



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Министерство на здравеопазването

Министър на здравеопазването

ЗАПОВЕД

№ РД-01-71 / 10.03.2016г.

На основание чл. 25, ал. 4 от Закона за администрацията и чл. 5, ал. 2, т. 20 от Устройствения правилник на Министерството на здравеопазването, във връзка с чл. 2, т. 3 от Закона за здравето

НАРЕЖДАМ:

I. Утвърждавам Методическо указание за лечение на туберкулозата, съгласно приложението.

II. Методическото указание по т. I. да се публикува на интернет страницата на Министерство на здравеопазването.

Д-Р ПЕТЪР МОСКОВ

Министър на здравеопазването



МЕТОДИЧЕСКО УКАЗАНИЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ТУБЕРКУЛОЗАТА

1. Въведение

1.1. Епидемиология на туберкулозата

Туберкулозата остава една от най-смъртоносните заразни болести в света. През 2013 г. в света почти 9 мил. души са развили активна туберкулоза, 1,1 милиона сред тях са били ХИВ -позитивни и 1,5 са починали. По данни на Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) и на Регионалния офис на Световната здравна организация (СЗО) за Европа¹ през 2014 г. в страните от Европейския регион на СЗО разпространението на болестта е 360 случая на 100 000 (360 000 случаи на туберкулоза), 21 000 са били ХИВ -позитивни, 42 случая на 100 000 са починали.

Всяка година туберкулозата намалява бавно и за периода 2000 - 2013 г. са спасени 37 милиона живота благодарение на ефективната диагностика и лечение.

Разработването на Национални програми за превенция и контрол на туберкулозата и на Програмите за туберкулоза, финансирани от Глобалния фонд в България в последните години има тенденция за намаляване на заболяемостта –от 42.4/100 000 през 2004 г. до 23.2/100 000 през 2014 г. Смъртността от туберкулоза в България за 2013 г. е 2.1/100 000.

През последните няколко години, обаче, се наблюдава негативна тенденция на зачестяване на тежките форми на белодробна туберкулоза, на пациентите с мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB). В световен мащаб 3,5% от новите случаи и 20,5% от случаите с предходно лечение са развили мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB).

Коинфекцията с вируса на човешкия имунен дефицит (ХИВ) значително повишава риска от развитие на туберкулоза.

1.2. Контрол на туберкулозата

Още през 1993 г. СЗО изрази тревогата си от тенденцията за нарастване на разпространението на туберкулозата и декларира: „Туберкулозата е глобална опасност, а в някои страни по света тя все още е извън контрол.” и въведе DOTS-стратегията за провеждане на ефективни диагностика и лечение. Страните, въвели DOTS в широк мащаб, бяха свидетели на забележителни резултати. В много страни беше намалено разпространението и смъртността от туберкулоза. В нашата страна

¹ Surveillance Report: Tuberculosis surveillance in Europe 2014 –
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_TB_SUR_2014.pdf

беше въведена DOTS-стратегия във всички области, което допринесе за по-точно прилагане на лечението, за постигане на обезбациляване и прекъсване веригата на разпространение.

През 2006 г. бе въведена стратегия на СЗО за спиране на туберкулозата.

През 2014 г. на 67-та асамблея на организацията е приета Глобална стратегия и цели за превенция, грижа и контрол на туберкулозата след 2015 г. за „Свят без туберкулоза“. Рамката на Глобалната стратегия за туберкулоза след 2015 до 2050 г. е „Нулева смъртност, заболяемост и хора, засегнати от туберкулозата“. Целта е „Край на глобалната епидемия от туберкулоза“. Предизвикателствата са: 75% намаление на смъртността от туберкулоза през 2025 г. в сравнение с 2015 г., с 50 % намаление на заболяемостта от туберкулоза през 2025 г. в сравнение с 2015 г. или по-малко от 55 случая с туберкулоза на 100 000 души и без засегнати семейства, които се сблъскват с катастрофалните разходи, дължащи се на заболяването им от туберкулозата. (Европейското бюро на СЗО „План за действие след 2015 г.“).

2. Ключови дейности за реализиране на DOT (Стратегия за пряко наблюдавано лечение на туберкулозата):

2.1. Подкрепа от страна на правителството в борбата с туберкулозата чрез Национална програма за превенция и контрол на туберкулоза в Република България за периода 2016- 2020 г.;

2.2. Своевременна диагностика на туберкулозата;

2.3. Стандартизиран курс на химиотерапия;

2.4. Регулярно снабдяване с противотуберкулозни лекарствени продукти;

2.5. Ефективна система на отчет, оценка на резултатите от лечение.

3. Откриване на случаите

3.1. При откриване на случай следва:

3.1.1. Точно регистриране и уведомяване на съответната регионална здравна инспекция (РЗИ);

3.1.2. Категоризация на случаите според локализация на инфекцията, микробиологичен резултат и анамнеза за предишно лечение;

3.1.3. Назначаване на подходящите стандартизирани режими на лечение;

3.1.4. Осигуряване на лечението на съобщените като случаи на туберкулоза;

3.1.5. Кохортен анализ на изхода от лечението.

3.2. Назначеният стандартизиран лечебен режим трябва да съответства на диагностичната категория, за да се:

3.2.1. избегне неподходящо лечение на случаите с предшестващо лечение и така да се предотврати придобита резистентност;

3.2.2. намалят лечебните разходи при запазване на ефективността и да се сведат до минимум страничните ефекти чрез избягването на ненужно по обем лечение.

3.3. Фактори, характеризиращи случаите с туберкулоза (Фигура 1.):

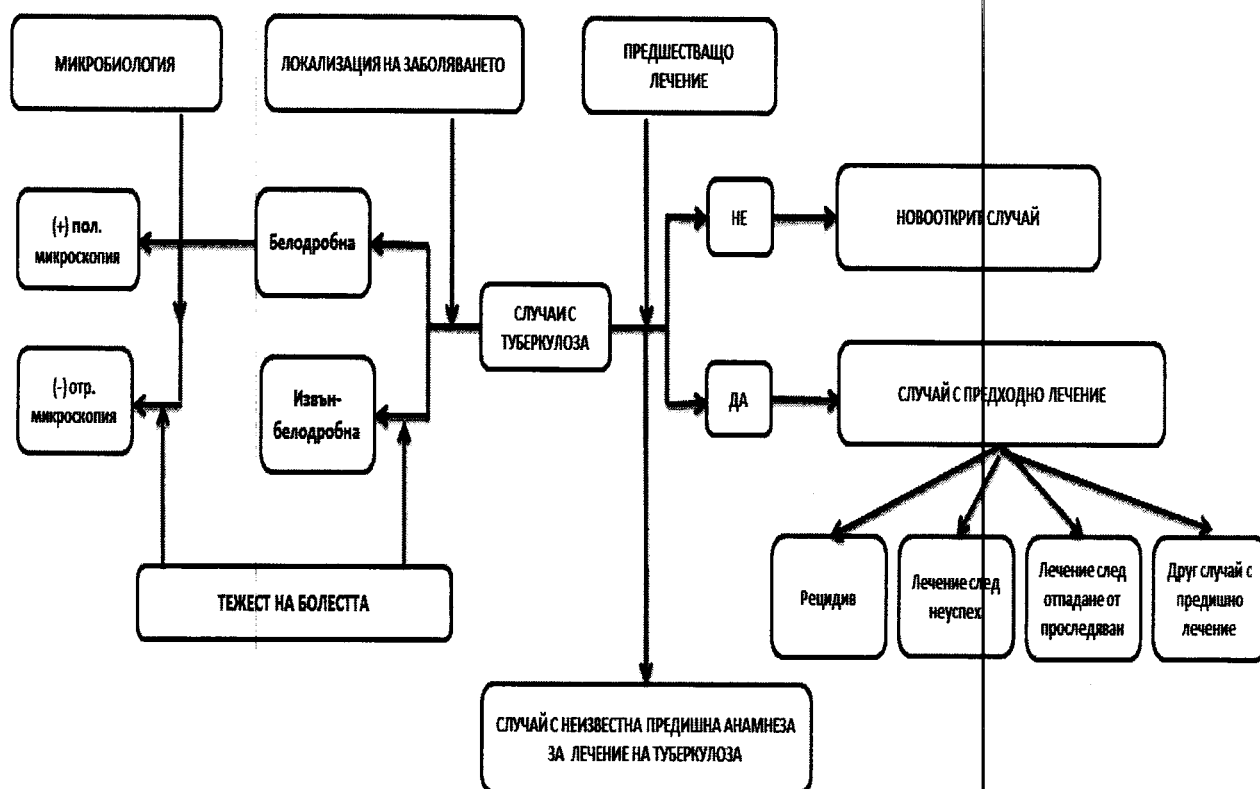
3.3.1. Анамнеза за предшестващо противотуберкулозно лечение;

3.3.2. Резултати от микробиологично изследване;

3.3.3. Локализация;

3.3.4. Тежест на болестта.

