i phospholipideve në indet e trupit), rritje të aminotransferases. Mundësi e rritjes së riskut për pankreatit.

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Kundërrindikacione/ Kujdes	Mos përdorni ose ndërpritni bedaquiline kur keni: • Aritmi ventrikulare klinikisht e rëndësishme. • Një interval QTcF >500 ms (konfirmuar nga disa EKG). • Sëmundje të rënda të heparit. • Çrregullime elektrolitike. Përdorni me kujdes në situatat në vijim (me EKG më të shpeshta për të monitoruar dhe vlerësuar rreziqet përkundrejt përfitimeve): • Kur e përdorni me barna që zgjasin QT (shih ndërveprimin e barnave) • Kur keni anamnezë të <i>torsade de pointes</i> (takikardia ventrikulare polimorfe) • Kur keni anamnezë të sindromit të QT të zgjatur kongjenitale • Kur keni anamnezë të hipotiroidizmit dhe bradiaritmisë • Kur keni anamnezë të insuficiencës kardiake të dekompenzuar • Kur keni nivel më të ultë se norma të kalciumit, magnezit ose natriumit në serum.
Ndërveprimet e barit	Bedaquiline metabolizohet nga CYP3A4. Rifampicina (induktues i CYP3A4) përgjysmon bedaquiline në gjak. Efavirenz, bazuar në një studim të një doze të vetme, tregon se zvogëlon sasinë e bedaquiline duke induktuar CYP3A4. Frenuesit CYP3A4 (p.sh. barnat azole kundër mykut, disa makrolide, frenuesit e proteazës dhe shumë të tjerë) mund të rrisin nivelin e bedaquilines por mund të përdoren nëse përfitimet janë më të mëdha se rreziku. Shmangni përdorimin me barna të tjera që zgjasin intervalin QT sepse mund të shtohet edhe më shumë zgjatja e QT (p.sh. clofazimine, fluorokinolonet, delamanid, barna azole kundër mykut, dhe shumë të tjerë); në episod sinkopal kërkohet vlerësim i menjëhershëm mjekësor dhe EKG.
Monitorimi	EKG duhet të bëhet para fillimit të trajtimit, dhe të paktën 2, 4, 8, 12 dhe 24 javë pas fillimit të trajtimit. Më shpesh EKG nëse ka sëmundje zemre, hipotiroidizëm ose çrregullim elektrolitësh. Kontrolle të funksionit të heparit duhet të bëhen çdo muaj.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Pacienti duhet të informohet se bedaquiline është një bar i ri anti-TB dhe mund të ketë rreziqe dhe efekte anësore të panjohura. Efektet anësore serioze që mund të ndodhin me përdorimin e bedaquiline janë: vdekje, ritëm jo normal zemre, dhe/ose hepatit. Ky bar duhet të merret me ushqim. Shmangni alkoolin. Pacienti duhet të informohet se në një test klinik ndodhën më shumë vdekje në personat e trajtuar me bedaquiline krahasuar me ata që nuk e morën këtë bar. Udhëzoni pacientët të informojnë menjëherë personelin e tyre shëndetësor nëse kanë: • Dhimbje barku • Zverdhje të lëkurës ose syve • Palpitacione • Dhimbje gjoksi • Episode të fikti ose gjendje të fikti.

Linezolid (Lzd)**Klasa e Barit: Oxazolidinone**

Aktiviteti anti- TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	In vitro ka aktivitetit baktericid – ka rritje të eksperiencës klinike; pengon sintezën e proteinës.
Doza	Të rriturit: 600 mg, në ditë. (Reduktoni në 400–300 mg/ditë nëse shfaqen efekte të anësore serioze). Fëmijët: 10 mg/kg tre herë në ditë për fëmijë deri në 11 vjeç dhe 10 mg/kg (doza ditore maksimale 600 mg) dy herë në ditë për fëmijë më të rritur. Vitaminë B6: Të gjithë pacientët duhet të marrin vitaminë B6 ndërkohë që marrin linezolid.
Preparati	Tabletat e veshura: 400 dhe 600 mg; solucion intravenoz: 2 mg/ml: paketa 100, 200 ose 300 mg. Dozat intravenoze administrohen gjatë 30–120 minutave. Pluhur nga goja për tretje në ujë: 100 mg/5 ml, shishe 240 ml.
Ruajtja	Ruani tabletat në temperaturë dhome (15–25 °C). Solucioni i përgatitur për t'u marrë nga goja mund të ruhet në temperaturë dhome për 21 ditë. Solucioni parenteral duhet të ruhet në temperaturë dhome (mbroheni nga rrezet e diellit dhe mos e fusni në ngrirje).
Absorbimi nga goja	Absorbim pothuaj i plotë kur merret nga goja
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Sipas eksperimenteve në kafshë, përqendrimet e CSF janë rreth 1/3 e atyre në serum. Linezolid është përdorur për të trajtuar meningjitin në njerëz.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gj: nuk rekomandohet gjatë shtatzënisë ose ushqyerjes me gj për shkak të të dhënave të kufizuara. Përdorimi në sëmundje renale: Nuk rekomandohet përshtatje e dozës, por mund që metabolitet të akumulohen. Përdorimi në sëmundje hepatike: Rrallë lidhet me rritjen transaminazave.
Reaksione negative	Mielosupresion (ulje e nivelit të trombociteve, ulje e nivelit të rruazave të bardha në gjak, dhe/ose anemi). Diarre dhe përzieria. Neuropatia optike dhe periferike mund të jetë e pakthyeshme dhe, nëse kjo ndodh, linezolidi duhet të ndërpritet; vlerëso rrezikun e verbërisë së përhershme ose paaftësisë neuropatike të përhershme Acidoza laktike– pacientët që kanë të përzieria ose të vjella të përsëritura, acidozë të pashpjegueshme, ose nivel të ulët të bikarbonatit ndërsa marrin linezolid duhet të nënshtrihen vlerësimit mjekësor të menjëhershëm, përfshi një analizë gjaku për acidin laktik.
Kundërrindikacione	Hipersensibilitet ndaj oxazolidinones. Simptoma të neuropatisë (dhimbje, mpirje, ndjesi shpimi dhe dobësi të gjymtyrëve).
Ndërveprimet e barit	Shmangni përdorimin në pacientë që marrin agjentë serotoninergjikë, të tillë si frenues të monoamine oxidase (MAOIs), frenuesit selektivë të riciklimit të serotoninës (p.sh., fluoxetine, paroxetine), litium, antidepressantë triciklik, etj., sepse mund të shkaktojnë reaksione serioze në SNQ, sikurse sindroma e serotoninës.
Monitorimi	Monitoroni për neuropatinë periferike dhe neuritin optik (kontrolle të shikimit çdo dy muaj ose nëse shfaqen simptoma, kontroll klinik mujor për neuropati periferike). Gjatë periudhës fillestare, bëni çdo javë analizë gjaku komplet, pastaj një herë në muaj, dhe më pas sipas nevojës bazuar në simptoma; ka pak eksperiencë klinike për përdorim të zgjatur.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Ky bar mund të merret me ose pa ushqim. Merreni me ushqim nëse ju acaron stomakun. Shmangni ushqime dhe pijet që përmbajnë tyramine: djathërat e vjetruar, mishrat e tharë, turshitë, salcë soje, birra me kriko dhe verë të kuqe. Informoni mjekun nëse merrni mjekim për infeksione respiratore, pneumoni ose depresion. Udhëzoni pacientët të informojnë menjëherë personelin shëndetësor nëse kanë: • Dhimbje, mpirje, ndjesi shpimi ose dobësi të gjymtyrëve

	• Melena ose diarre të theksuar • Gjakderdhje ose mavijosje të pazakontë • Lodhje dhe dobësi të pazakontë • Dhimbje koke, të përziera ose të vjella.
--	---

Clofazimine (Cfz)**Klasa e Barit: Iminophenazine**

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	In vitro aktivitet kundër M. tuberculosis pa shumë të dhëna in vivo. Përgjithësisht rezervohet për rastet me pak opsione të tjera. Gjysmë-jeta përlogaritët të jetë rreth 70 ditë.
Doza	Të rriturit: është përdorur 100–200 mg në ditë (nga goja). Është përdorur skema prej 200 mg në ditë për 2 muaj, pasuar nga 100 mg në ditë. Fëmijët: Të dhëna të kufizuara, por janë përdorur doza 1 mg/kg/ditë.
Preparati dhe administrimi.	Kapsula 50 dhe 100 mg. Nga goja, nuk disponohen parenterale. Tolerancë dhe absorbim i përmirësuar kur merret me ushqim.
Ruajtja	Temperaturë dhomë (15–25 °C).
Absorbimi nga goja	70% absorbim pas një doze nga goja.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Të dhënat për penetrimin e SNQ janë të kufizuara.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: nuk rekomandohet gjatë shtatzënisë ose ushqyerjes me gji për shkak të të dhënave të kufizuara (disa raporte për rezultate normale, disa raporte për vdekje neonatale). Shmanget gjatë ushqyerjes me gji për shkak të pigmentimit të foshnjës. Përdorimi në sëmundje renale: Nuk kërkohet përshtatje e dozës. Përdorimi në sëmundje hepatike: Metabolizohet pjesërisht nga hepari; përdoreni me kujdes dhe/ose përshtatni dozën për raste të rënda të insuficiencës së heparit.
Reaksione negative	Të zakonshme: kthim në ngjyrë të portokall/të kuqe të lëkurës, konjuktivave, kornesë dhe lëngjeve trupore. Lëkurë e thatë, prurit, erupsione në lëkurë, iktiozë, kserozë Intolerancë gastrointestinale. Fotosensibilitet Më pak të zakonshme: retinopati, dhimbje të forta barku, hemoragji dhe ileus; zgjatje e QT.
Kundërrindikacione	Alergji nga clofazimine.
Ndërveprimet e barit	Përdorimi me barna që zgjatnin intervalin QT mund të rrisë më tej zgjatjen QT (p.sh., bedaquiline, fluorokinolonet, delamanid, barna azole anti-fungal dhe shumë të tjerë); kërkime të mëtejshme janë të nevojshme për të kuptuar ndërveprimin e mundshëm me antiretroviralet.
Monitorimi	Monitorim i simptomave.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Merreni me ushqim për të shmangur acarim të stomakut dhe për të rritur absorbimin. Ky bar mund të ngjyrosë lëkurën dhe u jep sekrecioneve trupore ngjyrë portokall, të kuqe ose kafe në të zezë. Këto zhduken pas ndërprerjes së barit, por mund të duhet kohë e gjatë. Shmangni diellin dhe përdorni krem të fortë kundër diellit. Udhëzoni pacientët të informojnë menjëherë personelin shëndetësor nëse kanë: • Feçe me gjak ose melena ose diarre • Zverdhje të lëkurës ose syve • Të përziera të forta, të vjella, dhimbje barku, spazma ose djegie • Depresion ose mendime për të dëmtuar vetveten.

Cycloserine (Cs) [dhe Terizidone (Trd)]

Klasa e barit: analoge e D-alanine.

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Bakteriostatik: Frenon sintezën në murit qelizor.
Doza	Të rriturit: Zakonisht 10–15 mg/kg/ditë (maksimumi 1000 mg/ditë); zakonisht 500–750 mg/ditë jepet në dy doza të ndara ose një herë në ditë nëse tolerohet. Për të shmangur toksicitetin, në disa pacientë mund të alternohen doza ditore me 250 mg dhe me 500 mg. Fëmijët: 10–20 mg/kg/ditë çdo 12 orë (maksimumi ditor 1 g). Pyridoxine (vitaminë B6): Megjithëse të dhënat mbështetëse nuk janë të shumta, ekspertët e MDR-TB rekomandojnë që gjithë pacientët të marrin vitaminë B6 ndërkohë që marrin cycloserine. Të rriturit kanë nevojë për 100 mg ose më shumë (ose 50 mg për 250 mg cycloserine) dhe fëmijët duhet të marrin një dozë në proporcion me peshën e tyre (1–2 mg/kg/ditë, me një interval prej 10–50 mg/ditë). Insuficiencë renale/dializa: 250 mg një herë në ditë ose 500 mg 3 herë në javë; monitoroni përqendrimin e barit për të ruajtur përqendrimin e pikut (maksimal) <35 mcg/ml.
Mënyra e administrimit	Nga goja; nuk është i disponueshëm në formë parenterale
Preparati	Kapsula 250 mg
Ruajtja	Temperaturë dhome (15–25 °C) në enë hermetike.
Absorbimi nga goja	Ulet pak nga ushqimi (më mirë të merret me stomak bosh); antiaçidet ose lëngu i portokallit nuk kanë ndonjë ndikim të madh.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Përqendrimet arrijnë ato në serum.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Nuk është studiuar mirë, por nuk është dokumentuar teratogjenicitet. Përdoreni kur nuk ka zgjedhje më të mira. Mund të përdoret gjatë ushqyerjes me gji (jepini foshnjës vitaminë B6 nëse ushqehet me gji). Përdorimi në sëmundje renale: Cycloserine eliminohet nga veshka dhe kërkohet përshtatje e dozës në raste të disfunktionimit të veshkës. Përdoreni me kujdes. Përdorimi për sëmundje hepatike: Nuk ka lidhje me hepatotoksicitet.
Reaksione negative	Toksicitet i SNQ, përfshi paaftësinë e përqendrimit dhe letargjinë. Efekte anësore serioze të tjera në SNQ, përfshijnë konvulsionet, depresion, psikozë dhe mendime për vetëvrasje, zakonisht shfaqen në përqendrimet piku >35 mcg/ml, por mund të vërehen edhe në intervalin normal terapeutik. Efekte të tjera anësore përfshijnë neuropati periferike dhe ndryshime në lëkurë. Problemet të lëkurës përfshijnë erupsione likenoide dhe sindromën Stevens-Johnson.
Kundërrindikacione	Kundërrindikacionet relative përfshijnë sëmundjet konvulsive, sëmundje psikike ose abuzim me alkoolin.
Monitorimi	Përqendrimi i pikut duhet të analizohet brenda 1–2 javëve të para të terapisë dhe të monitorohet në vazhdimësi gjatë terapisë. Përqendrimi maksimal duhet të mbahet nën 35 mcg/ml. Duhet të bëhet monitorim në fillim dhe çdo muaj për depresion duke përdorur pyetësorë të tillë si Beck Depression Index.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Nëse merret ushqim, shmangni një vakt të rëndë të yndyrshëm. Shmangni alkoolin. Gjithashtu duhet të merret vitaminë B6 në dozë të lartë ndërkohë që merret ky bar. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Konvulsione • Dridhje ose vështirësi në të folur • Depresion ose mendime për të lënduar vetveten • Ankth, konfuzion ose humbje të kujtesës • Ndryshime personaliteti, të tillë si sjellje agresive • Erupsione në lëkurë ose urtikarie • Dhimbje koke.

Ethambutol (Emb)

Klasa e Barit: e papërcaktuar

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Bakteriostatik: frenues i sintezës së murit qelizor; baktericid vetëm në kufirin maksimal të intervalit të dozës. Etambutoli mbron kundër zhvillimit të mëtejshëm të rezistencës gjatë përdorimit për periudha të gjata kohore.
Doza	Të rriturit: 15–25 mg/kg/ditë. Doza të larta duhet të përdoren vetëm gjatë muajve të parë të terapisë. Për terapi të zgjatur, doza duhet të jetë afër 15 mg/kg/ditë për të shmangur toksicitetin. Fëmijët: 15–25 mg/kg/ditë; dozat afër 15 mg/kg/ditë duhet të përdoren nëse bari përdoret më shumë se 2 muaj. Insuficiencë renale /dializa: 15–25 mg/kg/doza, 3 herë në javë (jo çdo ditë).
Mënyra e administrimit	Nga goja
Preparati	Tableta 100 mg; tableta që mund të ndahen 400 mg; tableta të veshura 100 mg; tableta të veshura që mund të ndahen 400 mg
Ruajtja	Temperaturë dhome (15–25 °C).
Farmakokinetika	Absorbimi maksimal arrihet 2–4 orë pas marrjes së dozës. Vlerëso maksimumin e përqendrimit në serum 2–3 orë pas marrjes së dozës; një kampion tjetër duhet të merret 6 orë pas marrjes së dozës nëse ka dyshime për absorbim të vonuar dhe për të llogaritur gjysëmjetën serike. Përqendrime piku 2–6 mcg/ml priten të arrihen nga doza ditore. Dozimi intermitent prej 50 mg/kg pritet të arrijnë pikun 4–12 mcg/ml.
Absorbimi nga goja	80% absorbim, pavaresisht nga ushqimi.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Ethambutoli penetron dobët në meningje.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: i sigurt gjatë shtatzënisë; mund të përdoret gjatë ushqyerjes me gji. Përdorimi në sëmundje renale: Përdoreni me kujdes – eliminohet nga veshkat; në insuficiencë renale kërkohet përshtatje doze. Rrezik i shtuar për toksicitet në insuficiencë renale. Nëse ka nevojë të përdoret në skemën e trajtimit, kini parasysh monitorimin terapeutik të barit. Përdorimi në sëmundje hepatike: i sigurt në sëmundje të heparit.
Reaksione negative	Neurit retrobulbar (varësi nga doza – i përkeqësuar gjatë insuficiencës renale).
Kundërrindikacione	Prania e neuritit optik; ndryshime të shikimit gjatë përdorimit të ethambutolit.
Monitorimi	Pacientët duhet të konsultohen në lidhje për çdo ndryshim në shikim. Duhet të bëhet monitorimi në fillim dhe çdo muaj për mprehtësinë e shikimit dhe dallimin e ngjyrave (vëmendje e veçantë duhet t'u kushtohet pacientëve që marrin doza të larta ose individëve me dëmtime renale).
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Mund të merret me ushqim ose me stomak bosh. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Ndonjë problem me sytë: ndryshim në shikim, mjegullime, daltonizëm, vështirësi në shikim ose dhimbje syri • Edemë të fytyrës • Erupsione në lëkurë, urtikarie ose vështirësi në frymëmarrje • Mpirje, dhimbje ose ndjesi shpimi në duar ose këmbë • Dhimbje artikulacionesh • Ethe ose të dridhura • Të përziera, të vjella, oreks të pakët ose dhimbje barku • Dhimbje koke ose marrje mëndsh.

Delamanid (Dlm)

Klasa e barit: Nitrohidro-imidazo-oxazole.

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Frenon sintezën e përbërësve të murit të qelizës mikobaktereve, acidit metoksi-mycolic dhe keto-mycolic. Delamanidi është një pro-bar që duhet të reduktohet nga deazaflavin-dependent nitroreduktaza në mënyrë që metaboliti i tij <i>des-nitro</i> të jetë aktiv. Profil i plotë metabolik i delamanidit në qeniet njerëzore nuk është sqaruar plotësisht. Prandaj, potenciali i rëndësisë klinike të ndërveprimit me medikamentet dhe pasojat e mundshme, përfshi efektin e plotë në intervalin QTc, nuk mund të përcaktohet me siguri. Albumina plazmatike dhe CYP3A rregullojnë respektivisht formimin dhe metabolizimin e DM-6705. Metabolitet e identifikuar të delamanid nuk tregojnë aktivitet anti-mikobakterial. Përqendrimi i metaboliteve të identifikuar rritet progresivisht deri në gjendje të qëndrueshme pas 6 deri 10 javë. Zgjatja e QTc është e lidhur ngushtë me metabolitin kryesor të Delamanidit DM-6705. Delamanidi ka gjysëmjetë plazmatike prej 30-38 orëve. Delamanid nuk eliminohet në urinë.
Doza	Të rriturit: 100 mg dy herë në ditë për 24 javë. Rekomandohet të administrohet dhe të merret me ujë, ose menjëherë pas një vakti. Fëmijët: Ende e papërcaktuar.
Preparati dhe administrimi.	Tableta të veshura me film 50 mg.
Ruajtja	Ruhen në temperaturë dhome dhe në paketimin origjinal.
Absorbimi nga goja	Absorbimi rritet me ngrenje ushqimi te ekuilibruar standart.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Nuk disponohen në dhëna në lidhje me penetrimin e SNQ.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Ka të dhëna të kufizuara për përdorimin e delamanidit në gratë shtatzëna. Studimet në kafshë kanë treguar toksicitet riprodhues. Të dhënat e disponueshme farmakokinetike për kafshët kanë treguar eliminimin në qumësht të delamanid dhe/ose metaboliteve të tij. Përdorimi në sëmundje renale: Nuk kërkohet përshtatje e dozës për pacientët me dëmtime renale të lehta dhe të moderuara. Dozimi i papërcaktuar për dëmtime renale të rënda, përdoreni me kujdes dhe vetëm atëherë kur përfitimet janë më të mëdha se rreziqet. Përdorimi për sëmundje hepatike: Nuk kërkohet përshtatje e dozës për pacientët me dëmtime hepatike të lehta dhe të moderuara. Dozimi dhe toksiciteti i papërcaktuar për dëmtime hepatike të rënda, përdoreni me kujdes dhe vetëm atëherë kur përfitimet janë më të mëdha se rreziqet.
Reaksione negative	Të zakonshme: Reagimet negative ndaj barit më të vëzhguara në pacientët e trajtuar me delamanid (p.sh. incidence > 10%) janë të përziera (38.3%), të vjella (33%), dhe marramendje (30.2%). Më pak të zakonshme: zgjatja e QT.
Kundërindikacione/ kujdes	Mos përdorni ose ndërpriteni delamanid: • Aritmi ventrikulare klinikisht e rëndësishme. • Intervali QTcF > 500 ms (konfirmuar nga EKG të përsëritura). • Sëmundje të rënda të heparit. • Albumina serike më të vogël se 2.8. • Elektrolitet jo normale. Përdoreni me kujdes në situatat në vijim (duke monitoruar me EKG më të shpeshta dhe duke vlerësuar rrezikun përkundërt përfitimit): • Përdorim me barna të tjerë që zgjatën QT. • Anamnezë të <i>torsade de pointes</i> (takikardia ventrikulare polimorfe). • Anamnezë të sindromës të lindur të QT të zgjatur. • Amnezë të hipotiroidizmit dhe bradiaritmisë. • Amnezë të insuficiencës kardiake të dekompensuar

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

	Nivele nën vlerat e kufirit më të ulët të normës të kalciomit, magnezit, ose natriumit në serum. Përdoreni me kujdes në pacientë me ndjeshmëri ndaj laktozës.
Ndërveprimet e barit	Shmangni administrimin e njëkohshëm me nxitësit e fortë të CYP3A (p.sh. rifampicin, carbamazepine). Nuk është vëzhguar reduktim klinikisht i rëndësishëm i delamanid kur ekspozohet ndaj nxitësve të dobët. Nëse është i nevojshëm marrja e njëkohshme e delamanid me frenues të fortë CYP3A (p.sh. ritonavir, ketokonazole), të kihet parasysh monitorime më të shpeshta EKGs, gjatë gjithë trajtimit me delamanid. Delamanid nuk ndikon ekspozimin e plazmatik të barnave ART tenofovir, Kaletra (lopinavir/ritonavir), ose efavirenz. Barnat antiretrovirale, tenofovir, efavirenz, dhe kaletra (lopinavir/ritonavir), nuk cenojnë ekspozimin e delamanid në nivel relevant klinik (24% ulje). Shmangni përdorimin me barna të tjerë që zgjatin intervalin QT sepse mund të shfaqet zgjatje e mëtejshme e QT (p.sh. clofazimine, Fluorokinolonet, bedaquiline, barna azole anti-fungal, ondansetron, dhe të tjerë).
Monitorimi	Para fillimit të trajtimit duhet të bëhet një EKG, dhe gjithashtu të paktën 2, 4, 8, 12, dhe 24 javë pas fillimit të trajtimit me delamanid. Monitorimi me EKG duhet të bëhet çdo muaj nëse merren barna të tjerë që zgjatin QT (p.sh. moxifloxacin, clofazimine, etj.).
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Pacienti duhet të informohet që delamanid është një bar i ri anti-TB dhe mund të ketë rreziqe dhe efekte anësore të panjohura. Një efekt anësor serioz që lidhet me delamanid është që ai mund të ndryshojë përçueshmëri elektrike të zemrës, gjë që mund t'i shkaktojë pacientit rrezik për aritmi. Ky bar duhet të merret me ushqim. Shmangni alkoolin. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë ofruesin e kujdesit shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: - Palpitacione - Dhimbje gjoksi - Gjendje të fikti ose episode të përafërta me të

Pyrazinamide (Pza)

Klasa e Barit: derivative sintetik i Nicotinamide.

Aktiviteti Anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Baktericid për bacilet e tuberkulozit semi-dormant (me aktivitet të ulur). Mekanizmi i paqartë.
Doza	Të rriturit: 25 mg/kg/ditë (doza maksimale 2 g). Mund të aplikohet dozimi intermitent me dy ose tre herë në javë deri në 50 mg/kg. Fëmijët: 30–40 mg/kg/dozë. Insuficiencë renale /dializa: 25 mg/kg/dozë, 3 herë në javë (jo çdo ditë).
Mënyra e administrimit	Nga goja; nuk disponohet parenterale.
Preparati	Tablet 500 mg, që mund të ndahen ose jo.
Ruajtja	Ruani tabletat në temperaturë dhome (15–25 °C).
Absorbimi nga goja	Absorbohet mirë nga trakti gastrointestinal.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Përqëndrimet ekuivalent me të serumit.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: duhet të përdoret për TB rezistent, kur mikrobi i izoluar është i ndjeshëm ndaj pyrazinamidit (nuk njihet teratogjenicitet). Mund të përdoret gjatë ushqyerjes me gji. Përdorimi në sëmundje renale: eliminohet nga veshkat; doza 3 herë në javë dhe pas dializës. Përdorimi për sëmundje hepatike: Përdoreni me kujdes; pyrazinamide shkakton hepatotoksicitet në rreth 1% të pacientëve, që mund të jetë shumë i rëndë dhe

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Reaksione negative	përkeqëson progresin e trajtimit. Gout (hiperuricemia) dhe artralgi. Hepatotoksicitet. Erupsione në lekure. Fotosensibilitet. Shqetësime gastrointestinale.
Kundërrindikacione	Alergji ndaj pyrazinamide; podagër e rëndë.
Monitorimi	Monitoroni transaminazat dhe acidin urik.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Mund të merret me ose pa ushqim; ky bar mund të shkaktojë erupsione në lekure pas ekspozimit në diell; prandaj, kufizoni ekspozimin në diell. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Erupsione në lekure, kruajtje të forta ose urtikarie • Dhimbje ose ënjtje të artikulacioneve • Zverdhje të lëkurës ose syve ose urinë me ngjyrë të errët • Të përziera ose të vjella. • Lodhje të pazakontë ose mungesë oreksi.

Imipenem (Imp)/Cilastatin (Cln)

Klasa e Barit: beta-lactam – carbapenem

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Aktivitet in vitro – eksperiencë klinike mjaft të kufizuar. Meqenëse imipenem degradohet shumë shpejt nga dipeptidaza në tubulet renal proksimal, përdoret në kombinim me frenues të dipeptidazës, -cilastatin. (Në të kundërt, meropenem një bar ngjashëm me imipenem është i qëndrueshëm ndaj dipeptidazës renale dhe nuk është e nevojshme të shoqërohet me cilastatin). Cilastatina metabolizohet pjesërisht nga veshkat.
Doza	Të rriturit: 1000 mg IV çdo 12 orë. (Dozuar në komponentin imipenem). Duhet të jepet me clavulanate (e disponueshme si amoxicillin/clavulanate) 125 mg çdo 8–12 orë. Fëmijët: Preferohet Meropenem. Për dozën shih tabelën për Meropenem.
Mënyra e administrimit	IV ose IM (doza totale e rekomanduar IM është gjer 1.5 gram/ditë dhe prandaj nuk është shumë praktik për trajtimin e TB rezistent). Nuk absorbohet kur merret nga goja.
Preparati	Pluhur i liofilizuar në raport 1:1 me imipenem dhe cilastatin. E disponueshme në flakon 250 mg, 500 mg, 750 mg, ose 1 gram dhe që përmbajnë sasi të barabarta të dy barnave (p.sh. “një flakon “500 mg” përmban 500 mg imipenem dhe 500 mg cilastatin).
Ruajtja	Pluhuri duhet të ruhet në temperaturë dhome (15–25 °C); suspensioni nuk duhet të ruhet më shumë se 4 orë në temperaturë dhome ose jo më shumë se 24 orë në frigorifer.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Penetrim i mirë CSF, por fëmijët me meningjit që trajtohen me imipenem kanë pasur përqindje të lartë të konvulsioneve (preferohet meropenem për meningjit dhe për fëmijë).
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Pak informacion ka në lidhje me përdorimin në shtatzëni; nuk ka njohuri për sigurinë gjatë ushqyerjes me gji. Përdorimi në sëmundje renale: Përshtatni dozën bazuar sipas gravitetit të insuficiencës renale – për shembull, 750 mg çdo 12 orë për klerancën e kreatininës 20–40 ml/min, 500 mg çdo 12 për klerancën e kreatininës <20 ml/min. Përcaktoni dozën pas dializës. Përdorimi për sëmundje hepatike: janë vërejtur rritje të testeve të funksionit të heparit në 6% pacientëve, por nuk janë dokumentuar dëmtime të qarta.
Reaksione negative	Të zakonshme: Diarre, të përziera, ose të vjella. Më pak të zakonshme: Konvulsione (vëzhguar në infeksion të SNQ), palpitacione, kolerit pseudomembranoz
Kundërrindikacione	Intolerancë ndaj Carbapenem; meningjit (më mirë përdorni meropenem në vend të imipenem).
Monitorimi	Monitorimi Simptomave.
Udhëzime për pacientin	Sigurohuni që mjeku ta dijë nëse ju gjithashtu merrni ganciclovir ose keni alergji ndaj

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

dhe simptomat alarmuese	penicilinës ose cephalosporins. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Rrahje zemre të shpeshta ose të parregullta • Konvulsione • Diarre të fortë (të ujshme ose me gjak) • Erupsione në lëkurë, urtikarie, ose kruajtje • Ënjtje të fytyrës, fytyrës ose buzëve • Sibilanca ose vështirësi në frymëmarrje.
-------------------------	---

Meropenem (Mpm)

Klasa e Barit: beta-lactam – carbapenem

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Aktivitet in vitro – eksperiencia klinike mjaft e kufizuar. (meropenem është i qëndrueshëm ndaj dipeptidazës renale dhe nuk ka nevojë për cilastatin).
Doza	Të rriturit: Nuk absorbohet nga goja. Rastet studimore të kontrollit të bëra rishtazi përdorën 1000 mg IV çdo 8 orë. Duhet të jepet me clavulanate (e disponueshme si amoxicillin/clavulanate), 125 mg çdo 8–12 orë. Fëmijët: Nuk është e përcaktuar për TB, por për infeksione të tjera bakteriale tek fëmijët: 20 mg/kg/dozë dhe 40 mg/kg/dozë për meningjit ose disa infeksione veçanërisht të rënda. Jepet IV çdo 8 orë deri në 2 g për dozë. Insuficiencë renale /dializë: Kërkohet përshtatje – 750 mg çdo 12 orë për klerancë të kreatininës nga 20–40 ml/min; 500 mg çdo 12 orë për nivel kreatinine <20 ml/min.
Mënyra e administrimit	Vetëm IV; Nuk absorbohet nga goja.
Preparati	Pluhur kristalin. Produkti është i disponueshëm në flakon 500 mg, ose 1 g.
Ruajtja	Pluhuri duhet të ruhet në temperaturë dhome (15–25 °C); suspensioni nuk duhet të ruhet më shumë se 4 orë në temperaturë dhome ose jo më shumë se 24 orë në frigorifer.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Penetrim i mjaftueshëm në CSF.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gj: Pak informacion ka në lidhje me përdorimin në shtatzëni; nuk ka njohuri për sigurinë gjatë ushqyerjes me gj. Përdorimi në sëmundje renale: Kërkohet përshtatje e dozës (shih më sipër); përcaktoni dozën pas dializës. Përdorimi për sëmundje hepatike: Sëmundje të heparit nuk ndryshojnë farmakodinamikën e meropenem. Përshtatjet në dozë dhe interval bazohen nga graviteti i insuficiencës renale dhe pesha trupore – p.sh. 750 mg çdo 12 orë për klerancën e kreatininës nga 20–40 ml/min, 500 mg çdo 12 orë për klerancën e kreatininës <20 ml/min.
Reaksione negative	Diarre, të përziera ose të vjella. Konvulsione (vërejtur në infeksion të SNQ), por rrallë krahasuar me imipenem. Rrallë rritje të testeve hepatike, toksicitet hematologjik, hipersensitivitet
Kundërindikacione	Intolerancë ndaj Carbapenem.
Monitorimi	Monitorimi i simptomave.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Sigurohuni që mjeku juaj ta dijë nëse ju gjithashtu jeni duke marrë acid valproik ose nëse keni alergji nga penicilina ose cephalosporina. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Diarre të fortë (të ujshme ose me gjak) • Erupsione në lëkurë, urtikarie, ose kruajtje • Ënjtje të fytyrës, fytyrës ose buzëve • Sibilanca ose vështirësi në frymëmarrje.