Фигура 1: Фактори, характеризиращи случаите с туберкулоза



3.4. Случаи на туберкулоза:

3.4.1. Вероятен случай на туберкулоза – отнася се до пациент, който има симптоми, предполагащи ТБ;

3.4.2. Микробиологично диагностициран случай на туберкулоза;

3.4.3. Клинично диагностициран случай на туберкулоза.

3.4.4. Класификация на базата на анатомичната локализация на заболяването:

3.4.4.1. Белодробна туберкулоза (БТБ), (виж Приложение 11);

3.4.4.2. Извънбелодробната туберкулоза (ИБТБ).

3.4.5. Класификация на базата на анамнезата за предишно лечение за туберкулоза:

3.4.5.1. Новооткрит случай;

3.4.5.2. Случай с предходно лечение;

3.4.5.2.1. Случай с рецидив на заболяването;

3.4.5.2.2. Случай с лечение след неуспех;

3.4.5.2.3. Случай с лечение след отпадане от проследяване;

3.4.5.2.4. Друг случай с предишно лечение;

3.4.5.3. Случай с неизвестна предишна анамнеза за лечение на туберкулоза.

3.5. Тежест на туберкулозното заболяване

Степента на бацилоотделянето, разпространението, локализацията и усложненията са решаващи при определяне тежестта на заболяването и съответното лечение. Заболяването се определя като тежко, ако представлява заплаха за живота, има риск от последващо тежко инвалидизиране или и двете.

4. Стандартизирани лечебни режими

4.1. Цели на лечението:

- 4.1.1. Да се излекува пациентът с туберкулоза;
- 4.1.2. Да се намали трансмисията на туберкулозната инфекция;
- 4.1.3. Да се предотвратят усложнения и смърт от туберкулоза;
- 4.1.4. Да се предотврати рецидив от туберкулоза;
- 4.1.5. Да се предотврати развитие на придобита лекарствена резистентност.

4.2. Преимущества на стандартизираните режими:

- 4.2.1. Намаляват се грешките при изписването и по този начин се намалява рискът от развитие на лекарствена резистентност;
- 4.2.2. Улеснява се изчисляването на лекарствените нужди, снабдяването, разпределението и мониторирането;
- 4.2.3. Улеснява се обучението на персонала;
- 4.2.4. Намаляват се разходите;
- 4.2.5. Улеснява се редовното доставяне на лекарства, ако пациентите се преместват от един район в друг;

За да се улесни доставянето, разпределението и провеждането на лечението, дневната дозировка може да бъде стандартизирана за 3 или 4 групи в зависимост от телесното тегло – например: 30-39, 40-54, 55-70 и над 70 кг (виж Приложение № 2), и индивидуално изчисление за деца. Телесното тегло се контролира ежемесечно.

4.3. Основни противотуберкулозни лекарствени продукти:

4.3.1. Три са основните ефекти на противотуберкулозните препарати: бактерициден, стерилизиращ и предотвратяващ развитието на резистентност. Отделните препарати притежават тези свойства в различна степен. Изониазид и Рифампицин са най-мощните бактерицидни препарати, активни срещу всички популации туберкулозни бактерии. Рифампицин има най-мощен стерилизиращ ефект. Пиразинамид и Стрептомицин са също бактерицидни срещу някои популации туберкулозни бактерии. Само Пиразинамидът е активен в кисела среда. Стрептомицин е бактерициден срещу бързо делящите се туберкулозни бактерии. Етамбутол се използва в комбинация с по-мощни препарати за предотвратяване развитието на резистентност.

Таблица 1: Основни противотуберкулозни препарати и препоръчителни дневни дози

Противотуберкулозни препарати (съкращение)	Дози в mg/kg и дозов интервал	
	Дневно	3 пъти седмично
Изониазид (H)	5 (4-6)	10 (8-12)
Рифампицин (R)	10 (8-12)	10 (8-12)
Пиразинамид (Z)	25 (20-30)	35 (30-40)
Стрептомицин (S)	15 (12-18)	Не се прилага
Етамбутол (E)	15 (15-20)	30 (20-35)

4.3.2. Комбинирани таблетки с фиксирани дози:

4.3.2.1. Таблетките с фиксирани дози на лекарствени продукти имат няколко предимства пред отделните препарати:

4.3.2.1.1. Броят таблетки за приемане е по-малък и това може да осигури по-добро сътрудничество на пациента.

4.3.2.1.2. Избягва се монотерапия.

4.3.2.1.3. Грешките при изписването не са чести, защото препоръчаните дози са съобразени с теглото на пациента.

4.3.2.2. Таблетките с фиксирани дози на лекарствените продукти имат и някои недостатъци:

4.3.2.2.1. Грешки при изписването им, може да предизвикат свръхдозирание (риск от токсичност) или ниски дози на всички лекарства (благоприятства развитие на лекарствена резистентност).

4.3.2.2.2. Медицинският специалист може да бъде подведен да не осъществява директно наблюдение на лечението поради погрешно убеждение, че е гарантирано сътрудничеството на пациентите.

4.3.2.2.3. Установена е ниска бионаличност в някои таблетки с фиксирани дози на лекарствени комбинации, особено в комбинациите от 3 и 4 препарата.

Употребата на таблетки с фиксирани дози на лекарствени комбинации не отменя необходимостта от прилагането на самостоятелни препарати за определени пациенти, особено при поява на лекарствена токсичност трябва да се определи поносимостта към отделните препарати.

Таблица 2: Препоръчвани от СЗО лекарствени форми на основните противотуберкулозни препарати

Форма на лекарствените продукти

Лекарствени Продукти	форма	Съдържание
Изониазид (H)	Таблетки	100 mg, 300 mg
Рифампицин (R)	Таблетки или капсули	150 mg, 300 mg
Пиразинамид (Z)	Таблетки	500 mg
Етамбутол (E)	Таблетки	250 mg
Стрептомицин (S)	Флакон с прах за инжекционно приложение	1 g

Таблетки с фиксирани дози на лекарствени препарати

Лекарствени Продукти	форма	Съдържание за ежедневна употреба	Съдържание за употреба 3 пъти седмично
Рифампицин+ Изониазид (R +H)	Таблетки	150 mg +75 mg 150 mg+150 mg	150 mg+150 mg
Рифампицин+Изониазид (R+H)	Таблетки	150 mg+150 mg	
Рифампицин+Изониазид+ Етамбутол (R+H+E)	Таблетки	150 mg+75 mg+275 mg	
Рифампицин+Изониазид+ Пиразинамид +Етамбутол (R+H+Z+E)	Таблетки	150 mg+75 mg+400mg +275 mg	
Етамбутол+Изониазид (E+ H)	Таблетки	400 mg+150 mg	

4.4. Интермитентна употреба

Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид и Етамбутол са еднакво ефикасни, давани три пъти седмично, както и при ежедневното им приложение. Трикратният прием седмично улеснява директното наблюдение в продължителната фаза и намалява разходите и облекчава пациента и персонала поради намаления брой посещения.

4.5. Разпределяне на случаите на туберкуозна инфекция в диагностични категории и препоръчителни лечебни режими.

4.5.1. Случаите на туберкулоза се разпределят в диагностични категории – от I до IV (таблица 3).

4.5.2. Интермитентно лечение в интензивната фаза не се провежда.

4.5.3. Режимът за всеки пациент зависи от диагностичната категория, в която той попада. В Таблица 3 и в т. 4.7 са представени алтернативните режими за всяка диагностична категория.