Amikacin (Am)

Klasa e barit: Aminoglycoside

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Baktericid: Frenon sintezën e proteinës. Rezistenca e kryqëzuar me kanamycin konsiderohet e plotë dhe disa të dhëna sugjerojnë se mund të ndodh rezistencë e kryqëzuar me capreomycin. Kryesisht eliminohet i pandryshuar nga veshka nëpërmjet filtrimit glomerular.
Doza	Të rriturit: 15 mg/kg/ditë në një dozë të vetme ditore, 5–7 ditë në javë (doza maksimale është përgjithësisht 1 gram). 15 mg/kg/dozë, 3 herë në javë mund të përdoret pasi të dokumentohet konvertimi i kulturës pas periudhës fillestare të administrimit çdo ditë. Në persona >59 vjeç: 10 mg/kg/dozë (maksimumi 750 mg) 5–7 herë në javë ose 2–3 herë në javë pas periudhës fillestare. Ose, 15 mg/kg/dozë 3 herë në javë. Fëmijët: 15–30 mg/kg/ditë (maksimumi 1 gram) 5–7 ditë në javë. 15–30 mg/kg/ditë (maksimumi 1 gram) 3 ditë në javë pas periudhës fillestare të aplikimit çdo ditë.
Preparati dhe administrimi	Jepet intravenoze (IV) ose intramuskulare (IM). Nuk absorbohet kur merret nga goja. Solucioni IV, në të paktën 100 ml lëng për të rriturit ose 5 mg/ml për fëmijët. Absorbimi IM mund të vonohet nëse e njëjta zonë përdoret vazhdimisht. Për administrimin IV, injektojeni gjatë 30–60 minutave për të rriturit; 1–2 orë për fëmijët; absorbimi IM kompletë brenda 4 orëve.
Ruajtja	Solucioni është i qëndrueshëm në temperaturë dhome (15–25 °C); solucioni i holluar është i qëndrueshëm në temperaturë dhome për të paktën 3 javë ose në frigorifer të paktën për 60 ditë.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Penetrimi varion; duket se penetron më mirë meningjet e inflamuar.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Përgjithësisht shmangët gjatë shtatzënisë për shkak të shurdhimit kongjenital, të vërejtur dhe me streptomycin e kanamycin. Mund të përdoret gjatë ushqyerjes me gji. Përdorimi në sëmundje renale: Përdorimi me kujdes. Përqendrimet duhet të monitorohen për pacientë me dëmtime të funksionit renal. Përshtatja e intervalit rekomandohet në rast dëmtimi renal ose dializë. 12–15 mg/kg/dozë pas dializës 2–3 herë në javë (jo çdo ditë). Bari eliminohet në sasi të ndryshme nga hemodializa. Përdorimi për sëmundje hepatike: Përqendrimi i barit nuk ndikohet nga sëmundje hepatike (përveç shpërndarjes në volum më të madh në pacientët me cirrozë alkoolike me ascit). Supozohet të jetë i sigurt për sëmundje të rënda të heparit; megjithatë, përdorimi me kujdes në pacientë me sëmundje të rënda të heparit sepse sëmundja mund të avancojë shpejt drejt sindromës hepatorenale.
Reaksione negative	Të zakonshme: Dhimbje lokale nga injeksioni intramuskular. Proteinuria. Rastësore: Nefrotoksicitet, ototoksicitet (humbje dëgjimi), toksicitet vestibular (vertigo, ataksi, zhurmë në veshë). Efektet anësore rriten me rritjen e moshës dhe përdorimin e zgjatur. Anomali të elektroliteve, përfshi hipokalemia, hipokalcemia, dhe hipomagnezemia. Të ralla: Neuropati, Erupsione në lëkurë.
Kundërrindikacione	Shtatzënia — kundërrindikacione relative (shurdhim i lindur). Hipersensibilitet ndaj aminoglykozideve. Kujdes në dëmtimet renale, hepatike, vestibulare ose auditive.
Ndërveprimet e barit	Bashkadministrimi i diuretikëve që frenojnë reabsorbimin në ansën Henle (furosemide) dhe aminoglykozideve shton rrezikun për ototoksicitet.
Monitorimi	Monitoroni funksionin renal duke analizuar kreatininën të paktën çdo muaj (më shpesh nëse ka dëmtim renal or hepatik); vlerësimi i klerancën se kreatininës nëse ka apo dyshohet për çrregullime renale gjatë kontrollit të fillimit; kryeni testin e audiologjisë në fillim dhe çdo muaj; ndiqni çdo muaj elektrolitet, magnezin dhe kalciumin. Pyeteni pacientin rregullisht për ankesa vestibulare dhe bëni teste vestibular të perseritura. Përcaktoni koncentrimin e pikut dhe minimal në fillim të mjekimit, nëse ka ndonjë pikëpyetje rreth funksionit renal. Disa ekspertë monitorojnë në mënyrë rutinore përqendrimet e aminoglykozidit, pavarësisht funksionit renal. Monitorim serial i

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	përqendrimeve për pacientë me funksion renal të dëmtuar. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Probleme me dëgjimin, marramendje ose humbje të ekuilibrit • Erupsione në lëkurë ose ënjtje të fytyrës • Vështirësi në frymëmarrje • Paksim i sasisë së urinimit • Ënjtje, dhimbje ose Erupsione në lëkurë tek vendi i injeksioneve • Dridhje muskujsh ose dobësi.
--	---

Kanamycin (Km)

Klasa e Barit: Aminoglycoside

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Baktericid: ka aktivitet të fortë anti-TB. Rezistencë e kryqëzuar me amikacin dhe disa të dhëna sugjerojnë rezistencë e kryqëzuar me capreomycin; frenon sintezën e proteinës.
Doza	*Të rriturit: 15 mg/kg/ditë në një dozë të vetme ditore, 5–7 ditë në javë (doza maksimale është 1 gram, por një person trupmadh mund të marrë më shumë, dhe duhet t'u monitorohet përqendrimi). >59 vjeç: 10 mg/kg/dozë (maksimumi 750 mg) 5–7 herë në javë ose 2–3 herë në javë pas periudhës fillestare. Ose, 15 mg/kg/dozë, 3 herë në javë. Fëmijët: 15–30 mg/kg/ditë (max 1 gram) 5–7 ditë në javë. Insuficiencë renale/ dializa: 12–15 mg/kg/dozë, 3 herë në javë. Individët veçanërisht obezë duhet të marrin një dozë të përshtatur për shkak të rënies së shpërndarjes së lëngjeve ekstracelulare në indet dhjamore. Dozimi bazuar në peshën aktuale do të rezultojë në përqendrime supratherapeutike.
Mënyra e administrimit	IV ose IM; nuk absorbohet nga goja.
Preparati	250 mg/ml në flakon 500 mg ose 1 gram; 1 gram në flakon 3 ml; ose 75 mg/flakon për fëmijët. Mund të përzihet me D5W ose solucion normal NaCl për IV. Doza adulte IV duhet të tregojë në të paktën 100 ml solucion dhe dozat IV pediatrike duhet të tregojë në përqendrim të paktën 5 mg/ml. Në aplikimin intravenoz, injektojeni 60 minuta për të rritur ; 1–2 orë për fëmijë.
Ruajtja	Produkti që furnizohet nga GDF nuk ka nevojë të ruhet në frigorifer
Absorbimi nga goja	Nuk absorbohet nga goja; në rrugë intramuskulare absorbohet 40–80% e dozës.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Penetrim minimal dhe i ndryshueshëm në CSF– pak më mirë me meningje të inflamuar.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Përgjithësisht shmanget gjatë shtatzënisë për shkak të shurdhimit të lindur i vërejtur si me streptomycin dhe kanamycin. Mund të përdoret gjatë ushqyerjes me gji. Përdorimi në sëmundje renale: Përdoreni me kujdes. Përqendrimet duhet të monitorohen për pacientë me dëmtime të funksionit renal. Përshtatja e intervalit rekomandohet për dëmtim renal ose dializë Për dozimin shih seksionin e mësipërm në sëmundjet renale ose dializë. Bari eliminohet në sasi të ndryshme nga hemodializa. Përdorimi për sëmundje hepatike: Përqendrimi i barit nuk preket nga sëmundje hepatike (përveç volumit me të madh të shpërndarjes në pacientët me ciroze alkoolike me ascit). Supozohet të jetë i sigurt për sëmundje të rënda të heparit; megjithatë, përdoreni me kujdes në pacientë me sëmundje të rënda të heparit sepse sëmundja mund të avancojë shpejt drejt sindromës hepatorenale. Përdorimi i diuretikëve: Bashkadministrimi i diuretikëve që frenojnë reabsorbimin në ansën Henle dhe antibiotikëve aminoglycoside mbart rrezik të rritur për ototoksicitet
Reaksione negative	Nefrotoksicitet: Duket se është më shumë nefrotoksik se sa streptomycina. Ototoksiciteti (humbje dëgjimi) dhe toksiciteti vestibular rriten me rritjen e moshës

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

	dhe përdorim të zgjatur; duket se ndodh pak më shpesh me kanamycin se sa me streptomycin dhe pothuaj me të njëjtën frekuencë si dhe amikacin. Kanamycin duket se ka pak më pak toksicitet vestibular.
Kundërrindikacione	Shtatzëni (është vërejtur shurdhim i lindur nga përdorimi streptomycin dhe kanamycin në shtatzëni); hipersensibiliteti ndaj aminoglykozideve; përdoreni me kujdes në dëmtime renale, vestibulare ose dëgjimi; në pacientet me obstruksion të zorrëve.
Monitorimi	Monitoroni funksionin renal duke analizuar kreatininën të paktën një herë në muaj (më shpesh nëse ekziston dëmtim renal ose hepatic); dokumentoni klerancën e kreatininës nëse ekziston dëmtim ose dyshim në fillim; kryeni testin e audiometrisë në fillim dhe çdo muaj. Pyetni pacientin rregullisht për ankesa vestibulare dhe kryejini kontrole periodike vestibulare.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Probleme me dëgjimin, marramendje ose humbje të ekuilibrit • Erupsione në lëkurë ose ënjtje të fytyrës • Vështirësi në frymëmarrje • Paksim sasisë së urinimit • Ënjtje, dhimbje ose erupsione në lëkurë tek vendi i injeksionit • Dridhje muskujsh ose dobësi.

Streptomycin (S)

Klasa e barit: Aminoglycoside

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Baktericid: frenon sintezën e proteinës; pa ndonjë rezistencë e kryqëzuar të rëndësishme me aminoglykozide të tjerë.
Doza	Të rriturit: 15 mg/kg/ditë në një dozë të vetme ditore, 5–7 ditë në javë (doza maksimale përgjithësisht është 1 g) >59 vjeç: 10 mg/kg/dozë (max 750 mg) 5–7 herë në javë ose 2–3 herë në javë pas periudhës fillestare. Ose, 15 mg/kg/dozë, 3 herë në javë. Fëmijët: 20–40 mg/kg/ditë (max 1 gram), 5–7 ditë në javë. Insuficiencë renale /dializa: 12–15 mg/kg/dozë, 2–3 herë në javë (jo çdo ditë).
Mënyra e administrimit	IV ose IM (është përdorur intratekal dhe intraperitoneal). Nuk përthithet nga goja.
Preparati	Flakon 1 gram për injeksion.
Ruajtja	Ruhet në frigorifer
Absorbimi nga goja	Nuk ka absorbim sinjifikant kur merret nga goja. Absorbimi intramuskular mund të vonohet nëse injektohet vazhdimisht në të njëjtin vend.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Penetrim i ndryshueshëm; duket se penetron më mirë në meningjet e inflamuar.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Shmangeni gjatë shtatzënisë për shkak të rasteve të dokumentuara të shurdhimit të lindur. Mund të përdoret gjatë ushqyerjes me gji. Përdorimi në sëmundje renale: Përdoreni me kujdes. Përqendrimet duhet të monitorohen për pacientët me dëmtime të funksionit renal. Përshtatja e intervalit rekomandohet për dëmtim renal ose dializë. Bari eliminohet në sasi të ndryshme nga hemodializa. Përdorimi për sëmundje hepatike: Përqendrimi i barit nuk preket nga sëmundje hepatike (përveç volumit me të madh të shpërndarjes në pacientët me cirrozë alkoolike me ascit). Supozohet të jetë i sigurt për sëmundje të rënda të heparit; megjithatë, përdoreni me kujdes për pacientë me sëmundje të rënda të heparit, sepse sëmundja mund të avancojë shpejt drejt sindromës hepatorenale. Përdorimi diuretik: Bashkadministrimi i diuretikëve që frenojnë reabsorbimin në ansën Henle dhe antibiotikëve aminoglycoside mbart rrezik të rritur për ototoksicitet.

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Reaksione negative	Nefrotoksicitet: Më pak nefrotoksik se amikacin. Ototoksicitet (humbja e dëgjimit) rritet me rritjen e moshës dhe përdorimin e zgjatur; Toksicitet vestibular Dhimbje lokale nga injeksionet IM. Anormali elektrolitesh, përfshi hipokalemia, hipokalcemia, dhe hipomagnesemia.
Kundërrindikacione	Shtatzëni (është vërejtur shurdhim i lindur nga përdorimi i streptomycin dhe kanamycin në shtatzëni); hipersensibilitet ndaj aminoglykozideve; përdoreni me kujdes në dëmtime renale, vestibulare ose dëgjimi.
Monitorimi	Monitoroni funksionin renal duke analizuar kreatininën të paktën një herë në muaj (më shpesh nëse ekziston dëmtim renal ose hepatic); percaktoni klerancën e kreatininës nëse ekziston dëmtim ose dyshim në fillim; kryeni testin e audiologjisë në fillim dhe çdo muaj. Pyetni pacientin rregullisht për ankesa vestibulare dhe kryejini kontroll periodike vestibulare. Matni koncentrimin e pikut dhe minimal në fillim të mjekimit nëse ka ndonjë pikëpyetje rreth funksionit renal. Disa ekspertë monitorojnë në mënyrë rutinore përqendrimet e aminoglykosidit, pavarësisht funksionit renal. Monitoroni në mënyrë të përsëritur përqendrimet për pacientë me funksion renal të dëmtuar.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Probleme me dëgjimin, marramendje ose humbje e ekuilibrit • Erupsione në lëkurë ose ënjtje të fytyrës • Vështirësi në frymëmarrje • Pakësim i sasisë së urinimit • Diarre (të ujshme ose me gjak) • Ënjtje, dhimbje ose erupsione në lëkurë tek vendi i injeksionit • Dridhje muskujsh ose dobësi.

Ethionamide (Eto)/Prothionamide (Pto)

Klasa e Barit: Carbothionamides group, derivat i acidit izonikotinic

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Baktericid i dobët: bllokoi sintezën e acidit mykolitik.
Doza	Të rriturit: 15–20 mg/kg/ditë shpesh i ndarë (doza max 1 gram në ditë); zakonisht 500–750 mg në ditë në 2 doza të ndara ose një dozë e vetme ditore. Fëmijët: 15–20 mg/kg/ditë zakonisht i ndarë në 2–3 doza (doza max 1 gram në ditë). Ndonjëherë një dozë e vetme ditore mund të merret para gjumit ose me vaktin kryesor. Shumë individë kanë nevojë për rritje graduale të dozës dhe trajtim për çrregullime gastrointestinale. Pyridoxine (vitaminë B6): Megjithatë ka fare pak të dhëna mbështetëse, shumica e ekspertëve të MDR-TB rekomandojnë që të gjithë pacientët të marrin vitaminë B6 ndërsa marrin ethionamide. Doza e sugjeruar për të rritur është 100 mg dhe fëmijët duhet të marrin dozë proporcionale me peshën e tyre (1–2 mg/kg/ditë, me një interval 10–50 mg/ditë). Insuficiencë renale/dializa: Pa ndryshime.
Mënyra e administrimit	Nga goja; nuk është i disponueshëm si parenteral
Preparati	Tableta të veshura 250 mg.
Ruajtja	Ruhet në temperaturë dhome (15–25 °C).
Absorbimi nga goja	Absorbim variabël, ndoshta për shkak të shqetësimeve gastrointestinale të lidhura me mjekimin.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Përqendrimet arrijnë ato në serum; një studim pediatrik për të vlerësuar përqendrimin e barit në CSF sugjeron se ethionamide duhet të dozohet në kufirin e sipërm të intervalit terapeutik për pacientë me meningjit.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Përgjithësisht shmangët në shtatzëni

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

	për shkak të raportimeve për teratogjenicitet; ka pak të dhëna për përdorimin gjatë ushqyerjes me gji – vlerësohet se 20% e dozës terapeutike infantile i transferohet fëmijës në qumështin e nënës (jepuni foshnjave doza të vitaminës B6 nëse ushqehen me gji). Përdorimi në sëmundje renale: Nuk kërkohen masa paraprake për dëmtime renale. Përdorimi në sëmundje hepatike: Mund të shkaktojë hepatotoksicitet të ngjashëm me atë të isoniazidit – përdoreni me kujdes për sëmundje të heparit.
Reaksione negative	Shqetësime gastrointestinale dhe anoreksi: ndonjëherë të patolerueshme (simptomat zbuten kur merret me ushqim ose kur merret para gjumit). Shpesh është i dobishëm mjekimi paraprak me një antiemetik si ondansetron. Dozë e vogël Ativan 0.5 mg gjithashtu ka rezultuar e dobishme. Shije metalike. Hepatotoksicitet. Efektet endokrine: Gjineakomastia, rënie flokësh, akne, impotencë, çrregullime menstruale dhe hipotiroidizëm reversibël – trajtojeni me zëvendësues hormonesh tiroidale. Neurotoksicitet (pacientët që marrin ethionamide duhet të marrin dozë të lartë të vitaminës B6). Efektet anësore mund të ekzagjerohen në pacientët që marrin gjithashtu cycloserine.
Kundërrindikacione	Sensibilitet ndaj ethionamide.
Monitorimi	Monitorim të hormonit stimulues të tiroides (TSH) për evidentimin e hipotiroidizmit që kërkon zëvendësim hormonal; kërkohet monitorimi terapeutik i barit nëse dyshohet për keq-absorbim. Monitoroni testet e funksionit të heparit
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Merreni këtë medikament gjatë ushqimit. Ju gjithashtu duhet të merrni suplemente të vitaminës B6 me dozë të lartë ndërsa merrni këtë bar. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Problem me sytë: dhimbje sysh, shikim të turbullt, daltonizëm ose vështirësi në shikim. • Mpirje, dhimbje ose ndjesi shpimi në duar ose këmbë • Ekimoza ose hemorragji • Ndryshime personaliteti si depresion, paqartësi ose agresivitet • Ikter të lëkurës ose syve • Urinë me ngjyrë të errët • Të përziera ose të vjella • Vertigo • Gjinekomasti (ne burra).