Таблица 3: Препоръчвани лечебни режими за всяка диагностична категория

Диагностична категория	Тип пациенти	Лечебни режими ²	
		Интензивна фаза	Продължителна фаза
I	Новооткрит с белодробна (+) микр. ТБК	Предпочитан 2 HRZE ³	Предпочитан 4 HR 4 (HR) ₃
	Новооткрит с белодробна (-) микр. ТБК с обширно паренхимно ангажиране Новооткрит с тежки форми на извънбелодробна ТБК ХИВ (+) пациент	По избор 2 (HRZE) ₃ или 2 HRZE ⁴	По избор 4 (HR) ₃
II	Повторно лечение с (+) микроск. ТБК	Предпочитан 2 HRZES/ 1 HRZE ⁵	Предпочитан 5 HRE ⁵
	Рецидив	По избор 2 (HRZES) ₃ / 1 HRZE ₃	По избор 5 (HRE) ₃
	Лечение след прекъсване		
	Неуспех от лечението в група I ⁵ в случаи с: - адекватно изпълнение на програмата; - представителни DRS-данни, показващи високи нива на MDR TB и/или данни за DST, и - наличност на режими за Категория IV	Понякога за тези пациенти са необходими специално изработени стандартизирани или индивидуални лечебни режими.	
III	Новооткрит с белодробна (-) микроск. ТБК (без тези, включени в категория I)	Предпочитан 2 HRZE ⁶	Предпочитан 4 HR 4 (HR) ₃
	Новооткрит с по-леки форми на извънбелодробна ТБК	По избор 2 (HRZE) ₃ или 2 HRZE	По избор 4 (HR) ₃
IV	Хронични случаи (все още	Специално	изработени

² Цифрите преди лечебните режими означават продължителността на лечението (в месеци). Цифрите след лечебните режими означават честотата на приложение (пъти седмично). Ако няма такива, приложението е ежедневно. Винаги се изисква директно наблюдение на лекарствения прием по време на интензивната фаза, задължително е при приложението на Рифампицин по време на продължителната фаза и се налага при интермитентно прилагане на лечението. Комбинираните препарати във фиксирани дози се препоръчват и за двете фази на лечението.

³ Стрептомицин може да се използва вместо Етамбутол. При туберкулозен менингит Етамбутол трябва да се замени от Стрептомицин.

⁴ Не се препоръчва интермитентна начална фаза, когато в продължителната фаза се използват Изониазид и Етамбутол.

⁵ Случаите с неуспех от лечението могат да са с повишен риск от мултирезистентна туберкулоза, особено когато в продължителната фаза е използван Рифампицин. За тези случаи се препоръчва изследване за лекарствена чувствителност.

⁶ При ХИВ -отрицателни пациенти с ограничени форми на белодробна туберкулоза, без разпадане и без бацилоотделяне, и при пациенти с по-леки форми на извънбелодробна туберкулоза Етамбутол може да се пропусне в началната фаза на лечение, същото важи и за деца с първична туберкулоза.

	директно положителни след наблюдавано повторно лечение); доказани или подозрителни за мултирезистентна туберкулоза случаи ⁷	стандартизирани или индивидуализирани лечебни режими	
--	--	--	--

4.6. Стандартен код за лечебни режими на туберкулозата

Лечебните режими на туберкулозата имат стандартен код. Всеки противотуберкулозен препарат има съкращение (Таблица 3).

Лечебният режим се състои от две фази: интензивна и продължителна. Цифрата преди всяка фаза означава продължителността ѝ в месеци. Буквите в скоби показват препаратите с фиксирани дози на тези лекарства. Цифрата в долния край след буква или букви в скоби (напр. 3) означава броят на приемите на този препарат седмично. Ако няма такава цифра, лечението е ежедневно. Например:

4.6.1. Режим: 2 HRZE/4 (HR)₃

Интензивната фаза е 2 (HRZE). Продължителността на фазата е 2 месеца. Приемът на лекарства е ежедневен, с Изониазид (H), Рифампицин (R), Пиразинамид (Z) и Етамбутол (E) в комбинация с фиксирани дози на тези препарати.

Продължителната фаза е 4 (HR)₃. Продължителността на фазата е 4 месеца, с Изониазид (H) и Рифампицин (R) или таблетки с фиксирани дози на тези препарати, 3 пъти седмично.

4.6.2. Режим: 2 (HR)ZE/6 (HE)

Интензивната фаза е 2 (HR)ZE. Продължителността на фазата е 2 месеца. Приемът на лекарства е ежедневен, с Изониазид (H) и Рифампицин (R) в комбинация с фиксирани дози на тези препарати, плюс Пиразинамид (Z) и Етамбутол (E).

Продължителната фаза е 6 (HE). Продължителността на фазата е 6 месеца. Приемът на лекарства е ежедневен, с Изониазид (H) и Етамбутол (E) в комбинация или таблетки с фиксирани дози на тези препарати.

4.7. Препоръчвани стандартизирани лечебни режими при случаи на чувствителна туберкулоза:

4.7.1. Новооткрити пациенти

Интензивната фаза обикновено е с продължителност два месеца, но срокът се определя от настъпването на конверсия в бацилоотделянето. Продължителната фаза е обикновено от 4 до 6 месеца. Лечението включва Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид и Етамбутол.

При пациенти с масивно бацилоотделяне (с белодробна туберкулоза с положителни микроскопски изследвания и повечето ХИВ -инфектирани пациенти) има повишен риск от селектиране на резистентни бактерии. Режимите са високо ефективни при пациенти с чувствителни бактерии и са с подобна ефективност при пациенти с първична монорезистентност към Изониазид. Тъй като първична резистентност към Изониазид е честа, се препоръчва включването на Етамбутол като четвърти препарат по време на началната фаза при повечето пациенти с белодробна туберкулоза с отрицателни микроскопски изследвания или с извънбелодробна туберкулоза.

4.7.2. Случаи с предходно лечение

Случаите с предходно лечение (в миналото е получавал в продължение на 1 месец или повече противотуберкулозни лекарствени продукти и въз основа на изхода от техния последен курс на лечение случаите се класифицират като; случаи с лечение след неуспех, случаи с рецидив на

⁷ Препоръчва се изследване за лекарствена чувствителност при пациенти, контактни на болни с мултирезистентна туберкулоза.

заболяването, с лечение след отпадане от проследяване, друг случай с предишно лечение) са с по-голям риск от проява на мултилекарствена резистентност.

Стандартният режим на повторно лечение се състои от 5 лекарства в интензивната и 3 лекарства в продължителната фаза. Пациентът получава 3 препарата по време на цялото лечение в продължителната фаза: RHE. Този стандартизиран режим може да излекува пациенти, отделящи бактерии, напълно чувствителни към лекарствата и тези, отделящи бактерии, резистентни към Изониазид и/или Стрептомицин. При правилно повторно лечение, най-честата причина за неуспех е наличието на мултирезистентна туберкулоза.

4.7.3. Продължителна фаза при новооткрити пациенти (Категория I и III)

В зависимост от клиничното състояние и резултатите от параклиничните изследвания се избира един от изброените по-долу режими за продължителната фаза:

4.7.3.1. Режим: 4 HR дневно или три пъти седмично, давани под директно наблюдение, е препоръчваният режим за продължителната фаза. Най-важното му предимство е ниското ниво на неуспех и рецидиви, както за ХИВ -негативни, така и за ХИВ -инфектирани пациенти, с чувствителни към лекарствата туберкулозни бактерии и тези с първична резистентност към Изониазид. Използването на HR изисква мерки, осигуряващи придържане към лечението, включително по-широко обществено участие и/или ангажиране на семействата им. Недостатъците на този режим включват възможността от развитие на резистентност към Рифампицин при пациенти с първична резистентност към Изониазид и лекарствени взаимодействия с някои антиретровирусни препарати, използвани при ХИВ -инфектирани пациенти.

4.7.3.1.1. Ежедневният прием може да бъде особено подходящ, ако пациентът е хоспитализиран, или ако наблюдаващият лечението е наблизо (съсед), или в дома на пациента (например майка на малко дете). С предимство е употребата на таблетки с фиксирани дози на лекарствата.

4.7.3.1.2. Лечението три пъти седмично винаги изисква директно наблюдение. Неговата ефективност е подобна на тази на ежедневната терапия. Лечението три пъти седмично дава време на наблюдаващия да издири пациент, прекъснал лечението. С предимство е употребата на комбинации с фиксирани дози на лекарствата.

4.7.3.2. Режим: 6 HE дневно, самостоятелен прием, с осигуряване на лекарства на всеки две седмици до един месец, е възможна алтернатива. Режимът **6 HE** трябва да се прилага ежедневно по време на цялото лечение. С предимство е употребата на таблетки с фиксирани дози на лекарствата.

4.7.4. Поведение в случаите с неуспех от режима в Категория I:

В повечето случаи на неуспех от лечението в Категория I има голяма вероятност причината да е мултилекарствена резистентност, особено ако цялото лечение е било директно наблюдавано и е включвало Рифампицин в продължителната фаза. Режимът в Категория II има лоши резултати за случаите с мултилекарствена резистентност (по-малко от 50 % успех от лечението) и може да предизвика увеличаване на лекарствената резистентност.

Предварително е необходимо да се извърши тест за лекарствена чувствителност (Drug Susceptibility Testing – DST) или да се анализират представителни данни за надзор над лекарствената резистентност (Drug-Resistance Surveillance – DRS) в разглежданата категория пациенти.

4.8. Лечение на извънбелодробна туберкулоза

Туберкулозата най-често ангажира белите дробове, но на практика туберкулозата може да засегне всеки орган от човешкото тяло. Най-често срещана е туберкулоза на лимфните възли, на плеврата и на костите или ставите. За пет годишен период (2010-2014 г.) относителния дял на случаите на извънбелодробна туберкулоза в страната е около 30% от всички регистрирани случаи.

Осем-месечните лечебни режими (2 HRZ/6 HE) би трябвало да са достатъчни за лечение на полеките форми на заболяването. При по-тежките форми лечението продължава до 12 месеца.

При серозити и полисерозити включването на кортикостероиди е част от комплексното лечение на болестта.

Хирургичното лечение играе малка роля в лечението на извънбелодробната туберкулоза основно за корекция на късните усложнения на заболяването като хидроцефалия, обструктивна уропатия, констриктивен перикардит и туберкулозен спондилит.

4.9. Лечебни режими при особени ситуации:

4.9.1. Бременност

Всяка жена трябва да бъде разпитана за наличие на бременност преди започване лечението на туберкулозата. Не се прилага Стрептомицин, който е ототоксичен за плода.

4.9.2. Орална контрацепция

Рифампицин взаимодейства с оралните контрацептивни препарати с риск за намаляване на предпазването от бременност. Жена, приемаща орална контрацепция, може да избере между две възможности, докато приема Рифампицин: след консултация със специалист може да приема перорална контрацептивна таблетка, съдържаща по-висока доза естроген (50 µg), или да използва друга форма на контрацепция.

4.9.3. Чернодробно увреждане

Употребата на Изониазид, Рифампицин и Пиразинамид могат да доведат до медикаментозен хепатит. От трите медикамента Рифампицин най-рядко може да увреди чернодробните клетки, но причинява холестазна жълтеница. Комбинацията му с Изониазид потенцира неговото хепатотоксично действие. Пиразинамид е най-хепатотоксичен.

Пациенти със следните заболявания могат да приемат обичайните краткосрочни режими на химиолечение при положение, че няма клинични доказателства за хронично чернодробно заболяване: носителство на хепатитни вируси, анамнеза за остър хепатит в миналото, прекомерна употреба на алкохол. Необходимо е проследяване на нивата на билирубина и оценка на състоянието.

Пациенти с доказано хронично чернодробно заболяване и хипербилирубинемия не трябва да приемат Пиразинамид, Изониазид и Рифампицин, а само двата нехепатотоксични медикаменти: Стрептомицин и Етамбутол. Алтернативни режими са 9 RE или 2 SHE в интензивната фаза, ако няма хипербилирубинемия, последвани от 10 HE в продължителната фаза, с продължителност на лечението общо 12 месеца. Препоръчваните лечебни режими са:

4.9.3.1. Режим: 2 SHRE/6 HR, или

4.9.3.2. Режим: 9 RE, или

4.9.3.3. Режим: 2 SHE/10 HE.

4.9.4. Остър вирусен хепатит

Изключение е пациент да има туберкулоза и едновременно протичащ остър хепатит. Необходима е сигурна диагноза на туберкулозата и клинична преценка за лечението. В някои случаи е възможно да се отложи лечението на туберкулозата, до овладяване на острия хепатит. В други случаи, когато е необходимо да се лекува туберкулозата по време на протичането на остър хепатит, комбинацията от SE за интензивна фаза от 3 месеца е най-надеждната възможност. Ако хепатитът се овладее, пациентът може да приема 6 месеца Рифампицин и Изониазид в продължителната фаза, т.е. 6 HR.

4.9.5. Бъбречна недостатъчност

Изониазид, Рифампицин и Пиразинамид се елиминират или почти изцяло чрез жлъчна екскреция, или чрез метаболизиране до нетоксични съставки. Тези медикаменти могат да се дават в нормална дозировка на пациенти с хронична бъбречна недостатъчност I степен. Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност следва да приемат Пиридоксин заедно с Изониазид, за да се избегне периферна невропатия.

Стрептомицин и Етамбутол се отделят през бъбреците. Стрептомицин и Етамбутол при нарушена бъбречна функция могат да се прилагат в редуцирани дози, спрямо стойностите на креатинина – в първи стадий на ХБН. Най-надеждният лечебен режим за пациенти с бъбречна недостатъчност е 2 HRZ/4 HR, при проследяване на нивата на креатинина.

4.9.6. Онкологични и лимфопролиферативни заболявания

При случаи на онкологично заболяване и туберкулоза при един и същ пациент лечението следва да се провежда едновременно.

Поради продължителните курсове на лечение за онкозаболяването е неоправдано отлагане на началото на лечението за туберкулоза. В дните на провеждане на химиотерапията за онкологичното заболяване е удачно да бъде прекъснато лечението за туберкулоза и след това веднага продължено в същата лечебна схема.

4.9.7. ХИВ -инфектирани

В повечето случаи лечението на туберкулозата е едно и също за инфектирани и неинфектирани с ХИВ пациенти с туберкулоза. Ако бременна жена е ХИВ -позитивна, трябва да се провежда противовирусно лечение за предотвратяване на предаването на инфекцията от майката на детето.

5. Лечение на случаи с Рифампицинрезистентна, Мултирезистентна туберкулоза и Екстензивнорезистентна туберкулоза

Лечението на случаи с RR-TB, MDR/XDR-TB е посочено в Методическо указание за терапевтично поведение при резистентната туберкулоза.

6. Сътрудничество към лечението

6.1. Осигуряване сътрудничеството на пациентите и обществена подкрепа

Сътрудничеството на пациента е ключов фактор за успеха от лечението. Значителна част от пациентите поради различни причини спират лечението преди приключването му. Преждевременното прекъсване на лечението представлява проблем за пациентите, за техните семейства и обществото. Изисква се особена активност сред пациентите и близките им от рисковите групи. Провеждането и успешно завършване на лечението на пациентите е комплексен процес и изисква тясно взаимодействие между специализираните лечебни заведения (областни координатори и патронажни медицински сестри за наблюдение на лечението в продължителната фаза) и личните лекари, общинските администрации, а при пациенти от рисковите групи – с неправителствени организации (НПО), работещи с тях, и обучени за целта сътрудници от общността и членове на семействата, които да съдействат за придържането на болните към лечебните режими.

Ролята на неправителствените организации, работещи с рисковите групи, има за цел осъществяване на определен набор от интервенции в определен географски район и сред определена група от хора. Основните интервенции, спомагащи за намаляване заболяемостта от туберкулоза и ранното откриване на случаи са активно издирване на базата на скрининг с анкета и Mantoux тест, последван от изследване на храчка и рентген при наличие на симптоми или реактивен ТКТ, издирване на контактни на туберкулозно болни лица, съдействие при проследяване и издирване в интензивна и продължителна фаза на лечение.

6.2. Директно наблюдавано лечение

Световната здравна организация определи директно наблюдаваното лечение (DOT- Directly Observed Treatment) като най-добра здравна стратегия и препоръчва лечението на туберкулозата в продължителната фаза да бъде подпомогнато от дейности в първичната здравна помощ.

Директно наблюдаваното лечение означава, че наблюдаващ следи за приемането от пациента на таблетките за лечение. Пациентът приема необходимите противотуберкулозни препарати в

правилни дози и през правилни интервали. В България в стационарни условия DOT се прилага в пневмо-фтизиатричните структури. Директно наблюдаваното лечение е приложимо и в амбулаторни условия.

Директно наблюдаваното лечение гарантира придържане към лечението. То спомага за мотивиране на пациентите да продължат лечението. Директно наблюдаваното лечение е израз на отговорността на медицинския персонал в лечебните заведения и спомага за предотвратяване появата на лекарствена резистентност. То се препоръчва в интензивната фаза на лечение и в продължителната фаза, по изключение.

При определяне на продължителността на курса на лечение трябва да се имат предвид пропуснатите дневни дози.

Най-важните фактори за осъществяване на лечението са достъпът до същото, нивото на информираност за естеството на болестта и необходимостта от завършване на лечението, отдалеченост от лечебното заведение, проследяване на прехвърлянето на пациенти в друга област.

6.3. Прекъсване на лечението

Директно наблюдаваното лечение, съобразено с нуждите на пациентите и с възможността на медицинските служители за прилагането му, е несъмнено най-добрият метод за избягване на прекъсване на лечението. Въпреки това, дори с директно наблюдавано лечение и особено по време на продължителната фаза се случва да има прекъсване на лечението.