Acidi para-aminosalicylic (PAS)

Klasa e Barit: acid salicilik – anti-folate

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Bakteriostatik.
Doza	Të rriturit: 8–12 g në ditë e ndarë 2–3 herë në ditë Fëmijët: 200–300 mg/kg/ditë e ndarë 2–4 herë në ditë Insuficiencë renale/dializa: Pa ndryshime
Mënyra e administrimit	Per os; duhet të merret në sasi të vogla ose të përzihet në kos ose ushqime të ngjashme.
Preparati	4 g në paketë
Ruajtja	Paketat duhet të ruhen në frigorifer ose ngrirje
Absorbimi nga goja	Absorbim jo i plotë – ndonjëherë kërkohet rritja e dozës për të arritur përqendrime terapeutike.
Penetrimi në CSF	Penetron dobët në meningje (diçka më mirë në inflamacionin)

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

(likidin cerebrospinal)	
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Nuk është studiuar, por nuk ka dijeni për ndonjë teratogjenicitet. Ka pak të dhëna për përdorimin gjatë ushqyerjes me gji. Përdorimi në sëmundje renale: Metaboliti pasiv eliminohet nga veshkat. Shënimi në paketim thotë të shmangët në rastet e insuficiencës të rëndë renale. Autoritete të tjerë besojnë që mund të përdoret me kujdes (toksiciteti i metabolitit nuk njihet) Përdorimi në sëmundje hepatike: Përdoreni me kujdes; 0.5% incidencë për hepatotoksicitet
Reaksione negative	Shqetësime gastrointestinale Rrallëherë hepatotoksicitet dhe koagulopati Hipotiroidizëm reversibël (risk i shtuar me përdorim të njëkohshëm me ethionamide); trajtoni me zëvendësues hormoni tiroidal.
Kundërindikacione	Shtatzëni (relative).
Monitorimi	Monitoroni TSH, elektrolitet, analizat e gjakut komplet dhe analizat e funksionit të heparit.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Sasi të vogla granulash mbi prevele molle ose kos ose përzihi në lëngje me aciditet (domate, rrushi, qitro, boronice, molle ose portokalli). Mos i kafshoni granulatat. Merrni me ushqim nëse dëshironi. Mos e përdorni paketën nëse është e fryrë (e gufuar) ose nëse granulatat kanë ndryshuar ngjyrë. Crregullimet gastrointestinale dhe diarreja zakonisht përmirësohen me kalimin e kohës. Mbështjellëset e granulave mund të shfaqen në feçe, gjë që është normale. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Erupsione në lëkurë, kruajtje të forta ose urtikarie • Dhimbje të forta barku, të përziara ose të vjella • Lodhje e pazakontë ose mungesë oreksi • Feçe të errëta ose gjakderdhje.

Isoniazid (Inh)

Klasa e Barit: Hidrazid i acidit isonikotinik

Aktiviteti anti-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Baktericid: Veçanërisht për mikrobet në fazë proliferimi të shpejtë. Ndikon sintezën e acidit mykolitik (murin qelizor). Përfshirja e isoniazidit në skemën e pacientëve me shtame W MDR-TB është lidhur me rezultate më të mira.
Doza	Të rriturit: 4–6 mg/kg/ditë (nga goja ose IV); doza e zakonshme për të rritur 300 mg çdo ditë; dozë e lartë e isoniazidit (600 deri 1500 mg ditë) përdoret për pacientë me nivel të ulët rezistence ndaj isoniazidit ose në rezistencë të isoniazidit, por që nuk është për shkak të mutacionit të gjenit Kat G. Fëmijët: 10–15 mg/kg/ditë deri në 300 mg (nga goja ose IV); – Pacienti <30 kg: 7 deri 15 mg/kg një herë në ditë – Pacienti ≥30 kg: 4 deri 6 mg/kg një herë në ditë – Doza maksimale: 300 mg ditë Insuficiencë renale/dializa: 300 mg një herë në ditë ose 900 mg tre herë në javë. Pyridoxine (vitaminë B6) duhet të përdoret kur administrohet dozë e lartë isoniazid dhe në pacientë me diabet, uremi, infeksion HIV, konvulsione, abuzim alkooli, kequshqyerje ose neuropati periferike. Gjithashtu, gratë shtatzëna ose pas lindjes dhe veçanërisht foshnjat e ushqyera me gji duhet të marrin vitaminë B6 ndërkohë që marrin isoniazid. (Dozë normale e pyridoxine kur përdoret si profilaksi për parandalimin e neuropatisë në pacientë që marrin isoniazid është 10–25 mg/ditë.)
Mënyra e administrimit	Nga goja, IV ose IM.
Preparati	Tableta që mund të ndahen ose jo 50 mg, 100 mg ose 300 mg; 50 mg/5 ml oral

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

	suspension në sorbitol; solucioni për injeksion është 100 mg/ml. Kur jepet si IV, holloni në 25 ml solucion normal NaCl dhe injektojeni si dozë të ngadaltë për 5 minuta. Meqë nuk ka informacion për kompaktibilitet, mos e injektoni "piggyback" me barna të tjerë përmes linjës së përbashkët IV.
Ruajtja	Suspensiononi duhet të ruhet në temperaturë dhome (15-25 °C).
Absorbimi nga goja	Absorbohet mirë kur merret nga goja ose intramuskulare; absorbohet më mirë në stomak bosh; deri në 50% reduktim në përqendrimin e pikut kur merret me vakt të yndyrshëm.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Përqendrimi është ekuivalent me atë plazmës në meningje të inflamuar. 20% përqendrim në plazmë në meningje jo të inflamuar.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gj: i sigurt gjatë shtatzënisë; i sigurt gjatë ushqyerjes me gj (si foshnja ashtu edhe nëna duhet të marrin shtesë pyridoxine). Deri në 20% e dozës teraupetike për foshnjat do të kalojë te foshnja përmes qumështit të gjirit. Përdorimi në sëmundje renale: Pa përshtatje doze në insuficiencë renale, por duhet të përdoren suplemente pyridoxine. Përdorimi në sëmundje hepatike: Mund të përkeqësojë insuficiencën hepatike. Përdoreni me kujdes. Ndërveprimi i barnave: Isoniazid është një frenues CYP3A4. Isoniazid mund të rrisë përqendrimet e disa substrate të enzimës cytochrome P450, përfshi phenytoin dhe carbamazepine.
Reaksione negative	Hepatit (i kondicionuar me moshën). Neuropati periferike. Hipersensibilitet. Reaksione të tjera, përfshi neuritit optik, artralgi, ndryshime të SNQ, lupus i induktuar me medikamentoz, diarre dhe tenezma me feçe të lëngshme.
Ndërveprimet e barit	Monitorim të përqendrimeve të phenytoin ose carbamazepine në pacientët që marrin këto barna (INH rrit përqendrimet e phenytoin dhe ka rrezik për hepatotoksicitet me karbamazepinën), sidomos kur pacienti i nënshtrohet monoterapisë me isoniazid. Rifampicina ka tendencë të ulë përqendrimin e këtyre barnave dhe të balancojë efektin e isoniazidit.
Kundërrindikacione	Pacientët me nivel të lartë rezistence ndaj isoniazidit që kanë dështuar në një skemë me përbërje isoniazid nuk duhet të marrin isoniazid. Anamneze për reaksion alergjik nga isoniazid.
Monitorimi	Monitorimi klinik i të gjithë pacientëve që marrin isoniazid është thelbësor. Monitorimi laboratorik rutinor nuk rekomandohet për pacientët që marrin monoterapi me isoniazid për infeksion latent të TB. Për pacientët që marrin kombinim barnash për TB ose barna të tjera hepatotoksike, ose që janë me sëmundje të heparit (përfshirë hepatitin viral), rekomandohet testimi i funksionit të heparit në fillim të mjekimit. Ndjekja e kontroleve të funksionit të heparit përcaktohet nga gjendja fillestare dhe simptomat e hepatotoksicitetit
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Humbje oreksi për disa ditë që nuk largohet • Lodhje, dobësi • Dhimbje e moderuar e stomakut, të përzjera ose të vjella • Mpirje, dhimbje ose ndjesi shpimi në gishtat e dorës ose të këmbës • Shikimi turbullt, dhimbje sysh • Lëkurë ose sy ikterik ose urinë më ngjyrë të errët

Rifampin (R)

Klasa e barit: rifamycin

Aktiviteti ant-TB, mekanizmi i veprimit dhe metabolizmi	Baktericid: frenon sintezën e proteinës; rezistencë e kryqëzuar të rëndësishme me rifamycina të tjera.
Doza	Të rriturit: 10 mg/kg/dozë deri në 600 mg (nga goja ose IV). Fëmijët: 10-20 mg/kg/dozë deri në 600 mg (nga goja ose IV). Insuficiencë renale /dializa: Nuk kërkohet përshtatje. Medikamente konkomitante: Mund të kërkohet përshtatja e dozës për medikamentet konkomitante, përfshirë warfarinen. Pas ndërprerjes së rifampicin, dozimi i warfarin mund të kërkojë ulje të dozës për të parandaluar toksicitetin. Trajtimi shoqëruar me shumicën e barnave antiretroviral nuk rekomandohet, sepse përqendrimet e antiretroviraleve reduktohen shumë. Përqendrimet plazmatike të Rifampicines nuk cenohen nga shumica e barnave të tjerë.
Mënyra e administrimit	Nga goja ose IV.
Preparati	Kapsula 150 dhe 300 mg; pluhur i liofilizuar për injeksion: 600 mg/flakon; përmbajtja e kapsulës mund të përzihet me lëngje ose substanca gjysmë-të buta. Solucionet për t'u marrë nga goja të përgatitura extempora nuk kanë homogjenitet dhe afat ruajtjes të provuar. Administrimi i menjëhershëm i dozës pas përzierjes së përmbajtjes së kapsulës në një substancë është ideal.
Ruajtja	Kapsulat dhe pluhuri duhet të ruhen në temperaturë dhome (15-25 °C); pluhuri i tretur në solucion NaCl është qëndrueshëm për 24 orë; pluhuri i tretur në solucion dextrose është i qëndrueshëm për 4 orë
Absorbimi nga goja	Zakonisht absorbimi është i shpejtë por mund të vonohet ose ulet nga vakte me yndyrë të lartë.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Penetrimi i Rifampicines në CSF është variabel dhe zakonisht arrin 10-20% të përqendrimit në serum (mund të jetë më i mirë në rastet e meningjeve të inflamuar), por sidoqoftë rifampicina ende mund të jetë kontribut i rëndësishëm në skemën e trajtimit. Disa autorë rekomandojnë doza të rritura të rifampicines në pacientë me meningjit TB.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: Rekomandohet për përdorim gjatë shtatzënisë; mund të përdoret gjatë ushqyerjes me gji. Përdorimi në sëmundje renale: Mund të përdoret pa përshtatje doze. Përdorimi në sëmundje hepatike: Përdoreni me kujdes sepse mund të shoqërohet me hepatotoksicitet.
Reaksione negative	Ka shumë ndërveprime medikamentoze Ngjyrim portokall i lëngjeve trupore Erupsione në lëkurë dhe prurit Crregullime gastrointestinale, sindromë e ngjashme me gripin (zakonisht vetëm në administrimin intermitent). Hepatotoksicitet. Anomali hematologjike (trombocitopenia, anemi hemolitike).
Kundërindikacione	Alergji nga rifamycina; për shkak të ndërveprimeve, mund të kundërindikohet në përdorimin e njëkohshëm me disa barna.
Monitorimi	Monitorimi i funksionit të heparit (nëse jepet me medikamente të tjera hepatotoksike ose nëse ka simptoma të hepatotoksicitetit); monitoroni përqendrimet e medikamenteve që ndërveprojnë.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Më mirë të merret esëll; nëse irriton stomakun, përpikuni ta merrni me një sasi të vogël të ushqimi. Është normale, ndërsa merret ky bar, që urina, lotët dhe sekrecione të tjera të kthehen në ngjyrë portokalli. Lentet e kontaktit mund të ngjyrosen. Sigurohuni që të informoni mjekun tuaj për të gjithë barnat që merrni, sepse shumë barna mund të interferojnë me rifampicinën. Shmangni përdorimin e kontraktivëve oralë me bazë hormonale, sepse rifampina mund të ulë efektivitetin e tyre. Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

	ndonjë nga këto: • Lohje e pazakontë ose humbje oreksi • Shqetësime të forta abdominale • Ethe ose të dridhura
--	---

Amoxicillin/Clavulanate (Amx/Clv)

Klasa e Barit: Penicillin/ Frenues i beta-lactam

Aktiviteti ant-TB, mekanizmi i veprimit, dhe metabolizmi	Raporte konfliktuale dhe të kufizuara, por mundësi për aktivitetet të hershëm baktericid. Clavulanate është frenues beta-lactam. Komponenti amoxicillin eliminohet nga veshkat dhe clavulanate nga hepari.
Doza	Shprehet në komponentin amoxicillin Të rriturit (dhe fëmija >30 kg): 80 mg/kg/ditë në 2 doza të ndara Fëmija nën 30 kg: 80 mg/kg/ditë në 2 doza të ndara Doza maksimale: 3000 mg ditë
Preparati dhe administrimi	Medikament që merret nga goja me përgatitje të ndryshme: • 875 mg amoxicillin/125 mg acid clavulanic tablet (raporti 7:1) • 400 mg amoxicillin/57 mg acid clavulanic /5 ml, pluhur për preparat nga goja (raporti 7:1) • 500 mg amoxicillin/62.5 mg acid clavulanic tablet (raporti 8:1) • 500 mg amoxicillin/62.5 mg acid clavulanic /5 ml, pluhur për preparat nga goja (raporti 8:1).
Ruajtja	Tabletat janë të qëndrueshme në temperaturë dhome (15-25 ° C); suspensioni përgatitur duhet të ruhet në frigorifer dhe skadon pas 7 ditësh.
Absorbimi nga goja	Absorbim i mirë nga goja, tolerohet shumë mirë dhe mirë-absorbohet kur merret në fillim të një vakti standard.
Penetrimi në CSF (likidin cerebrospinal)	Afërsisht 5% e përqendrimit të plazmës arrin CSF.
Rrethana të veçanta	Përdorimi gjatë shtatzënisë / ushqyerjes me gji: probabilitet i sigurt në shtatzëni (nuk njihet ndonjë rrezik); mund të përdoret gjatë ushqyerjes me gji. Përdorimi në sëmundje renale: Amoxicillina eliminohet nëpërmjet veshkave dhe doza duhet të përshtatet në rastin e insuficiencës renale. Për klerancën e kreatinës 10–30 ml/min amoxicillina dozohet 1000 mg dy herë në ditë; për klerancë kreatinine <10 ml/min amoxicillina dozohet 1000 mg një herë në ditë. Eleminohet nga dializa, prandaj duhet të dozohet pas dializës – një dozë e vetme në 24 orë dhe pas çdo sesiioni dialize. Përdorimi në sëmundje hepatike: Clavulanate largohet nga hepari, prandaj duhet të bëhet kujdes kur përdoret në pacientë me insuficiencë hepatike.
Reaksione negative	Të zakonshme: Diarrea dhe diskomforti abdominal janë më të zakonshmet. Të përziera dhe të vjella. Të pazakonshme: hipersensibilitet dhe erupsione në lëkurë. Efekte anësore të rralla janë raportuar në organet e sistemeve të tjera.
Kundërrindikacione	Alergji nga penicilina; përdoreni me kujdes në rastin e alergjisë ndaj cephalosporinës.
Monitorimi	Nuk kërkohet monitorim specifik.
Udhëzime për pacientin dhe simptomat alarmuese	Merreni në fillim të ngrenjes Udhëzoni pacientët që menjëherë të informojnë personelin shëndetësor nëse ndodh ndonjë nga këto: • Erupsione në lëkurë ose ënjtje • Vështirësi në frymëmarrje • Diarre të rëndë.