6.3.1. Мерки за намаляване на прекъсването на лечението

При регистрирането на пациент с туберкулоза трябва да се отдели достатъчно време за разговор с него. С тази първоначална среща се осигурява възможност за съвети и препоръки към пациента. По време на срещата е важно да се запише адресът на пациента и други адреси, които биха били от полза (напр. на партньор или съпруг, родители, работно място, учебно заведение), за да се разшири вероятността за откриване на пациентите, които прекъсват лечението. Важно е да се установят и проблемите, които могат да възникнат пред пациента по време на интензивната фаза на лечение. Медицинският персонал трябва да го информира за продължителността на лечението и за необходимостта да се обърне навреме при постоянна или временна смяна на адреса, за да се гарантира продължаването на лечението.

При всички посещения на пациента при медицински специалисти (пневмофтизиатър, специалист вътрешни болести и/или общопрактикуващ лекар), трябва да се подчертава необходимостта от редовен прием на всички лекарства и да се откриват и разрешават проблеми, които могат да предизвикат прекъсването му.

6.3.2. Мерки за намаляване продължителното прекъсване на лечението

Всеки пациент, пропуснал уговорена среща за получаване на лекарствата, трябва да бъде издирен активно чрез съответните средства на уточнените преди това адреси за контакт. Особено важно е да се установи причината за отсъствието на пациента и да се продължи лечението. По време на лечението трябва да се установи връзка с пациента възможно най-скоро след пропускане на лечението, в рамките на една седмица след това.

6.3.3. Поведение при пациенти, прекъснали лечението

Поведението при пациентите, прекъснали лечението, е сложно и изисква съобразяване с различни фактори (имунен статус, степен на обратно развитие на заболяването от предишното лечение, лекарствена чувствителност), които може да се установят трудно. На Таблица 4 е представен възможен алгоритъм за решение на проблема:

Таблица 4.: Дейности при прекъсване на лечението на туберкулозата

Прекъсване за по-малко от 1 месец

- Издирване на пациента

▪ Изясняване на причината за прекъсване ▪ Продължаване на лечението и удължаване за компенсиране на липсващите дози				
Прекъсване за 1-2 месеца				
Дейност 1		Дейност 2		
▪ Издирване на пациента ▪ Изясняване на причината за прекъсване ▪ Директно изследване на 3 храчки. Продължаване на лечението, докато се изчакват резултатите.	Ако е с отрицателна микроскопия или с извънбелодробна туберкулоза	Продължаване на лечението и удължаване на срока му за компенсиране на липсващите дози		
	Ако една или повече храчки са с положителна микроскопия	Лечението е получавано > 5 месеца	Продължаване на лечението и удължаване на срока му за компенсиране на липсващите дози	
		Лечението е получавано < 5 месеца	Категория I: започва се лечение за Категория II. Категория IV	
Прекъсване над 2 месеца				
▪ Директно изследване на 3 храчки ▪ При възможност, изясняване на причината за прекъсване	С отрицателна микроскопия или с извънбелодробна туберкулоза	Клинична преценка според конкретния случай дали да се започне отново или да продължи лечението		
	Една или повече храчки са с положителна микроскопия	Категория I	Започва се лечение за Категория II	
		Категория II	Категория IV	

7. Контролиране на резултатите от лечението:

7.1. Цели

7.1.1. Да се мониторира и контролира лечението и в края на лечебния курс да се регистрира отговора на лечението;

7.1.2. Да се контролира и лекува лекарствено-индуцираната токсичност.

7.2. Контролиране на отговора от лечението

При пациентите с белодробна туберкулоза с положителна микроскопия трябва се провежда микробиологичен мониторинг. Ненужно, несигурно, вредно и разточителство на средства е честото контролиране на пациентите чрез рентгенографии на гръдния кош. За пациенти с белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия на храчка и с извънбелодробна туберкулоза клиничното контролиране е обичайният начин за оценка на отговора от лечението.

7.2.1. Новооткрити пациенти с белодробна туберкулоза с положителна микроскопия на храчка (Категория I)

Отговорът на лечението трябва да се контролира чрез микроскопско изследване на храчки. Изследването на храчки става без прекъсване на лечението.

Микроскопското изследване на храчки се провежда в края на втория, петия и последния месец на 6- или 8-месечните лечебни режими. Отрицателните микроскопски изследвания означават добър резултат от лечението, което насърчава пациента и медицинския персонал, отговорен за провеждане на лечението.

В края на втория месец от лечението повечето пациенти са с отрицателни микроскопски резултати и започват продължителната фаза на лечение.

Ако пациентът е с положителен микроскопски резултат от храчка, това означава:

7.2.1.1. най-често, че в началната фаза на лечение придържането на пациента към лечението е недостатъчно;

7.2.1.2. има слаба конверсия на микроскопията на храчка, т.е. пациентът има обширно разпадане и голям първоначален бактериален товар;

7.2.1.3. пациентът може да има лекарствено резистентна туберкулоза, която не се повлиява от лечението с основните противотуберкулозни лекарства.

Независимо от причината, ако микроскопското изследване на храчки е положително в края на втория месец, интензивната фаза на лечение се удължава с още един месец. След това пациентът започва продължителна фаза в пълен обем. Може да се проведе микроскопско изследване в края на третия месец, за да се оцени конверсията на микроскопията на храчка в кохортата пациенти. Ако храчките са с положително микроскопско изследване в края на петия месец, това представлява неуспех от лечението. Пациентът се пререгистрира във Категория II като неуспех от лечението и продължава до завършване на пълен курс.

7.2.2. Случаи с предходно лечение с белодробна туберкулоза с положително микроскопско изследване на храчка (Категория II)

Микроскопското изследване на храчки се прилага в края на интензивната фаза на лечение (в края на третия месец), по време на продължителната фаза на лечение (на втория месец от началото ѝ) и в края на лечението.

Ако пациентът е с положителна микроскопия в края на третия месец, интензивната фаза на лечение с 4 лекарства продължава още един месец и се провежда микроскопско изследване на храчки в края на четвъртия месец. Ако пациентът все още е с положителна микроскопия в края на четвъртия месец, се изпраща храчка в лабораторията за културелно изследване и тестване за лекарствена чувствителност, и пациентът започва лечение в продължителната фаза.

Ако резултатите от културелното изследване и тестването за лекарствена чувствителност показват резистентност към 2 от 3-те препарата, включени в продължителната фаза, пациентът трябва да бъде насочен към специализиран център за обсъждане на лечение с резервни противотуберкулозни лекарства. Положителните резултати от микроскопското изследване в края на петия месец означават неуспех от режима на повторно лечение и пациентът се включва в стандартен режим за лечение на хронични случаи.

7.2.3. Новооткрити пациенти с белодробна туберкулоза с отрицателно микроскопско изследване на храчка (обичайно Категория III)

Пациентите с белодробна туберкулоза с отрицателно микроскопско изследване на храчка трябва да се преценяват клинично; телесното тегло е подходящ индикатор при оценка на повлияването.

Храчките трябва да се изследват микроскопски в края на втория месец в следните случаи: влошаване на болестта поради неспазване на лечението или грешка в първоначалната диагноза (т.е. пациент с положително микроскопско изследване, неправилно диагностициран с отрицателни микроскопски резултати) и лекарствена резистентност. Пациент, първоначално диагностициран с отрицателна микроскопия на храчка и третиран в Категория III, който има положителен микроскопски резултат в края на втория месец, трябва да започне пълен курс на лечение в Категория II. Изходът от първоначалното лечение трябва да бъде „неуспех от лечението” и пациентът да се пререгистрира.

7.2.4. Извънбелодробна туберкулоза

Отговорът от лечението може да се контролира единствено чрез клинично наблюдение. Както и при случаите с белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия, теглото на пациента е подходящ индикатор.

7.3. Записване на изхода от лечение

В края на лечебния курс в областното лечебно заведение за всеки пациент се записва изхода от лечението в журнала за случаи на туберкулоза. Таблица 5 показва определенията за изхода от лечение, съгласно Методическо указание за определения на случаите на туберкулоза и система за отчетност.