Shtojca 3. Përmbledhje e njohurive te rezistencës së kryqëzuar ndërmjet barnave anti-TB (10)

Rifamycinat	Të gjitha rifamicinat (rifampicina dhe rifabutina) kanë nivele të larta të rezistencës së kryqëzuar.
Isoniazid	Ekziston rezistencë e lartë e kryqëzuar ndërmjet isoniazidit dhe ethionamidit nëse është i pranishëm mutacioni inhA.
Aminoglikoside dhe polipeptide	Amikacin dhe kanamycin kanë rezistencë (shumë) të lartë të kryqëzuar. Amikacin/kanamycin dhe capreomycin mund të kenë rezistencë të kryqëzuar, e cila është e lidhur me mutacionin rrs (implikimet klinike nuk janë të qarta). Streptomicina ka rezistencë të ulët të kryqëzuar me amikacin/kanamycin dhe capreomycin.
Fluorokinolone	Besohet që fluorokinolonët kanë rezistencë të kryqëzuar të ndryshme midis tyre, me të dhëna <i>in vitro</i> që sugjerojnë se fluorokinolonet e gjeneratës më të vonë (levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin) mbeten të efektshme kur fluorokinolonet e gjeneratave të mëparshme (ofloxacin) shfaqin rezistencë. Nuk dihet nëse të dhënat <i>in vitro</i> janë të njëjta në klinike. Kur levofloxacin (fluorokinolon i gjeneratës së tretë) shfaq rezistencë, nuk dihet nëse quinolonet e gjeneratës së katërt (moxifloxacin dhe gatifloxacin) mbeten të efektshme, kështu, përdorimi i tyre në raste të tilla nuk është i standardizuar. Nuk dihet nëse rezistenca e kryqëzuar është e plotë midis fluorokinoloneve të gjeneratës së katërt (dmth. midis moxifloxacin dhe gatifloxacin), por përgjithësisht konsiderohet e plotë sipas studimeve <i>in vitro</i> . Laboratorët duhet të testojnë shtamet e izoluar për rezistencë ndaj secilit fluorokinolon të përdorur në programin TB.
Thiamide	Prothionamide dhe ethionamide kanë 100% rezistencë të kryqëzuar

Shtojca 4 Përshtatja e barnave anti-TB në insuficiencën renale (10)

Bari	Doza dhe frekuenca e rekomanduar dhe për pacientë me nivel kreatinine <30 ml/min ose për pacientët që kryejnë hemodializë (vetëm nëse nuk është përcaktuar dozë tjetër pas dializës)
Isoniazid	Nuk ka nevojë për përshtatje
Rifampicin	Nuk ka nevojë për përshtatje
Pyrazinamide	25–35 mg/kg për dozë tre herë në javë (jo çdo ditë)
Ethambutol	15–25 mg/kg për dozë tre herë në javë (jo çdo ditë)
Rifabutin	Mund të përdoret një dozë normale, nëse është e mundur monitorimi i përqendrimit të barit për të shmangur toksicitetin.
Rifapentine	Nuk ka nevojë për përshtatje
Streptomycin	12–15 mg/kg për dozë dy ose tre herë në javë (jo çdo ditë)
Capreomycin	12–15 mg/kg për dozë dy ose tre herë në javë (jo çdo ditë)
Kanamycin	12–15 mg/kg për dozë dy ose tre herë në javë (jo çdo ditë)
Amikacin	12–15 mg/kg për dozë dy ose tre herë në javë (jo çdo ditë)
Ofloxacin	600–800 mg për dozë tre herë në javë (jo çdo ditë)
Levofloxacin	750–1000 mg për dozë tre herë në javë (jo çdo ditë)
Moxifloxacin	Nuk ka nevojë për përshtatje
Gatifloxacin	400 mg tre herë në javë
Cycloserine	250 mg një herë në ditë, ose 500 mg/dozë tre herë në javë
Terizidone	Nuk disponohen rekomandime
Prothionamide	Nuk ka nevojë për përshtatje
Ethionamide	Nuk ka nevojë për përshtatje
Para-aminosalicylic acide	Doza maksimale 4 g/dozë, dy herë në ditë
Bedaquiline	Nuk ka nevojë për përshtatje doze për pacientë me dëmtim renal të lehtë deri në të moderuar (dozimi nuk është përcaktuar për dëmtime të rënda renale, përdoreni me kujdes).
Delamanid	Nuk ka nevojë për përshtatje doze për pacientë me dëmtim të lehtë deri në të moderuar (dozimi nuk është përcaktuar për dëmtime të rënda renale, përdoreni me kujdes).
Linezolid	Nuk ka nevojë për përshtatje
Clofazimine	Nuk ka nevojë për përshtatje
Amoxicillin/clavulanate	Për nivel klerance kreatinine 10–30 ml/min dozë 1000 mg si komponent amoxicillin dy herë në ditë; për nivel klerance kreatinine <10 ml/min dozë 1000 mg si komponent amoxicillin një herë në ditë
Imipenem/cilastin	Për nivel klerance kreatinine 20–40 ml/min dozë 500 mg çdo 8 orë; për nivel klerance kreatinine <20 ml/min dozë 500 mg çdo 12 orë
Meropenem	Për nivele klerance kreatinine 20–40 ml/min dozë 750 mg çdo 12 orë; për nivel kreatinine <20 ml/min dozë 500 mg çdo 12 orë
Dozë e lartë isoniazid	Nuk disponohen rekomandime
Clarithromycin	500 mg në ditë

Shtojca 5. Aktivitetet për monitorimin e përgjigjes ndaj trajtimit (10)

Monitorimi, vlerësimi	Frekuenca e rekomanduar
Vlerësimi nga ana e klinikistit	Gjatë fazës intensive: çdo ditë gjatë javëve të para nëse pacienti është i shtruar në spital dhe të paktën çdo javë nëse po trajtohet si pacient ambulator, derisa trajtimi të tolerohet mirë. Si të stabilizohet, pacienti vizitohet dy herë në muaj ose një herë në muaj. Gjatë fazës së vazhdimësisë: Vlerësime çdo muaj, me përjashtim të rasteve kur është e nevojshme që pacienti të konsultohet më shpesh. Personeli i DOT sheh pacientin çdo ditë ndërmjet konsultave dhe ia sinjalizon çdo shqetësim klinikistit.
Zbatimi i trajtimit dhe toleranca	Çdo ditë, në çdo takim me personelin e DOT.
Mikroskopia dhe dhe kultura e sputumit	Monitoroni mikroskopinë dhe kulturën e sputumit çdo muaj gjatë gjithë trajtimit. (Shënime: programet me burime të kufizuara mund të zgjedhin të kryejnë mikroskopinë e sputumit dhe kulturën çdo muaj deri në konvertimin e tij dhe, në vazhdim, mikroskopinë e sputumit çdo muaj dhe kulturën çdo dy muaj.)
Pesha	Në fillim, pastaj çdo dy javë për tre muajt e parë dhe pastaj një herë në muaj.
Gjatësia	Në fillim të trajtimit për të gjithë (për të vlerësuar indeksin e masës trupore gjatë trajtimit); çdo muaj për fëmijët (për të vlerësuar rritjen).
Prova e sensibilitetit medikamentoz	Në fillim për barnat anti-TB të linjës së parë dhe të dytë. Përsëritni DST për pacientët që mbeten me kulturë-pozitive ose pësojnë reversion pas një muaji.
Radiografi e gjoksit	Në fillim, dhe pastaj çdo gjashtë muaj.

Shtojca 6. Monitorimi fillestar dhe rutinor për pacientët që trajtohen me kemat MDR-TB

Monitorimi, Vlerësimi	Frekuenca e rekomanduar
Kreatinina në serum	Në fillim; pastaj çdo muaj nëse është e mundur gjatë marrjes së një agjenti të injektueshëm. Çdo një deri në tre javë në pacientët e infektuar me HIV, diabetikët dhe pacientët e tjerë me rrezik të lartë.
Kaliumi në serum	Çdo muaj gjatë marrjes së një agjenti të injektueshëm. Çdo një deri në tre javë në pacientët e infektuar me HIV, diabetikët dhe pacientët e tjerë me rrezik të lartë.
Magnezi dhe kalciumi në serum	Kontrolloni nivelin e magnezit dhe kalciumit në gjak sa herë që diagnostikohet hipokalemi. Në fillim dhe pastaj çdo muaj nëse përdoret bedaquiline ose delamanid. Përsëritni analizat nëse duket ndonjë anomali në elektrokardiogramë (EKG) (interval i zgjatur QT).
Hormoni tiro-stimulues	Çdo tre muaj nëse pacienti po merr ethionamid/prothionamide dhe acid p-aminosalicilik (PAS). Çdo gjashtë muaj nëse merr ethionamid/prothionamide ose PAS, por jo të dyja së bashku. TSH mjafton për kontrollin e hipotiroidizmit dhe nuk është e nevojshme të matet niveli i hormonit të tiroidës. Monitorimi çdo muaj i shenjave klinike/simptomave të hipotiroidizmit është gjithashtu i nevojshëm.
Enzimata e heparit në serum (SGOT, SGPT)	Monitorimi periodik (çdo 1-3 muaj) në pacientët që marrin pirazinamide për periudha të zgjatura ose pacientët në rrezik, ose me simptoma të hepatitit. Për pacientët me HIV, rekomandohet monitorim çdo muaj. Pacientët që marrin bedaquiline, monitorim çdo muaj. Pacientët me hepatit viral, monitorim çdo një deri dy javë për muajin e parë dhe pastaj çdo një deri në katër javë.
Testi i HIV-it	Në fillim dhe përsëriteni nëse indikohet klinikisht.
Testi i shtatzënisë	Në fillim për gratë e moshës riprodhuese dhe përsëritni nëse indikohet.
Hemoglobina dhe leukocitet në gjak	Nëse pacienti po merr linezolid, monitoroni në fillim çdo javë, pastaj çdo muaj ose sipas nevojës në bazë të simptomave; ka pak përvojë klinike me përdorim të zgjatur të linzolidit. Për pacientët e infektuar me HIV që marrin zidovudin, monitorini fillimisht çdo muaj dhe pastaj sipas nevojës bazuar në simptomat.
Lipase	Indikohet për zgjidhjen e dhimbjeve abdominale për të përjashtuar pankreatitin në pacientët që përdorin linzolid, bedaquiline.
Acidi laktik	Indikohet për zgjidhjen e acidozes laktike në pacientët që po trajtohen me linzolid ose terapi antiretrovirale (ART).
Glukoza në serum	Nëse pacienti po merr gatifloxacin, monitoroni glukozën në gjak esëll në mëngjes, në fillim dhe pastaj çdo muaj. Informojini/kujtojinë pacientët lidhur me shenjat dhe simptomat e hipoglicemisë dhe hiperglicemisë çdo muaj.
Audiometria (testi i dëgjimit)	Audiograma në fillim dhe pastaj çdo muaj kur pacienti po merr një agjent të injektueshëm. Pyetini pacientët për ndryshime të dëgjimit gjatë vizitave klinike dhe vlerësoni aftësinë e tyre për të marrë pjesë në biseda normale.
Provat e shikimit	Për pacientët që janë në terapi afatgjatë me ethambutol ose linezolid kryeni të paktën një provë të mprehtësisë së shikimit me tabelën Snellen dhe provën e shikimit të ngjyrave në fillim të mjekimit (me që një përqindje e vogël e popullsisë ka daltonizëm). Përsëritni provën sa herë dyshoni për ndryshime në mprehtësinë e shikimit ose të ngjyrave.
Konsultimet edukative, psikologjike dhe sociale	Në fillim, nga personeli i trajnuar në edukimin shëndetësor, çështjet psikologjike dhe sociale që lidhen me menaxhimin e TB; gjatë trajtimit dhe përsëriteni sipas indikacioneve. Referojuni punonjësit social, psikologut ose psikiatrit kur indikohet.
EKG	Një EKG duhet të bëhet para trajtimit me bedaquiline ose delamanid, dhe të paktën 2, 4, 8, 12 dhe 24 javë pas fillimit të trajtimit. EKG-të monitoruese duhet të bëhen çdo muaj nëse pacienti po merr barna të tjera të zgjatjes së QT (moxifloxacin, clofazimin).

Shtojca 7. Efekte të padëshirueshme, agjentë të dyshuar dhe strategjitë e menaxhimit (10)

Efekt i padëshirueshëm	Agjentë të dyshuar	Strategjitë e sugjeruara të menaxhimit	Komente
Erupsione në lekure, reaksion alergjik dhe anafilaksi	Cilido bar	1. Në rastin e reaksioneve të rënda alergjike, ndërpriti të gjitha terapitë derisa të kalojë reaksioni. Në rast të anafilaksisë, menaxhoheni sipas protokolleve standarde të emergjencave. 2. Eliminoni shkaqet e tjera të mundshme të reaksioneve alergjike të lëkurës (si zgjeben apo agjentë të tjerë mjedisorë). 3. Për reaksione të vogla dermatologjike, agjentë të ndryshëm mund të jenë të dobishëm dhe të lejojnë vazhdimin e barnave. Ata përfshijnë: • Antihistaminiket • Krem hidrokortizon për erupsionin në lekure të lokalizuar • Prednisone në një dozë të ulët prej 10 deri 20 mg në ditë për disa javë mund të jepet nëse masat e tjera nuk kanë rezultuar të dobishme • Fototoksiciteti mund të reagojë mirë ndaj kremrave kundër diellit, por këto mund të shkaktojnë erupsione në lekure • Lëkura e thatë mund të shkaktojë kruajtje (veçanërisht në personat diabetikë), rekomandohet përdorimi i locionit hidratues sipas dëshirës. Lëkura e thatë është një problem i zakonshëm dhe i përhapur me clofaziminën. 4. Pasi që kalojë erupsioni në lekure, nisni barnat që kanë mbetur, një nga një, dhe atë që ka më shumë gjasa të shkaktojë reaksionin, niseni të fundit. Mos nisni, as për provë, cilido bar që ka shumë gjasa të ketë qenë shkaktari. 5. Pezulloni përgjithmonë barin të identifikuar si shkaktar të një reaksioni të rëndë.	1. Historiku i alergjive të mëparshme ndaj barnave duhet të shqyrtohet me kujdes. Çdo allergji e njohur ndaj barnave duhet të shënohet në kartelën e trajtimit. 2. Reaksioni eritematoz ndaj rifampicinës ose pirazinamidit zakonisht është i lehtë dhe zgjidhet me kalimin e kohës. Mund të përdoren antihistaminiket. Reaksion eritematoz, kruarje, palpitacione mund të shkaktohen prej isoniazidit dhe tiraminës kur merren bashkë me këto ushqime (djathë, verë e kuqe). Nëse ndodh kjo, këshilloni pacientët që të shmangin ushqimet që precipitojnë në këtë reaksion. 3. Çdo bar mund të shkaktojë urtikarie. Për ta identifikuar, aplikoni barnat në skemë një e nga një. Në rastin e urtikaries, mund të bëhet desensibilizimi 4. Nuk duhet të përfshihet (të aplikohet) kurrë përsëri një medikament që ka shkaktuar reaksion anafilaktik ose sindrom të Stevens-Johnson, madje as për provë (as për te provuar që ky është shkaku).
Të përziera dhe të vjellja	Eto, Pto, PAS, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Dlm	1. Vlerësoni shenjat e rrezikut, përfshirë dehidratimin, çregullime të elektroliteve dhe hepatitin. Filloni terapinë e rehidratimit nëse indikohet dhe korrigjoni çdo çregullim të elektroliteve. Nëse ka gjak në të vjellat, kontrolloni hemoglobinën dhe trajtoni ulceren hemoragjike të mundshme. 2. Filloni qasjen hap-pas-hapi për të menaxhuar të përziera dhe të vjellat. • Faza 1: përshtatni barnat dhe kushtet pa ulur dozën e përgjithshme: - Jepni Eto/Pto gjatë natës	1. Të përziera dhe të vjellat shfaqen në përgjigjësi në javët e para të terapisë dhe zakonisht pakësohen me kalimin e kohës gjatë trajtimit dhe terapisë shtesë. Të përziera, madje edhe të vjellat duhet të tolerohen se paku në periudhën fillestare. 2. Kreatinina dhe elektrolitet duhet të kontrollohen nëse të vjellat janë te theksuara. Jepini pacientit lëngje intravenoze dhe zëvendësoni elektrolitet sipas nevojës. 3. Një strategji tjetër është ndalimi i barit

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

		- Jepni Eto ose PAS dy herë ose tri herë në ditë - I sëmuri të hajë një vakt të lehtë (biskota, bukë, oriz, çaj) para se të marrë barnat - Jepini PAS dy orë pas barnave të tjera anti-TB. Faza 2: filloni antiemetikët: - Metoclopramide 10 mg, 30 minuta para barnave anti-TB. - Ondansetron 8 mg, 30 minuta para barnave anti-TB dhe përsëri tetë orë pas. Ondansetroni mund të përdoret më vete ose bashkë me metoclopramide. (Nëse ondansetroni nuk është i disponueshëm, mund të përdoret promethazine). Për të përzierat refraktare, jepni 24 mg, 30 minuta para dozës. Faza 3: Zvogëloni dozën e barit të dyshuar, nëse kjo mund të bëhet pa kompromentuar skemën. Rrallëherë është e nevojshme të pezullohet plotësisht bari.	shkaktar për dy ose tri ditë dhe pastaj të shtohet gradualisht duke rritur dozën (i shpjegohet pacientit që bari do të shtohet përsëri në një dozë terapeutike në mënyrë që të jetë më mire i toleruar). 4. Ondansetroni është antagonist i receptorit të serotoninës 5-HT3 dhe konsiderohet të ketë veti të forta antiemetike. Gjendet në listën e barnave themelore të OBSH-së. Ekziston një numër antiemetikësh të tjerë nga kjo klasë e antagonistëve receptorit të serotoninës 5-HT3. Tentimi i antiemetikeve të ndryshme, edhe nëse nga e njëjta kategori, mund të jetë e dobishme për disa pacientë. Ondansetroni zgjat intervalin QT; shmangni përdorimin e ondansetronit me bedaquine ose delamanid. 5. Për pacientët veçanërisht të shqetësuar për të përzierat, (dhe me "të përziera dhe të vjellja paraprake") një dozë e vogël e një medikamenti kundër ankthit (5 mg diazepam) mund të ndihmojë kur jepet 30 minuta para marrjes së barnave anti-TB.
Gastriti dhe dhimbje abdominale	PAS, Eto, Pto, Cfz, FQs, H, E, and Z	1. Dhimbja abdominal gjithashtu mund të jete e lidhur me efekte të rënda të padëshirueshme, të tilla si pankreatiti, acidoza laktike dhe hepati. Nëse dyshohet ndonjë prej këtyre, kryeni teste laboratorike të nevojshme për të konfirmuar dhe pezulluar agjentin e dyshuar. 2. Nëse simptomat shkaktohen nga gastriti (djegie epigastrike ose diskomfort, shije acide në gojë që shoqërohet me refluks) filloni terapi me bllokuesit H2 (ranitidine 150 mg dy herë në ditë ose 300 mg një herë në ditë) ose frenuesit e pompes protonike (omeprazol 20 mg një herë në ditë). Shmangni përdorimin e anti-acideve pasi zvogëlojnë absorbimin e fluorokinoloneve. 3. Në dhimbje të forta abdominale ndaloni agjentët e dyshuar për një periudhë të shkurtër kohore (një deri në shtatë ditë). 4. Ulni dozën e agjentit të dyshuar, nëse kjo mund të bëhet pa kompromentuar skemën. 5. Ndërpretni agjentin e dyshuar nëse kjo mund të bëhet pa kompromentuar skemën.	1. Gastriti i rëndë, i manifestuar me hematemeze ose melena është relativisht i rrallë, por duhet të trajtohet gjithmonë për të lehtësuar zbatimin e rregullt të trajtimit. 2. Nëse duhet të përdoren anti-acidet, ato duhet të jepen me kujdes në orare të tillë që të mos ndërhyjnë në absorbimin e fluorkinolonit (të merren dy orë para ose tre orë pas barnave anti-TB). 3. Ndaloni çdo bar anti-inflamator jo-steroidal që pacienti mund të jetë duke marrë. 4. Diagnostikoni dhe trajtoni infeksionin me Helicobacter pylori. 5. Distresi i rëndë abdominal është raportuar me përdorimin e clofazimine. Edhe pse këto raporte janë të rralla, nëse kjo ndodh, clofazimine duhet të pezullohet.