Таблица 5: Записване на изхода от лечение на пациентите с чувствителна туберкулоза

Излекуван	Случай с микробиологично диагностицирана белодробна туберкулоза в началото на лечението, който е с отрицателно микроскопско или културелно изследване през последния месец на лечението.
Завършено лечение⁸	Случай с ТБ, който е завършил лечението без критерии за неуспех, но няма данни, удостоверяващи, че резултатите от микроскопските или културелните изследвания през последния месец на лечението и поне веднъж преди това са били отрицателни – не са били проведени или резултатите от тях не са налични
Неуспех от лечението	Случай с ТБ, при който резултатите от микроскопските или културелните изследвания са положителни на петия месец или на по-късен стадий от лечението. ⁹
Починал	Случай с ТБ, починал след поставяне на диагнозата, преди започване на лечението или по време на лечението, независимо от причината за смъртта
Отпаднал от проследяване	Случай с ТБ, който не е започнал лечение или чието лечение е било прекъснато в продължение на 2 или повече последователни месеци
Недокументиран изход от лечението	Случай с ТБ с неизвестен изход от лечението. Тук се включват случаи „прехвърлени към” друго лечебно заведение за лечение на туберкулоза, както и случаи, за които изходът от лечението е неизвестен

7.4. Кохортен анализ на изхода от лечението на пациентите с чувствителна туберкулоза

Кохорта е група пациенти, диагностицирани и регистрирани за лечение за определен период от време (обикновено 3 месеца).

Областният координатор изготвя тримесечните отчети за резултатите от изхода от лечението и в края на всяка година, съгласно Методическо указание за определения на случаите на туберкулоза и система за отчетност.

Областният координатор по туберкулоза изготвя тримесечни отчети за изхода от лечението на случаите на туберкулоза за областта. Отчетите се изпращат в централното звено на Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата, където се провежда верификация на данните и се изпраща обратна информация до областното лечебно заведение за диагностика и лечение на туберкулоза.

В централното звено на Националната програма се прави кохортен анализ за всеки 6 –месеца и годишно за регистрираните в страната случаи на туберкулоза, заболяемостта, оценка на изхода от

⁸ Сумата от броя на излекуваните и завършилите лечение пациенти се определя като „успех от лечението”

⁹ Към тази категория се включва и пациент, който преди началото на лечението е бил с отрицателна микроскопия и е станал положителен след завършването на интензивната фаза на лечение или има реверсия в продължителната фаза.

лечение на новооткритите пациенти, които се използват като главни индикатори за качеството на прилаганите интервенции. Кохортният анализ е ключов управленчески метод, позволяващ установяване на проблеми, за решаването на които трябва да се предприемат подходящи действия и да се подобри изпълнението на Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата.

7.5. Кохортен анализ на изхода от лечението при хроничните случаи и пациентите с мултирезистентна туберкулоза

Резултатите от лечението за RR-TB, MDR-TB и XDR-TB случаи с туберкулоза, които са на лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред, се отчитат на 6 месеца от стартиране на лечението, след това най-рано след 20 месечно лечение, съгласно Методическо указание за определения на случаите на туберкулоза и система за отчетност. Оценката на изхода при хроничните случаи и пациентите с мултирезистентна туберкулоза изисква специален кохортен анализ.

7.6. Мониториране на пациенти с туберкулоза със значителни странични ефекти от противотуберкулозните препарати

Повечето пациенти с туберкулоза завършват лечението си без прояви на странични ефекти от лекарствата. При някои пациенти обаче се регистрират такива. Затова е важно пациентите да се мониторира клинично по време на лечението, за да се открият навреме страничните ефекти и да се реагира правилно. Не са необходими редовни лабораторни изследвания.

Медицинският персонал може да мониторира страничните ефекти на лекарствата чрез обучение на пациентите как да разпознават симптомите на обичайните странични ефекти и да съобщават при появата им и да събира анамнестични данни от пациентите при явяването им за получаване на лекарствата за такива симптоми.

7.7. Предпазване от странични ефекти на лекарствата

Медицинският персонал може, да намали някои предизвикани от лекарствата странични ефекти, например предизвиканата от Изониазид периферна невропатия. Тя обикновено се изяснява като схващане, чувство за изтръпване и парене по краката, и обикновено се среща при хора с хронична злоупотреба с алкохол, недोхранване, захарен диабет, хронично чернодробно заболяване, ХИВ-инфекция, бременни жени и др. Тези пациенти трябва да приемат профилактично лечение с Пиридоксин, 100 мг дневно, заедно с противотуберкулозните лекарства.

7.8. Странични ефекти на противотуберкулозните лекарства

Таблица 6 представя подхода според симптомите на най-често срещаните странични ефекти на основните противотуберкулозни лекарства. Страничните ефекти са класифицирани като незначителни и значителни. Пациент, който развие незначителни странични ефекти, трябва да продължи лечението на туберкулозата, понякога с намалени дози на лекарствата. Той получава и симптоматично лечение. Ако пациент прояви значителни странични ефекти, лечението или предизвикалото ги лекарство се спира. Възстановяването на по-нататъшното лечение зависи от естеството на страничната реакция.

Таблица 6: Подход според симптомите на страничните ефекти на основните противотуберкулозни лекарства

Странични ефекти	Лекарство(а), вероятен причинител	Поведение
Незначителни Безапетитие, гадене, коремна болка Ставни болки	Пиразинамид, Рифампицин Пиразинамид	Продължават се лекарствата, проверяват се дозите им. Лекарствата се дават с малки порции храна или последно през нощта. Аспирин

Чувство за парене в краката Оранжева/червена урина	Изониазид Рифампицин	Пиридоксин 100 мг дневно Пациентите трябва да бъдат уведомени в началото на лечението, че това се среща обичайно и е нормално
Значителни		Спиране на лекарството(а), причина за това.
Сърбеж, кожен обрив	S, H, R, Z	
Глухота (при отоскопия не се открива ушна кал)	Стрептомицин	Спиране на Стрептомицин, включва се Етамбутол
Виене на свят (световъртеж и нистагъм)	Стрептомицин	Спиране на Стрептомицин, включва се Етамбутол
Жълтеница (при изключване на други причини), хепатит	Изониазид, Пиразинамид, Рифампицин	Спиране на противотуберкулозните лекарства (виж по-долу)
Обърканост (подозира се остра чернодробна недостатъчност при наличие на жълтеница)	Повечето противотуберкулозни лекарства	Спиране на противотуберкулозните лекарства. Изследване на чернодробна функция и протромбиново време
Нарушение в зрението (при изключване на други причини)	Етамбутол	Спиране на Етамбутол
Шок, пурпура, остра бъбречна недостатъчност	Рифампицин	Спиране на Рифампицин

7.9. Поведение при кожни реакции

Ако пациент получи сърбеж и не се установи друга причина (напр. краста), препоръчваният подход е опит за симптоматично лечение с антихистаминови препарати, успокояване и избягване на изсушаване на кожата, продължаване на противотуберкулозното лечение и внимателно наблюдение на пациента. При поява на кожен обрив, всички противотуберкулозни препарати трябва да се спрат. След като реакцията отзвучи, те се възстановяват. Проблем е възстановяването на лечението, когато не е известен препаратът, причинил страничната реакция.

Лекарствена проба може да открие препарата, причинил реакцията. Започва се с противотуберкулозния препарат с най-малка вероятност за предизвикване на реакцията (напр. Изониазид). При започване с малка начална доза, ако се появи реакция към нея, тя ще е по-слаба от тази към пълната доза. Дозата се повишава постепенно в рамките на три дни.

При липса на реакция процедурата се повтаря, като се добавя още един препарат. Реакция след прибавянето му означава, че той е причинителят ѝ. Няма доказателства, че този подход води до лекарствена резистентност. Ако лекарството, причинило реакцията, е Пиразинамид, Етамбутол или Стрептомицин, лечението на туберкулозата се възстановява без този препарат. При възможност лекарството, причинило реакцията, се заменя с друго, което може да наложи удължаване на лечебния режим за намаляване риска от рецидиви.

7.10. Поведение при лекарствено индуциран хепатит

Повечето противотуберкулозни препарати могат да увредят черния дроб. Изониазид, Пиразинамид и Рифампицин са най-честите причинители, Етамбутол – по-рядко. Ако пациент

развие хепатит по време на лечението на туберкулозата, причината може да бъде самото лечение или друго състояние. Особено важно е да се установят другите възможни причини, преди да се заключи, че хепатитът е лекарствено индуциран. Ако диагнозата е лекарствено индуциран хепатит, противотуберкулозните препарати трябва да се спрат. Трябва да се въздържа от прилагане на лекарствата дотогава, докато стойностите на кръвния билирубин се възстановят до нормалните. Безсимптомна жълтеница без данни за хепатит вероятно се дължи на Рифампицин. Ако обаче хепатит предизвиква клинично проявена жълтеница, препоръчва се да се избегне Пиразинамид. При тези пациенти се предлага режим с 2-месечна начална фаза със Стрептомицин, Изониазид и Етамбутол ежедневно, последвана от 10-месечна продължителна фаза с Изониазид и Етамбутол (2 SHE/10 HE). Тежко болни пациенти с туберкулоза с лекарствено индуциран хепатит могат да имат фатален край. В този случай пациентът трябва да бъде лекуван с две от най-малко хепатотоксичните лекарства: Стрептомицин и Етамбутол. След овладяването на хепатита трябва да се възстанови обичайното лечение на туберкулозата.