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Diarre dhe/ose meteorizem	PAS, Eto/Pto	1. Nxitini pacientët të tolerojnë një diarre të lehtë dhe meteorizmin. 2. Nxitini të marrin lëngje. 3. Trajtojeni diarrenë e pakomplikuuar (pa gjak në feçe dhe pa ethe) fillimisht me loperamide 4 mg oral të ndjekur nga 2 mg pas çdo diarrije deri në maksimumi 10 mg në 24 orë. 4. Kontrolloni elektrolitet në serum (veçanërisht kaliumin) dhe statusin e dehidrimit nëse diarreja është e rëndë. 5. Ethet dhe diarreja dhe/ose gjaku në feçe tregojnë se diarreja mund të vijë si rezultat i një shkaku tjetër, përveç efektit të padëshirueshëm të barnave anti-TB.	1. Shqyrtoni shkaqet e tjera të diarresë: • Kolit pseudo-membranoz që lidhet me antibiotikë me spektër të gjerë (si p.sh. fluorokinolone) është gjendje e rëndë dhe madje edhe vdekjeprurëse. Ethet, diarreja me gjak, dhimbja intensive abdominale dhe leukocitoza në gjak janë shenjat për kolit të mundshëm pseudo-membranoz. • Duhet të vlerësohen dhe të trajtohen parazitët dhe patogjenët e zakonshëm të transmetuar me anë të ujit në pacientin. • Intoleranca ndaj laktozës, sidomos nëse pacienti ka qenë i ekspozuar ndaj ushqimeve të reja në një spital që normalisht nuk janë pjesë e dietës së tij. 2. Loperamide mund të përdoret në fëmijët mbi dy vjeç.
Hepatiti	Z, H, R, Pto/Eto, dhe PAS	1. Nëse enzimata janë më shumë se pesë herë mbi kufirin e sipërm të normes, ndaloni të gjitha barnat hepatotoksike dhe vazhdoni me të paktën tre barna jo-hepatotoksike (për shembull, agjent i injektueshëm, fluorokinolone dhe cycloserine). Nëse hepatiti përkeqësohet ose nuk zgjidhet me skemën me tre-barna, atëherë ndaloni të gjitha barnat. 2. Eliminoni të gjitha shkaqet e tjera të mundshme të hepatit (hepatit viral dhe hepatit të shkaktuar nga alkooli që janë dy shkaqet më të zakonshme) dhe trajtoni hepatitin që është identifikuar. 3. Konsideroni pezullimin përgjithmonë të agjentit më të mundshëm. Rifutni barnat e mbetura, një e nga një, fillimisht me agjentët me pak hepatotoksikë dhe monitoroni funksionin e heparit duke testuar enzimata çdo tre ditë dhe, nëse agjenti që ka më shumë shanse ta ketë shkaktuar nuk është thelbësor, mos e rifutni në skemë.	1. Duhet të analizohet me kujdes anamneza për hepatit të mëparshëm prej barnave për të përcaktuar agjentin (agjentët) shkaktarë më të mundshëm; këto barna duhet të shmangen nga skemat e ardhshme. 2. Duhet të kryhet serologjia virale për të përjashtuar etiologjitë e tjera të hepatit, nëse ka, sidomos për hepatin A, B dhe C. 3. Përdorimi i alkoolit duhet të hetohet dhe të menaxhohet alkoolizmi. 4. Në përgjithësi, hepatiti prej barnave kalon pas ndërprerjes së barit të dyshuar.
Hipotiroidizëm	Eto/Pto, PAS	1. Shumica e të rriturve kanë nevojë për 100-150 mcg levothyroxine çdo ditë. Filloni levothyroxine si më poshtë: • Të rinjtë e shëndetshëm mund të fillojnë me 75-100 mcg në ditë • Pacientët më të moshuar duhet të fillojnë trajtimin me 50 mcg në ditë • Pacientët me sëmundje të rënda kardiovaskulare duhet të fillojnë në 25 mcg në ditë. 2. Monitoroni TSH çdo një deri dy muaj dhe shtoni dozën prej 12.5-25 mcg derisa TSH të normalizohet. Rregulloni dozën më ngadalë në të moshuarit dhe në	1. Simptomat e hipotiroidizmit përfshijnë lodhje, somnolencë, intolerancë ndaj të ftohtit, lëkurë të thatë, flokë të ashpër, kapsllëk, nganjehere depresion dhe mungesë përqendrimi. 2. Mos filloni trajtimin nëse TSH është mbi 1.5-2.0 herë mbi kufirin e sipërm normal. 3. Është krejtësisht e kthyeshme pas ndërprerjes së PAS dhe/ose ethionamidit/protionamidit. 4. Kombinimi i ethionamidit/protionamidit me PAS lidhet më shpesh

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

		pacientët me probleme kardiake.	me hypotiroidizmin sesa kur përdoret secili medikament veç e veç.
Artralgi	Z, Bdq, Fluorokinolone	1. Nisni terapinë me barna anti-inflamatore jo-steroidale (indomethacin 50 mg dy herë në ditë ose ibuprofen 400 deri në 800 mg tri herë në ditë). 2. Ulni dozën e agjentit të dyshuar (zakonisht pyrazinamide) nëse kjo mund të bëhet pa kompromentuar skemën. 3. Ndërpritni agjentin e dyshuar nëse kjo mund të bëhet pa kompromentuar skemën.	1. Simptomat e artralgisë përgjithësisht pakësohen me kalimin e kohës, madje pa ndërhyrje. 2. Nivelet e acidit urik mund të jenë të larta në pacientët që marrin pyrazinamide. Janë të pakta provat që mbështetnin shtimin e allopurinolit për artralginë, por duhet përdorur nëse është e pranishme podagra. 3. Nëse janë të pranishme ënjtja akute, skuqja dhe nxehtësia në artikulacione, konsideroni aspirimin për të bërë diagnozën e podagres, të infeksioneve, sëmundjeve autoimmune etj.
Tendiniti dhe ruptura e tendinës	Fluorokinolone	1. Nëse ndodh inflamacion i rëndë i tendinave ose membranës sinoviale: • Konsideroni ndalimin e fluorokinoloneve • Jepni një medikament anti-inflamator jo-steroidal (ibuprofen 400 mg katër herë në ditë) • Mbajeni të relaksuar, pa lëvizje artikulationin. 2. Nëse trajtimi mund të dështojë po të hiqet fluorokinoloni: • Zvogëloni dozën nëse është e mundur • Sigurohuni që artikulationi të jetë në gjendje të relaksuar, pa lëvizje • Informoni pacientin për rrezikun e mundshëm të rruptures së tendinës dhe diskutoni rreziqet dhe përfitimet e vazhdimit të marrjes të fluorokinolonit.	1. Ruptura e tendinës gjatë përdorimit të fluorokinoloneve ndodh më shpesh në pacientët që kryejnë aktivitete fizike jo të zakonshme dhe është më e zakonshme në pacientët më të moshuar dhe në diabetikët. 2. Ruptura e tendinës është relativisht e rrallë në pacientët që ndjekin skemat e MDR-TB me fluorokinolone.
Çregullime të elektroliteve (hipokalemi dhe hipo-magnesemi)	Cm, Km, Am, S	1. Kontrolloni kaliumin. 2. Nëse niveli i kaliumit është i ulët, kontrolloni edhe magnezin dhe kalciumin (nëse nuk mund të kontrolloni magnezin, konsideroni trajtimin empirik me magnez në të gjitha rastet e hipokalemisë). 3. Zëvendësoni elektrolitet sipas nevojës. Jepini elektrolite oral, veçmas nga fluorokinolonet, sepse mund të ndërhyjnë me absorbimin e fluorokinoloneve.	1. Nëse është e pranishme hipokalemia e rëndë, konsideroni hospitalizimin. 2. Amiloride, 5-10 mg në ditë, ose spironolactone, 25 mg në ditë, mund të zvogëlojnë humbjen e kaliumit dhe magnezit, dhe kështu janë të dobishëm në rastet refraktare. 3. Zëvendësoni kaliumin nga goja mund të shkaktojnë të përziera dhe të vjella të konsiderueshme. Magnezi i marrë nga goja mund të shkaktojë diarre.
Nefrotoksicitet	S, Km, Am, Cm	1. Ndërpritni agjentin e dyshuar. 2. Konsideroni përdorimin e capreomycinës nëse një aminoglykozid ka qenë më parë bari i injektueshëm në skemë. 3. Konsideroni etiologji të tjera kontribuese (barna anti-inflamatore jo-steroidale, diabetin, medikamente të tjera, dehidratimin, insuficiencë kardiake	1. Anamneza e diabetit ose sëmundjes renale nuk është kundërindikacion për përdorimin e agjentëve të listuar këtu, megjithëse pacientët me këto sëmundje shoqeruese mund të rrezikojnë të zhvillojnë insuficiencë renale. 2. Dëmtimi i veshkave mund të jetë i përhershëm.

		kongjестive, obstruksionin urinar etj) dhe trajtoni zgjidhjen. 4. Kontrolloni nivelet e kreatininës (dhe elektrolitet) nga afër, çdo një deri në dy javë. 5. Konsideroni dhenjen e agjentit të injektueshëm 2-3 herë në javë nëse bari është thelbësor për skemën dhe pacienti mund ta tolerojë (monitoroni nga afër nivelin e kreatininës). Nëse kreatinina vazhdon të rritet gjatë dozimit dy/tri herë në javë, pezulloni agjentin e injektueshëm. 5. Pershtatni të gjitha barnat antituberkulare në përputhje me klerancën e kreatininës.	
Toksicitet vestibular (zhurmë tringëlluese në vesh dhe marrje mendsh)	S, Km, Am, Cm, Cs, FQs, H Eto, Lzd	1. Nëse shfaqen simptoma të hershme të toksicitetit vestibular, ndryshoni dozimin e agjentit të injektueshëm në dy/tri herë në javë. Gjithashtu, konsideroni përdorimin e capreomycinës nëse një aminoglykozide ka qenë më parë agjenti i injektueshëm në skemë. 3. Nëse zhurma tringëlluese në vesh dhe çrregullimi i ekuilibrit përkeqësohen pas rregullimit të mësipërm, ndaloni agjentin e injektueshëm. Ky është një nga pak reaksionet negative që shkaktojnë toksicitet të përhershëm, të patolerueshëm dhe mund të kërkojnë ndërprerjen e një klase të agjentëve.	1. Pyeteni pacientin çdo javë nëse ndjen zhurmë tringëlluese në vesh dhe nuk mban ekuilibrin. 2. Bllokimi në vesh dhe zhurma tringëlluese intermitente janë simptomat e hershme të toksicitetit vestibular. 3. Një farë humbje ekuilibri mund të shkaktohet nga Cs, FQs, Eto/Pto, INH ose linezolid. Disa klinikistë ndalojnë të gjitha barnat për disa ditë për të parë nëse simptomat u atribuohen këtyre barnave. Simptoma e toksicitetit vestibular në përgjithësi nuk përmirësohet me mosmarrjen e barnave.
Neuropati periferike	Cs, Lzd, H, S, Km, Amk, Cm, H, Fluorokinolone, rrallëherë Pto/Eto, E	1. Korrigjoni çdo mungesë vitaminash ose ushqimi. Rritni dozën e pyridoxinës në maksimale ditore (200 mg në ditë). 2. Konsideroni nëse doza e cycloserines mund të reduktohet pa kompromentuar skemën. Nëse është duke u përdorur isoniazid (sidomos isoniazid me dozë të lartë), konsideroni ta ndaloni. Nëse është e mundur, mund të jetë me rezultat edhe zevedesimi i aminoglykosidit me capreomycin. 3. Aplikoni terapinë mjekësore: • Barnat anti-inflamatore jo-steroidale ose acetaminophen mund të ndihmojnë në lehtësimin e simptomave. • Mund të provohet terapia me antidepressantë triciklikë siç është amitriptylina (fillon me 25 mg para gjumit, doza mund të rritet deri në maksimumi 150 mg). Mos përdorni antidepressantë triciklikë me frenuesit selektive të riciklimit të serotoninës dhe antidepressantë. • Mund të provohet carbamazepine,	1. Pacientët me sëmundje shoqeruese (p.sh. diabet, HIV, varësi nga alkooli) mund të kenë më shumë gjasa të zhvillojnë neuropati periferike, por këto patologji nuk janë kundërrindikacione ndaj përdorimit të agjentëve të listuar këtu. 2. Neuropatia mund të jetë e pakthyeshme, por shumë pacientë përjetojnë përmirësim kur pezullohen agjentët me efekte anësore. Neuropatia e lidhur me linezolidin është e zakonshme pas përdorimit të zgjatur dhe shpesh mbetet e përhershme. Për këtë arsye, duhet të konsiderohet seriozisht pezullimi i këtij bari kur neuropatia zhvillohet për shkak të linezolidit.

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

		antikonvulsiv, në 100 deri 400 mg dy herë në ditë. • Gabapentin (përdorim off-label) 300 mg tri herë në ditë; mund të përdoret në një dozë maksimale prej 3600 mg/ditë në tre ose katër doza të ndara. 4. Rrallëherë, medikamentet mund të ndërpriten, por vetëm nëse ekziston një medikament alternativ dhe skema nuk komprometohet.	
Dhimbje koke	Cs, Bdq,	Përjashtoni shkaqet më të rënda të dhimbjes së kokës përfshirë meningjitin dhe infeksione të tjera të sistemit nervor qendror. (Pacientët e infektuar me HIV duhet të bëjnë CT të kokës dhe analizë të likidit cerebrospinal). Filloni analgjëzikët si ibuprofen ose paracetamol. Gjithashtu, nxitni një hidratim të mirë. Konsideroni antidepressantë triciklikë me dozë të ulët për dhimbje koke të forta.	1. Dhimbjet e kokës janë të zakonshme gjatë muajve të parë të terapisë MDR-TB. Ato mund të paraqiten si migrenë ose dhimbje trigeminale. 2. Për të minimizuar dhimbjen në fillim të terapisë, cycloserina mund të fillohet me doza më të ulëta prej 250-500 mg dhe gradualisht të rritet gjatë një deri dy javëve për të arritur dozën e synuar. 3. Dhimbjet e kokës për shkak të cycloserinës dhe bedaquilinës zakonisht largohen vetëvetiu. 4. Pyridoxina (vitamina B6) duhet t'u jepet të gjithë pacientëve që marrin cycloserine për të ndihmuar në parandalimin e neurotoksicitetit. Doza e rekomanduar është 50 mg për çdo 250 mg cycloserine të përshkruar.
Depresion	Rrethana psikologjike dhe socio-ekonomike, sëmundje kronike, Cs, fluorokinolone, H, Eto/Pto	1. Vlerësoni dhe trajtoni çështjet shkakësore emocionale dhe socio-ekonomike. 2. Vlerësoni pacientët për abuzim medikamentoz bashkë-ekzistues dhe referojini për trajtim nëse është e përshtatshme. 3. Filloni këshillim individual (ose këshillim në grupe nëse pacienti ka sputum mikroskopikisht negative dhe kulturë negative). 3. Kur depresioni është më i rëndë, filloni terapinë anti-depresive (amitryptilina, fluoxetina ose të ngjashme me to). Antidepressantët triciklikë dhe frenuesit selektivë të riciklimit të serotoninës duhet të jepen së bashku dhe nuk duhet t'u jepen pacientëve që po përdorin linezolid. 4. Pakësoni dozën e agjentit të dyshuar nëse kjo mund të bëhet pa kompromentuar skemën. (Është një strategji e zakonshme reduktimi i dozës së cycloserine dhe ethionamide deri në 500 mg në ditë për të parë nëse depresioni përmiresohet).	1. Kushtet socio-ekonomike dhe sëmundjet kronike nuk duhet të nënvlerësohen si faktorë që kontribuojnë në depresion. 2. Simptomat depressive mund të luhaten gjatë terapisë dhe mund të përmirësohen ndërsa sëmundja trajtohet me sukses. 3. Anamneza e depresionit të mëparshëm nuk është kundërrindikacion për përdorimin e agjentëve të listuar, por mund të shtojë gjasat e zhvillimit të depresionit gjatë trajtimit. Në qoftë se, në fillim të trajtimit, është pranishëm depression sinjifikant, shmangni skemën me cycloserine, nëse është e mundur. 4. Pyetni pacientin në lidhje me idetë vetëvrasëse çdo herë që gjykohet se depresioni është më shumë se i lehtë.

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

		5. Ndërpritni agjentin e dyshuar nëse kjo mund të bëhet pa kompromentuar skemën.	
Ide vetëvrasëse	CS, H, Eto/Pto	1. Hospitalizoni pacientin dhe vendoseni nën mbikëqyrje 24-orëshe. 2. Ndërprisni cycloserinën. 3. Kërkoni konsultim me psikiatrin. 4. Filloni terapinë anti-depresive. 5. Ulni dozën e Eto/Pto në 500 mg në ditë derisa pacienti të jetë i qëndrueshëm.	1. Mbajeni pacientin në spital derisa të ketë kaluar rreziku i vetëvrasjes. 2. Nëse nuk shfaqet ndonjë përmirësim pas ndërprerjes së cycloserine, ndërpritni H dhe/ose Eto/Pto.
Simptoma psikotike	Cs, H, fluorokinolone	1. Ndaloni përdorimin e agjentit të dyshuar për një periudhë të shkurtër kohe (1-4 javë), ndërsa vinin në kontroll simptomat psikotike. Bari më i mundshëm është cycloserina i ndjekur nga isonizidi me dozë të lartë. 2. Nëse vazhdojnë simptomat e moderuara deri në të rënda, filloni terapinë me antipsikotikë (haloperidol). 3. Hospitalizojeni pacientin në pavion të psikiatrisë, nëse pacienti përbën rrezik për veten ose për të tjerët. 4. Rriteni pyridoxinës në dozën maksimale ditore (200 mg në ditë). 5. Ulni dozën e agjentit të dyshuar (zakonisht cycloserinë deri në 500 mg në ditë) nëse kjo mund të bëhet pa kompromentuar skemën. 6. Ndërpritni agjentin e dyshuar nëse kjo mund të bëhet pa kompromentuar skemën. 7. Pasi të zgjidhen të gjitha simptomat dhe pacienti të mos marrë më cycloserine, terapia antipsikotike mund të reduktohet. Nëse cycloserina vazhdon me një dozë më të ulët, terapia antipsikotike mund të vazhdojë dhe çdo përpjekje për ta reduktuar atë duhet të bëhet pasi pacienti të referohet te një psikiatër i trajnuar për efektet e padëshirueshëm të barnave anti-TB të linjës së dytë.	1. Disa pacientë duhet të vazhdojnë trajtimin antipsikotik ndërkohë që trajtohen për MDR-TB (dhe ta ndërpresin pas përfundimit të trajtimit). 2. Anamneza për sëmundje psikiatrike nuk është kundërlindikacion për cycloserine, por përdorimi i saj mund të rrisë gjasat që simptoma psikotike të zhvillohet gjatë trajtimit. 3. Disa pacientë do ta tolerojnë cycloserine duke marrë mjekim antipsikotik, por kjo duhet të bëhet në konsultim me psikiatër, pasi këta pacientë duhet të jenë nën observim të veçantë; kjo duhet të bëhet vetëm kur nuk ka alternativë tjetër. 4. Simptomat psikotike janë përgjithësisht të ktheshme pas përfundimit të trajtimit të MDR-TB ose ndërprerjes së agjentit me efekte anësore. 5. Gjithmonë kontrolloni kreatininën në pacientët me shfaqje të re të psikozës. Dëmtimi i funksionit të veshkave mund të çojë në nivele të larta të cycloserines në gjak, të cilat mund të shkaktojnë psikozë.
Konvulsione	Cs, H, fluorokinolone	1. Ndërpritni cycloserinen, fluokinolonet dhe isoniazidin në pritje të kalimit të konvulsioneve. 2. Filloni terapinë antikonvulsive (më së shumti përdoren carbamazepine, phenytoin ose acid valproic). 3. Rritni pyridoxinën në dozën maksimale ditore (200 mg në ditë). 4. Kontrolloni elektrolitet në serum përfshirë kaliumin, natriumin, bikarbonatin, kalciumin, magnezin dhe kloridin. 5. Pasi të kalojnë konvulsionet, rinisini	1. Antikonvulsanti, në përgjithësi, vazhdon deri në përfundimin e trajtimit të MDR-TB ose deri në ndërprerjen e agjentit të dyshuar. 2. Anamneza për çrregullime të mëparshëm të konvulsioneve nuk është kundërlindikacion për përdorimin e agjentëve të listuar këtu, në rast se konvulsioni kontrollohet mirë dhe/ose pacienti merr terapi antikonvulsive. (Mos përfshini cycloserin nëse ekziston bar tjetër alternativ.) 3. Pacientët me historik të mëparshëm të

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB:

		barnat një nga një. Cycloserine nuk duhet të rifillojë nëse nuk është absolutisht thelbësore për skemën. Nëse cycloserina rifillohet, doza duhet të jetë ekuivalente e asaj të grup- peshe më poshtë.	konvulsioneve mund të jenë në rrezik të shtuar për zhvillimin e konvulsionit gjatë terapisë MDR-TB. 5. Kontrolloni gjithmonë kreatininën në pacientët me konvulsione të reja. Dëmtimi i funksionit të veshkave mund të shkaktojë nivele të larta të cycloserinës në gjak, të cilat mund të shkaktojnë konvulsione. Përshtatja e dozës së cycloserines në prani të kreatininës së ulët mund të jetë ajo që duhet për të kontrolluar konvulsionet.
Neuritit optik	E, Eto/Pto, Lzd, Cfx, rifabutin, H, S	1. Ndaloni ethambutolin. Mos e rifilloni. 2. Referoni pacientin në një okulist.	1. Bari zakonisht përgjigjet është ethambutoli dhe zakonisht normalizohet pas ndërprerjes së barit. 2. Përmirësoni kontrollin e diabetit në pacientët diabetikë.
Shije metalike	Eto/Pto, Clr, FQs	1. Inkurajoni pacientin ta tolerojë këtë efekt anësor. 2. Përdorimi i karamelave ose çamçakëz mund të jetë i dobishëm.	1. Shijet kthehen në normalitet kur përfundon trajtimi.
Gjinekomast i Eto/Pto	Eto/Pto	1. Gjinekomastia mund të jetë efekt anësor i mundshëm i terapisë Eto/Pto, veçanërisht për pacientët meshkuj. Gjithashtu është raportuar edhe galaktorea. 2. Inkurajoni pacientët që të tolerojnë këtë efekt anësor.	1. Kthehet në normal kur përfundon trajtimi.
Alopeci	H, Eto/Pto	1. Flokët mund të bien ose të rrallohen, por kjo është e përkohshme dhe nuk progredon gjatë trajtimit. 2. Inkurajoni pacientët që të tolerojnë këtë efekt anësor.	1. Nuk janë raportuar ndryshime të rëndësishme kozmetike.
Infeksion mikotik superficial dhe kandidoza e gojës	Fluorokinolone dhe antibiotikë të tjerë me veti antibakteriale	1. Agjentët antifungale lokalë ose barnat orale antifungale me periudhë të shkurtër janë të dobishme. 2. Përfshijni sëmundjet e tjera nëse përgjigja ndaj trajtimit nuk është e shpejtë (siç është HIV).	1. Kandidoza vaginale ose penile, kandidoza në gojë ose kandidoza kutane mund të shfaqet gjatë trajtimit me antibiotikë.
Acidoza laktike	Lzd	1. Ndaloni linezolidin nëse shfaqet acidoza laktike.	1. Acidoza laktike mund të monitorohet me analizat e gjakut duke matur acidin laktik.
Disglicemi dhe hiperglicemi	Gfx, Eto/Pto	1. Ndaloni gatifloxacinën dhe zëvendësojeni me fluorokinolone të ndryshme të gjeneratës së tretë si moxifloxacin. 2. Trajtoni diabetin sipas nevojës. Kontrolli i mirë i glukozës është i rëndësishëm gjatë trajtimit.	
Zgjatje e QT	Bdq, Dlm, Fluorokinolone, clarithromycin	Çdo pacient që konstatohet se ka QTc më të madhe se 500ms duhet të menaxhohet me kujdes. • Përsëritni EKG dhe konfirmoni	1. Intervali QT matet nga fundi i kompleksit QRS në fillim të valës T në EKG-në standarde. QT përshtatet për ritmin e zemrës dhe referohet QTc dhe

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

	in clofazimine	zgjatjen. • Bedaquiline dhe delamanid janë barnat që duhet të ndalohen nëse vlera e QTc është më e madhe se 500ms. Konsideroni ndalimin e barnave të tjera që zgjasin intervalin QT. • Kontrolloni nivelet e kaliumit, kalciumit dhe magnezit. Nivelet e elektroliteve duhet të ruhen brenda intervalit normal në çdo pacient me një interval QT të rritur. • Sugjerohet që të ruhen nivelet e kaliumit prej më shumë se 4 mEq/l dhe nivelet e magnezit më shumë se 1.8 mg/dl. • Shmangni barnat e tjera që rrisin intervalin QT. Monitoroni funksionin renal dhe hepatic të pacientit dhe rregulloni dozën e fluokinolonit nëse ekziston dëmtim. Konsideroni pezullimin e fluorkinolonit nëse rreziku i <i>torsades de pointes</i> (takikardia ventrikulare polimorfe) është më i madh se përfitimet.	llogaritet nga shumë aparate EKG-je. QTc normale është në përgjithësi <440ms. 2. Vlerat mbi 440ms të QTc referohen si të zgjatura. Pacientët me QTc të zgjatur janë në rrezik të zhvillojnë aritmi kardiake si <i>torsades de pointes</i> (takikardia ventrikulare polimorfe), të cilat mund të jenë kërcënuese për jetën. Pacientët me QTc më të madh se 500ms janë në rrezik më të madh të zhvillojnë këto aritmi. 3. Fluorkinoloni shkakton zgjatjen e QTc. Moxifloxacin dhe gatifloxacin shkaktojnë zgjatjen më të madhe të QTc, ndërsa levofloxacin dhe ofloxacin kanë një rrezik më të ulët. 4. Aktualisht, monitorimi i EKG-së para fillimit dhe gjatë terapisë MDR-TB kërkohet vetëm nëse përdoren bedaquiline, delamanid, ose kur dy barna që dihet që zgjatën QT (p.sh. moxifloxacin, clofazimine) janë të kombinuara në të njëjtën skemë.
Anomali hematologjike	Lzd	Ndalni linizolid nëse shfaqet mielodeprimim (frenim i prodhimit të rruazave të bardha të gjakut, rruazave kuqe të gjakut ose trombociteve). Konsideroni rifillimin e linzolidit me një dozë më të ulët (300 mg në vend të 600 mg) nëse mielodeprimimi kalon dhe nëse linzolid konsiderohet thelbësor për skemën. Konsideroni shkaqet që nuk lidhen me medikamentet antituberkulare që kanë shkaktuar anomalinë hematologjike. Konsideroni transfuzionin e gjakut në rastin e anemisë së rëndë.	1. Anomali të hematologjike (leukopenia, trombocitopenia, anemia, aplasia e rruazave të kuqe, anomalia e koagulimit dhe eozinofilia) mund të ndodhin rrallëherë me disa barna të tjera anti-TB. 2. Sot ekziston pak përvojë me përdorimin e zgjatur të linzolidit.

Shtojca 8 Medikamente shtesë që përdoren zakonisht në efektet anesor(10)

Indikacioni	Medikamenti
Të përziera, të vjella, çrregullime të stomakut	Metoclopramide, dimenhydrinate, prochlorperazine, promethazine, odansetron (dhe antagonist të tjerë të receptorit 5-HT3 të serotoninës)
Urthi, dispepsi acide, aciditet gastrik, ulçerë	Bllokuesit H2 (ranitidine, cimetidine, famotidine, etj.), frenuesit e protonit (omeprazole, lansoprazole, etj.). Shmangni anti-acidet, sepse mund të ulin absorbimin e fluorokinoloneve
Kandidozë e gojës	Tab. fluconazole, clotrimazole, suspension nystatin
Diarre	Loperamide
Depresion	Frenues selektivë të riciklimit të serotoninës (fluoxetine, sertraline), anti-depresantët triciklikë (amitriptyline)
Ankthi i rëndë	Lorazepam, diazepam
Konvulsione	Phenytoin, carbamazepine, acid valproic, phenobarbital
Profilaksia e komplikacioneve neurologjike prej cycloserinës dhe isoniazidit	Pyridoxine (vitamin B6)
Neuropati periferike	Amitriptyline, gabapentin
Simptoma vestibulare	Meclizine, dimenhydrinate, prochlorperazine, promethazine
Dhimbje muskulo-skeletore, Artralgi, dhimbje koke	Ibuprofen, paracetamol, codeine
Reaksione të lëkurës, kruajtje	Krem hidrokortizon, calamine, locion caladryl
Reaksione sistemike të hipersensitivitetit	Antihistamina, kortikosteroidë
Bronkospazma	Beta –agoniste inhalatore, kortikosteroidët inhalatorë (beclomethasone, etj.), steroide orale, steroide të injektueshem
Hipotiroidizëm	Levothyroxine
Humja e elektroliteve	Terapi e zëvendësimit të kaliumit, magnezit dhe kalciumit (formula orale dhe intravenoze)

Shtojca 9. Mbivendosje të mundshme dhe toksicitete shtese të terapisë ART dhe trajtimit anti-TB (10)

Toksiciteti	Medikamenti antiretroviral	Medikamenti anti-TB	Komente
Erupsione në lëkurë	ABC, NVP, EFV, d4T dhe të tjerë	H, R, Z, PAS, Fluorokinolone, dhe të tjerë	Mos riprovoni me ABC (mund të rezultojë në anafilaksi kërcënuese për jetën). Mos riprovoni me asnjë medikament, që mund të ketë shkaktuar sindromën Stevens-Johnson. Gjithashtu konsideroni co-trimoxazolin si një shkaktar të erupsioneve në lëkurë nëse pacienti është duke marrë këtë medikament. Thioacetazone është i kundërrindikuar në pacientët me HIV për shkak të rrezikut të erupsioneve në lëkurë kërcënuese për jetën.
Neuropati periferike	d4T, ddI	Lzd, Cs, H, aminoglikozide Eto/Pto, E	Shmangni përdorimin e D4T ose ddI në kombinim me Cs ose Lzd për shkak të shtimit të rrezikut të neuropatisë periferike; Nëse këta agjentë duhet të përdoren të kombinuar dhe zhvillohet neuropatia periferik, zëvendësoni medikamentet antiretrovirale me një agjent më pak neurotoksik. Pacientët që marrin H, Cs ose LZZ duhet të marrin piridoksinë profilaktike.
Toksicitet i sistemit nervor qendror (SNQ)	EFV	Cs, H, Eto/Pto, FQ	EFV ka një shkallë të lartë të efekteve anësore në SNQ (vertigo, dëmtim të përqendrimit, depersonalizim, ëndrra anormale, pagjumësi dhe konfuzion) në 2-3 javët e para të përdorimit, por zakonisht kalojnë vetë. Nëse këto efekte nuk zgjidhen, konsideroni zëvendësimin e agjentit. Aktualisht, ka të dhëna të kufizuara për përdorimin e EFV me Cs; përdorimi i njëkohshëm është i pranuar për sa kohë që ka monitorim të shpeshtë të toksicitetit të sistemit nervor qendror. Psikoza evidente mund të ndodhë me Cs, por është e rrallë kur përdoret vetëm EFV; duhet të përjashtohen gjithmonë shkaktarët e tjerë.
Depresion	EFV	Cs, FQ, H, Eto/Pto	Mund të vërehet depresion i rëndë në 2.4% e pacientëve që marrin EFV. Konsideroni zëvendësimin e EFV nëse shfaqet një depresion i rëndë.
Dhimbje koke	AZT, EFV	Cs, Bdq	Përjashtoni shkaqet më të rënda të dhimbjes së kokë, të tilla si meningjiti bakterial, meningjiti prej kriptokokal, toksoplazmoza e sistemit nervor qendror, etj. Përdorimi i analgesikëve (ibuprofen, paracetamol) dhe hidratimi i mirë mund të ndihmojnë. Dhimbjet sekondare të kokës prej AZT, EFV dhe Cs zakonisht janë të vetë-kufizuara.
Të përzierat dhe të vjellat	RTV, d4T, NVP, dhe shumë të tjerë	Eto/Pto, PAS, H, Bdq, Dlm, E, Z dhe të tjerë	Të vjellat e dhimbja abdominale e vazhdueshme mund të vijnë si shkak i zhvillimit të acidozës laktike veçanërisht e zakonshme prej përdorimit të gjatë të d4T) dhe/ose hepatit sekondar zhvilluar prej medikamenteve.
Dhimbje abdominale	Të gjithë antiretroviralët shoqërohen me dhimbje abdominale	Eto/Pto, PAS	Dhimbja abdominale është një efekt i zakonshëm i padëshirueshëm dhe shpesh benign; megjithatë, dhimbja abdominale mund të jetë simptomë e hershme e efekteve të rënda anësore, si pankreatiti, hepatiti ose acidoza laktike (veçanërisht e zakonshme prej përdorimit të gjatë të d4T).
Pankreatiti	d4T, ddI	Lzd	Shmangni përdorimin e këtyre agjentëve së bashku. Nëse një agjent shkaktonte pankreatit, ndërpriteni përgjithmonë dhe mos përdorni asnjë prej medikamenteve antiretrovirale që mund të shkaktojnë pankreatit (d4T or ddI) në të ardhmen. Konsideroni mundësinë e gurëve të tëmthit ose përdorimin e tepruar të alkoolit si shkaktarë të mundshëm të pankreatit.