8. Туберкулоза при децата

8.1. Епидемиология

Децата се заразяват с туберкулоза най-често от възрастен член на семейството. Децата могат да развият туберкулоза във всяка възраст, като по-често боледуват деца в ранна детска възраст. Относителен дял на случаите на туберкулоза сред децата в България за периода 2009 - 2014 г. представлява около 10% от общия брой на случаите на туберкулоза.

Съотношението на белодробната към извънбелодробната туберкулоза при децата обикновено е около 3:1, но то се променя в зависимост от различни фактори: възраст, възможност за изследване на контактните и вероятно от генетични фактори.

Децата могат да се заразят и с *M. bovis* чрез пиене на необработено мляко от заразени крави.

Рискът от инфекция при децата зависи от продължителността на контакта. Например, ако майката е с белодробна туберкулоза с положителна микроскопия на храчка, нейното дете твърде вероятно ще се зарази поради твърде близкия контакт и повишения риск от инхалиране на голямо количество инфектирани аерозоли. Колкото по-голяма е експозицията, толкова по-вероятно е развитието на заболяване.

По-голямата част от заразените деца не извяват туберкулозно заболяване по време на детството. Единственото доказателство за наличие на инфекция може да бъде положителният кожен туберкулинов тест. Вероятността от развитие на заболяване е най-голяма скоро след заразяването и с времето тя постепенно намалява. Децата в ранна детска възраст са с особен риск от развитие на заболяването. Ако заразените деца се разболеят, по-голямата част от тях развиват симптоми в рамките на една година след заразяването. Периодът между инфектирането и изявата на болестта може да бъде не по-малко от 6-8 седмици. Различни фактори и заболявания могат да съдействат за развитието на инфекцията – ХИВ, морбили, варицела, грип, коклюш и белтъчно-калорийно недохранване и др. Тези заболявания също са по-чести при новородените и деца в ранна детска възраст.

8.2. Клинични прояви и диагноза

Най-често при децата се среща извънбелодробната туберкулоза, особено вътрегръдната. Обичайните форми на извънбелодробна туберкулоза включват туберкуозна лимфаденопатия, туберкуозен менингит, туберкуозни изливи (плеврален, перикарден и перитонеален) и туберкулоза на гръбначния стълб. Диагнозата на туберкулозата на дихателните органи при деца е трудна, защото процесът на имуногенеза и периодът на латентна туберкуозна инфекция (LTBI) е значително продължителен до изявата на морфологични промени в белите дробове или в други органи и системи.

Бацилоотделянето при деца се среща относително по-рядко. Белодробната туберкулоза с положителна микроскопия на храчка обичайно се диагностицира при децата от училищна възраст.

Заболеваемостта от белодробна туберкулоза при децата в пре- и пубертетна възраст се извява по-често като белодробна туберкулоза при възрастните (т.е. с разпадане).

8.2.1. Клинични форми на туберкулозата при деца

8.2.1.1. Първично туберкулозно заболяване – период на вираж на туберкулиновата чувствителност и се характеризира с нормална рентгенография на гръден кош; диагнозата по-често се основава на клинични белези – възловиден еритем и фликтенолозен кератоконюнктивит и персистиращ интоксикационен синдром.

8.2.1.2. Често едностранна лимфаденопатия, хилусна или медиастинална, без рентгенологични отклонения в белите дробове (без явно паренхимно ангажиране). Тя е най-често срещана форма (70-80 %), трябва да се класифицира като извънбелодробна туберкулоза и да се лекува като Категория III.

8.2.1.3. Появата на първичен комплекс, съчетаващ хилусна/ медиастинална лимфаденопатия и малко засенчване в белите дробове с диаметър 3-10 мм („първичен афект“) е класическа проява на първична белодробна туберкулоза. Той се среща относително по-рядко (в 20 %, обикновено при деца под 5 години). Класифицира се като случай с белодробна туберкулоза и трябва да се лекува като Категория III.

8.2.1.4. Рядко се открива дялово или сегментно засенчване в белите дробове, съчетано с едностранна лимфаденопатия от същата страна. Белодробна туберкулоза с по-голямо паренхимно ангажиране трябва да се третира като Категория I. Когато в резултат на бронхиалната компресия се развие ателектаза, кортикостероидите може да са ефикасни като допълнение на лечението. Разпадането на първичната увреда в белите дробове при деца е значително по-рядко и се класифицира като белодробна туберкулоза, често с положителна микроскопия на храчка.

8.2.1.5. Остра хематогенно дисеминирана туберкулоза с или без менингит. Туберкулозния менингоенцефалит се класифицира като много тежка извънбелодробна форма на туберкулозно заболяване, Категория I.

8.2.1.6. Следпървична белодробна туберкулоза (обикновено при деца над 14 години): без разпадане, с отрицателна микроскопия на храчка, или с разпадане, с положителна микроскопия на храчка. Категория I.

8.2.1.7. Следпървична извънбелодробна туберкулоза: Категория I или III.

8.2.2. Критерии за диагноза:

Диагнозата на туберкулоза е трудна, особено при децата в ранна детска възраст. Важни за диагнозата са:

8.2.2.1. Контакт с болен с белодробна туберкулоза с положителна микроскопия на храчка;

8.2.2.2. Симптоми от страна на дихателната система над 2-3 седмици, без клиничен отговор на широкоспектърни антибиотици;

8.2.2.3. Персистиращ интоксикационен синдром;

8.2.2.4. Положителен кожен тест на стандартна доза 5 ТЕ български PPD-туберкулин: 15 мм или повече при VCG-ваксинирани деца; при тежка туберкулоза и/или при изразена имуносупресия, обаче, туберкулиновият тест може да бъде отрицателен при заразени лица. В България туберкулиновата чувствителност се изследва с 5 ТЕ български PPD туберкулин.

Няма специфични клинични данни в подкрепа на диагнозата на белодробната туберкулоза. Те може да насочват и към други диагнози: астма, бронхиектазии, коклюш, чуждо тяло в дихателните пътища или сърдечно заболяване. Диагнозата на детската белодробна туберкулоза изисква рентгенография на гръден кош, въпреки че промените често са неспецифични и не я подкрепят напълно. По-чести са върховите инфилтрати и тези в средния дял, разпадането не е обичайно. Значението на кожния туберкулинов тест и на рентгенографията на гръден кош намалява още повече при недохранени деца и при заразени с ХИВ, още повече, че това са най-честите състояния, които трябва да се разграничат от туберкулозата. Рентгенологичните и клиничните белези, съмнителни за туберкулоза, обаче, стават по-специфични, ако се установи, че детето е било в тесен

контакт с диагностициран случай с белодробна туберкулоза, особено с положителна микроскопия на храчка.

Специално внимание заслужават усилията за установяване на положителна анамнеза за контакт. Положителната анамнеза повишава вероятността, че детето наистина има туберкулоза. Това може да доведе също и до откриване на недиагностициран преди това заразоносител. Затова анамнезата трябва да включва обстойно разпитване за всякакви симптоми, особено кашлица, на живи или скоро починали членове на семейството (домакинството).

Лесният за изпълнение обичаен тест при възрастни и по-големи деца с белодробна туберкулоза – микроскопско изследване на храчка – не е приложим при мнозинството от по-малките деца, които обикновено гълтат храчките си. Изследването на стомашни промивни води е единственият сигурен начин за доказване на бактерия от храчка. Този метод е приложим единствено и само в клинична обстановка. При липса на туберкулозни бактерии от изследване на стомашни промивни води в България се прилагат система от критерии, които правят диагнозата туберкулоза у деца възможна.

Ранната диагнозата на извънбелодробната туберкулоза при деца също много трудна поради нехарактерните клинични белези в самото начало на заболяването.