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Diarre	Të gjithë frenuesit e proteazës, ddI (formulimet buferike)	Eto/Pto, PAS, FQ	Diarreja është një efekt i zakonshëm i padëshirueshëm. Konsideroni infeksionet oportuniste si shkaktar të diarresë ose Clostridium difficile (kolitin pseudomembranoz).
Hepatotoksicitet	NVP, EFV, Të gjithë frenuesit e proteazës (RTV > të tjerë), të gjithë NRTIs	H, R, E, Z, Bdq, PAS, Eto/ Pto, FQ	Gjithashtu shihni seksionin mbi trajtimin e hepatotoksicitetit që lidhet me medikamentet anti-TB të linjës së dytë. Kur gjendja rëndohet, ndaloni medikamentet ART dhe TB dhe të rifilloni barnat TB të parat. Gjithashtu konsideroni co-trimoxazolin si një shkaktar të hepatotoksicitetit, nëse pacienti po merr këtë mjekim. Gjithashtu përjashtoni etiologjitë virale si shkaktarë të hepatit (hepatit A, B, C, dhe CMV).
Acidoza laktike	d4T, ddI, AZT, 3TC	Lzd	Nëse një agjent ka shkaktuar hiperlaktatemi ose acidozë laktike, zëvendësojeni me një agjent që ka më pak gjasa të shkaktojë acidozën laktike. Shënim: qëllimi duhet të jetë gjithmonë zbulimi dhe menaxhimi i hershëm e hiperlaktatemisë për të parandaluar zhvillimin e acidozës laktike.
Toksiciteti renal	TDF (rrallë)	Aminoglikoside, Cm	TDF mund të shkaktojë dëmtime renale me tiparet karakteristike të sindroma Fanconi, hipofosfatemi, hipouricemi, proteinuri, glikozuri normoglicemike dhe, në disa raste, insuficiencë akute renale. Shmangni TDF në pacientët që marrin aminoglikozide ose Cm. Nëse TDF është absolutisht e nevojshme, kreatinina në serum dhe elektrolitet duhet të monitorohet shpesh (të paktën çdo dy javë). Edhe pa përdorimin e njëkohshëm të TDF, pacientët e infektuar me HIV kanë një rrezik në shtuar të toksicitetit renal sekondar ndaj aminoglikozideve dhe Cm. Rekomandohet monitorimi i shpeshtë i kreatinins dhe elektroliteve. Në prani të insuficiencës renale, barnat anti-TB dhe barnat antiretrovirale duhet t'u përshtaten dozat.
Nefrolitiazë	IDV	Asnjë	Nuk është dokumentuar mbivendosje e toksicitetit të nefrolitiazës midis ART dhe barnave anti-TB. Hidratimi i duhur parandalon nefrolitiazën në pacientët që marrin IDV. Nëse nefrolitiazë zhvillohet ndërkohë që pacienti po merr IDV, zëvendësojeni me një tjetër frenues të proteazës.
Çregullim i elektroliteve	TDF (rrallë)	Cm, aminoglycoside	Diareja dhe/ose të vjellat mund të kontribuojnë në çregullim të elektroliteve. Edhe pa përdorimin e njëkohshëm të TDF, pacientët e infektuar me HIV kanë një rrezik të shtuar të toksicitetit renal dhe çregullimit të elektroliteve prej aminoglikozideve dhe Cm.
Deprimim i palcës së kockës	AZT	Lzd, R, Rfb, H	Monitoroni rregullisht gjakun komplet. Zëvendësoni AZT nëse zhvillohet deprimimi i palcës së kockave. Konsideroni pezullimin e Lzd. Gjithashtu konsideroni co-trimoxazolin si shkaktar nëse pacienti po e merr këtë mjekim. Konsideroni shtimin e suplementeve me acidi folik, sidomos nëse pacienti po merr co-trimoxazol.
Neuriti optik	ddI	E, Eto/Pto (rrallë)	Pezulloni përgjithmonë agjentin përgjegjës për neuritin optik dhe zëvendësojeni me një agjent që nuk shkakton neuritin optik.
Hiperlipide mia	Frenuesit e proteazës, EFV	Asnjë	Nuk janë dokumentuar mbivendosje të toksicitetit të hiperlipidemisë midis barnave antiretroviraleve dhe anti-TB.
Lipodistrofi	NRTIs (veçanërisht	Asnjë	Nuk janë dokumentuar mbivendosje të toksicitetit të lipodistrofisë midis barnave antiretroviraleve dhe anti-TB.

Menaxhimi dhe trajtimi i MDR-TB

Disglicemi (çrregullim i sheqerit në gjak)	d4T dhe ddl)	Gfx, Eto/Pto	Frenuesit e proteazës prirën të shkaktojnë rezistencë ndaj insulinës dhe hiperglicemi. Eto/Pto e vështirëson kontrollin e insulinës në diabetikët dhe mund të rezultojë në hipoglicemi dhe çrregullim të nivelit të glukozës.
Hipotiroidizëm	d4T	Eto/Pto, PAS	Ka mundësi për shtim toksiciteti, por provat nuk janë të qarta. Disa studime tregojnë hipotiroidizëm subklinik të lidhur me disa barna antiretrovirale, sidomos me tavudine (d4T). PAS dhe Eto/Pto, sidomos të ombinuara, zakonisht mund të shkaktojnë hipotiroidizëm.
Artralgi	Indinavir, Frenues të tjerë të proteazës	Z, Bdq	Frenuesit e proteazës mund të shkaktojnë artralgi dhe ka patur raportime të rasteve me patologji reumatologjike të rënda. Artralgitë janë shumë të zakonshme me Z dhe ato janë raportuar si një nga efektet më të shpeshtë të padëshirueshme (> 10%) në provat klinike të kontrolluara me Bdq
Zgjatje e QT	ART është shoqëruar me zgjatje të QTc	Bdq, Dlm, Mfx, Gfx, Cfz, Lfx, Ofx	Terapia ART duket se shton konsiderueshëm rrezikun e zgjatjes së QTc në pacientët me HIV, por të dhënat janë të rralla. Efekti aditiv i kombinimit të ART me barnat anti-TB të linjës së dytë në zgjatjen e QTc nuk njihet.

Shenim: Medikamentet që janë me fort të shoqëruar me toksicitetin sipas listës janë të shfaqur në germa të theksuar.

Shtojca 10. Efekte negative me rëndësi klinike ose interes të veçantë për aDSM

1. Të gjitha efektet negative të rënda (SAE).
2. Të gjitha efektet negative me interes të veçantë (listë sugjeruese):
 - Neuropatia periferike (parestesia)
 - Çrregullime psikiatrike dhe toksiciteti i sistemit nervor qendror (p.sh. depresioni, psikoza, qëllimi vetëvrasës, konvulsionet)
 - Çrregullimi i nervit optik (neuriti optik) ose retinopatia
 - Ototoxikiteti (dëmtimi i dëgjimit, humbja e dëgjimit)
 - Myelodeprimimi (manifestohet si anemi, trombocitopeni, neutropeni ose leukopeni)
 - Interval i zgjatur i QT
 - Acidoza laktike
 - Hepatiti (përcaktuar si rritje e alanine aminotransferase (ALT) ose e aspartate aminotransferase (AST) $\geq 5x$ se kufiri i sipërm normal (ULN), ose rritja e ALT ose AST $\geq 3x$ ULN me manifestime klinike, ose rritje e ALT ose AST $\geq 3x$ ULN me rritjen e njëkohshme të bilirubinës $\geq 1.5x$ ULN)
 - Hipotireodizmi
 - Hipokalemia
 - Pankreatiti
 - Fosfolipidoza
 - Dëmtim akut i veshkave (insuficiencë renale akute).
3. Efekte negative që çojnë në ndërprerjen e trajtimit ose në ndryshimin e dozës së barit.
4. Efekte negative, të cilat nuk janë të renditura më lartë, por që gjykohen të rëndësishme nga klinikisti

Shtojca 11. Ekzaminimet e planifikuara klinike dhe laboratorike për monitorimin dhe menaxhimin e sigurisë së barnave të tuberkulozit aktiv (aDSM) (nga 11)

Muaji	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
Data																									
Kontrolli klinik																									
Mprehtësia e shikimit																									
Test i thjeshtë dëgjimi																									
Audiogramë																									
Investigim Neuro & psikiatrik																									
Kreatinina në serum																									
ALT (SGPT)																									
AST (SGOT)																									
Bilirubina																									
Forfataza alkaline																									
gamaGT																									
EKG																									
Lipaza																									
Amilaza																									
Kaliumi																									
Magnezi																									
Kalciumi																									
Albumina																									
Gjaku komplet																									
Glukoza në gjak																									
Testet e tiroidës:																									
TSH																									

Shtojca 12. Pëlqimi i informuar

Pjesa I:

Udhëzues për barnat për pacientët që marrin tableta bedaquiline

Lexoni këtë udhëzues para se të filloni të merrni bedaquiline dhe çdo herë përpara vizitës suaj mujore. Ky informacion nuk i tregon personelit tuaj shëndetësor për trajtimin tuaj mjekësor ose ndonjë gjendje mjekësore.

Cili është informacioni më i rëndësishëm që duhet të di për bedaquiline?

Bedaquiline është një bar që përdoret për trajtimin e mushkërisë nga tuberkulozi multirezistent (MDR-TB) në personat me mundësi të kufizuara trajtimi. MDR-TB është një sëmundje e rëndë që mund të rezultojë me vdekje dhe për të cilën ka pak zgjedhje trajtimi. Më shumë njerëz të trajtuar me bedaquiline patën negativizim të sputumit nga mikrobi TB në krahasim me personat që nuk kanë marrë bedaquiline. Në një studim klinik, u vërejtën më pak vdekje në personat që nuk u trajtuan me bedaquiline në krahasim me personat që morën bedaquiline.

Është e rëndësishme që të përfundoni dekursin e plotë të trajtimit me bedaquiline dhe me barnat e tjera tuberkulare dhe të mos lini pa marrë asnjë dozë. Mosmarrja e dozave mund të zvogëlojë efektivitetin e trajtimit dhe të rrisë gjasat që sëmundja e TB të mos trajtohet nga bedaquiline ose barna të tjera.

Bedaquiline mund të shkaktojë efekte të rënda anësore.

- Probleme të ritmit të zemrës mund të shfaqen me bedaquiline.

Nuk dihet nëse bedaquiline është i sigurt në:

- Fëmijët nën 18 vjeç
- Shtatzëni
- Në pacientët me probleme të zemrës, veshkave, mëlçisë ose probleme të tjera shëndetësore.

Para se të merrni bedaquiline, i thoni personelit shëndetësor nëse:

- Keni pasur ritëm anormal të zemrës ose probleme të tjera të zemrës.
- Keni njeri në familjen tuaj që ka ose ka pasur probleme me zemrën të quajtur "sindroma e QT- së gjatë kongjenitale"
- Keni probleme të mëlçisë ose veshkave ose ndonjë problem tjetër mjekësor, përfshirë infektimin me HIV.
- Jeni shtatzënë ose planifikoni të mbeteni shtatzënë. Nuk dihet nëse bedaquiline do të dëmtojë fëmijën e palindur.
- Jeni duke ushqyer me gji ose planifikoni të ushqeni gji. Nuk dihet nëse bedaquiline kalon në qumështin e nënës. Ju dhe personeli shëndetësor duhet të vendosni nëse do të merrni bedaquiline ose do të ushqeni me gji.
- Jeni duke marrë medikamente, vitamina dhe suplemente bimore me ose pa recetë.

Si duhet ta marr bedaquiline?

- Bedaquiline duhet të merret gjithmonë me barna të tjera për të trajtuar TB. Personeli shëndetësor do të vendosë se cilat barna të tjera duhet të merrni me bedaquiline.
- Gjithmonë merrni bedaquiline me një vakt të lehtë.
- Gëlltitini tabletat të plota me ujë.
- Merrni bedaquiline për 24 javë (6 muaj).
- Java 1 dhe Java 2: Merrni 400 mg (4 tableta) një herë në ditë, 7 ditë në javë
- Java 3 deri në javën 24: Merrni 200 mg (2 tableta) tri herë në javë. Për shembull, mund të merrni bedaquiline të hënën, të mërkurën dhe të premten e çdo jave.

- Duhet të merrni barnat e TB për më shumë se 24 javë dhe të paktën për 20 muaj gjithsej (barnat e injektueshme zakonisht jepen deri në 8 muaj).
- Trajtimi juaj do të ofrohet nëpërmjet trajtimit të observuar direkt (DOT), sipas qasjes me në qendër pacientin, që do të thotë se një person i personelit shëndetësor do t'ju shoqërojë gjatë trajtimit dhe që informimi, nevojat psikologjike dhe materiale do të trajtohen në mënyrë që të mundësohet zbatimi i rregullt i trajtimit.
- Mos lini pa marrë asnjë dozë. Nëse nuk e merrni, ose nuk plotësoni totalin e 24 javëve, trajtimi juaj mund të mos funksionojë dhe TB mund të jetë më vështirë të trajtohet.
- Nëse për ndonjë arsye, nuk e merrni dot një dozë, informoni menjëherë personin përgjegjës për trajtimin tuaj, ai do t'ju tregojnë se çfarë duhet të bëni.

Çfarë duhet të shmang gjatë marrjes së bedaquiline?

- Nuk duhet të pini alkool ndërsa merrni bedaquiline.
- Ka disa barna që nuk janë të sigurt të merren bashkë me bedaquiline.

Informoni mjekun tuaj nëse jeni duke marrë medikamente të tjera, ose, nëse një mjek i kujdesit shëndetësor ju ka rekomanduar medikamente, ndërkohë që jeni duke u trajtuar për TB me bedaquiline.

Cilat janë efektet e mundshme anësore të bedaquiline?

- Ndryshimet e rënda të ritmit të zemrës. I thoni menjëherë personit tuaj të kujdesit shëndetësor nëse keni ndonjë ndryshim në rrahjet e zemrës (rrahje të shpeshta ose të parregullta), ose, nëse ju ka rënë të fikët. Zemra do t'ju monitorohet periodikisht me një aparat që kontrollon nëse ritmi i zemrës është normal.
- Problemet e mëlçisë (hepatotoksiciteti). Toksiciteti i mëlçisë mund të paraqitet në shumë forma. I thoni mjekut nëse keni simptoma të tilla si të përziera ose të vjella, dhimbje stomaku, ethe, dobësi, kruajtje, lodhje të pazakontë, humbje të oreksit, feçe me ngjyrë të hapur, urinë me ngjyrë të errët, zverdhje të lëkurës ose zverdhje të së bardhës së syrit.
- Efekte të tjera anësore të bedaquiline përfshijnë të përzierat, dhimbje të artikulacioneve, dhimbje koke, rezultat anormal të një test laboratorik si pasojë e dëmtimit të pankreasit, kollitje me gjak, dhimbje gjoksi, humbje të oreksit dhe/ose erupsione në lëkurë.

Është e mundur që të shkaktohen disa probleme për të cilat nuk jemi të vetëdijshëm. Megjithatë, ju do të ndiqeni nga afër për çdo efekt të padëshiruar negativ ose ndonjë problem. Gjithashtu, mund të jepen barna të tjera për të ulur simptomat e efekteve anësore ose reaksioneve. Gjithmonë tregojini ofruesit tuaj të kujdesit shëndetësor ndonjë efekt anësor ose problem që keni. Ndonjëherë, për shkak të efekteve anësore bedaquiline ose barnat e tjera duhet të ndërpriten.

Çfarë analiza monitoruese duhet të bëj ndërsa përdor bedaquiline?

- Do të bëni për të njëjtat analiza monitoruese që bëjnë të gjithë pacientët në trajtimin MDR-TB. Përveç kësaj, do të bëni monitorimin e zemrës, analiza shtesë të gjakut për mëlçinë dhe elektrolitet. Konsultohuni me personelin tuaj shëndetësor rreth orareve të përshtatshme të analizave dhe vizitave të rregullta mjekësore.

Informacion i përgjithshëm lidhur me risqet dhe përfitimet e marrjes së bedaquiline

- Risku: Është e mundur që ju të rrezikoni të mos ndjeheni mirë për shkak të disa efekteve anësore të barit. Është e mundur që efektet anësore të padëshirueshme të jenë serioze dhe madje të rezultojnë në vdekje.

- Përfitimi: Ekziston një mundësi më e madhe që ju të shëroheni nga tuberkulozi sesa nëse nuk e merrni barin. Ju ndoshta do të bëheni më mirë shumë më shpejt nga sa mund të bëheshin nëse merrni vetëm barnat standarde për trajtimin e TB rezistente. Gjithashtu, ka më pak shanse që barnat që po merrni të zhvillojnë rezistencë nëse jeni duke marrë bedaquiline.

Konfidencialiteti dhe shpërndarja e informacionit

- Meqë bedaquiline është një bar i ri për të cilin ne kemi përvojë të kufizuar, ne po mbledhim informacione nga pacientët që e marrin atë.
- Informacioni që ne marrim nga ju do të mbahet konfidencial dhe askush, përveç stafit klinik, nuk mund të shikojë informacionin tuaj mjekësor.
- Çdo informacion i marrë për të na ndihmuar në përdorimin më të mirë të barit në pacientët e ardhshëm nuk do të lidhet me emrin tuaj (do të jeni anonim) para se ta shpërndajmë ose analizojmë atë.

E drejta për të refuzuar ose për t'u tërhequr

- Nuk jeni i detyruar të pranoni që ta merrni bedaquiline nëse nuk dëshironi dhe të refuzoni të pranoni barin si pjesë të trajtimit tuaj.
- Nëse pranoni të merrni bedaquiline, mund të zgjidhni ta ndërpresni atë në çdo moment për çfarëdolloj arsyeje, pa humbur asnjë nga të drejtat tuaja si pacient. Trajtimi juaj në këtë klinikë nuk do të ndikohet në asnjë mënyrë.

Personi i kontaktit

Nëse keni ndonjë pyetje, mund të kontaktoni ndonjë nga personat e mëposhtëm:

Emri _____ Titulli _____ Telefon _____

Emri _____ Titulli _____ Telefon _____

Emri _____ Titulli _____ Telefon _____

Emri i mjekut përgjegjës: _____

Emri i klinikës/spitalit/institucionit: _____

Pëlqimi i informuar

Pjesa II:

Vërtetim i pëlqimit

E lexova informacionin që m'u dha, ose ma lexuan. Unë pata mundësinë të bëja pyetje në lidhje me të dhe, për çdo pyetje që kam bërë, kam marrë përgjigje të kënaqshme. Unë jap pëlqimin për të marrë bedaquiline për trajtimin e sëmundje së tuberkulozit rezistent ndaj barnave, prej të cilit vuaj.

Emri i pacientit: _____

Nënshkrimi i pacientit: _____

Data: _____