8.2.3. Туберкулинов кожен тест

Положителният туберкулинов тест не означава наличие или разпространение на туберкулозното заболяване; той означава само наличие на инфекция. При дете, което не е ваксинирано с BCG, туберкулиновият тест се определя като „положителен”, когато диаметърът на кожното уплътнение е 10 мм или повече. При дете, ваксинирано с BCG, уплътнение от 10-14 мм може да се дължи на ваксинация или на туберкулозна инфекция. Отрицателният туберкулинов кожен тест не изключва туберкулозна инфекция и наличието на уплътнение от 5-14 мм я потвърждава, ако са налице клинични белези и анамнеза за контакт. Малко вероятно е кожният туберкулинов тест да е положителен при дете с туберкулоза, ако то е с тежко недохранване, ХИВ - инфекция или разпространена туберкулоза (милиарна туберкулоза или туберкулозен менингит).

8.2.4. Влияние на ХИВ при диагнозата на туберкулозата при деца

ХИВ затруднява диагнозата и лечението на туберкулозата при деца поради следните причини:

8.2.4.1. Друго свързано с ХИВ заболяване, напр. лимфоцитен интерстициален пневмонит, може да се изяви като белодробна или милиарна туберкулоза.

8.2.4.2. Тълкуването на туберкулиновия кожен тест и на рентгенографията на гръден кош е по-несигурно.

8.2.4.3. Децата с туберкулоза и напреднало ХИВ -заболяване могат да не отговорят така добре на лечението на туберкулозата.

Изследването за ХИВ може да бъде от полза, особено ако резултатът е отрицателен, тъй като то повишава възможността за диагноза на туберкулозата. Положителният резултат за ХИВ, обаче, не изключва напълно вероятността за туберкулоза.

8.3. Лечение на туберкулозата при деца

DOT-стратегията е приложима за всички пациенти с туберкулоза, включително и при децата. При различните форми на белодробна и извънбелодробна туберкулоза при децата има утвърдени в клиничната практика терапевтични режими.

Препоръчаните режими и дозировки за лечението на детската туберкулоза са подобни на тези като при възрастните. Това е необходимо, защото унифицираният подход намалява разногласията и съдейства за придържане към лечението. Съществуват обаче значителни различия между децата и възрастните, които могат да повлияват на избора и дозирането на лекарствата. (Таблица 7, Таблица 8). Препоръчаните дозировки се основават на проучвания при възрастни, но метаболизмът на лекарствата е различен при отделните възрастови групи. Ефективността на ЕН в продължителната фаза никога не е изследвана при деца, докато RH има доказана ефикасност. При туберкулозния менингит смъртността е висока и дългосрочните последици са чести – най-добрата профилактика е

бързо поставената диагноза и лечение. При деца с туберкулозен менингит трябва да се прилагат Стрептомицин вместо Етамбутол, тъй като Етамбутол не преминава кръвно-мозъчната бариера. При туберкулозен менингит, при дялови/сегментни засенчвания, причинени от лимфаденопатия, и при полисерозити се прилагат кортикостероиди.

Таблица 7. Препоръчвани от СЗО режими за лечение на туберкулозата при деца

Клинични форми	Лечебен режим- ежедневен
Белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия на храчка Белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия на храчка с обширно паренхимно включване (сегментно/дялово засенчване) Туберкулоза на интраторакалните лимфни възли Туберкулоза на периферните лимфни възли	2 HRZ / 4 HR
Извънбелодробна туберкулоза Белодробна туберкулоза с положителна микроскопия на храчка Тежка извънбелодробна туберкулоза (дисеминирана остра туберкулоза, с ангажиране на коремната кухина, туберкулоза на гръбначния стълб и на перикарда)	2 HRZE / 4 HR
Туберкулозен менингит, остра милиарна туберкулоза, подостро хематогенно дисеминирана туберкулоза, туберкулозен остеоартрит	2 HRZ / 10 HR

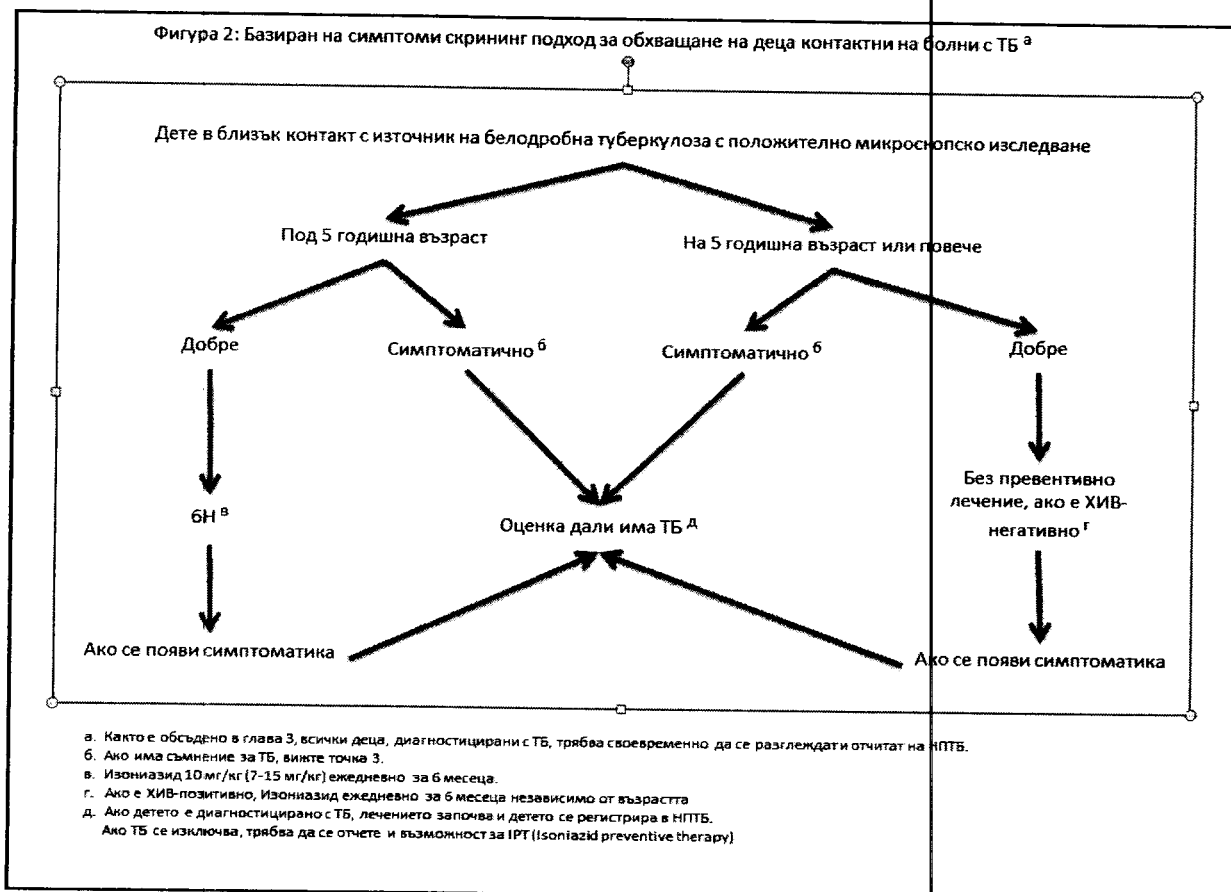
Таблица 8. Таблетки с фиксирани комбинации на лекарствени продукти при деца

Лекарствен продукт	Лекарствена форма	Съдържание за ежедневна употреба
Рифампицин+Изониазид (R+H)	Таблетки	60 mg+30mg
Рифампицин+Изониазид (R+H)	Таблетки	60 mg +60 mg
Рифампицин+Изониазид+Пиразинамид (R+H+Z)	Таблетки	60 mg+30 mg+150 mg

8.4. Поведение при деца, контактни на възрастни заразноносител (Фигура 2):

Препоръчва се активно издирване на деца, които са контактни в семейството на болни с белодробна туберкулоза с положителна микроскопия на храчка. Скринингът трябва да включва най-малко подробна анамнеза, обективно състояние, туберкулинов кожен тест, рентгенография на гръден кош и изследване за ХИВ. Децата с диагностицирана туберкулоза започват лечение. Децата, които са без отклонения и са на възраст под 5 години, трябва да получават профилактика с Изониазид 5 mg/kg ежедневно. Тя значително намалява вероятността от развитие на туберкулоза при тях. Децата на майки с положителна микроскопия на храчки, на естествено кърмене, са най-важната група за превантивно лечение. Профилактиката трябва да се провежда най-малко 6 месеца и изисква редовно (т.е. на всеки 2 месеца) проследяване. Децата на възраст над 5 години, които са без отклонения, не получават профилактика, а само се проследяват клинично.

Децата могат да се заразят и от болни с белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия на храчка, но тъй като разпространението ѝ е по-рядко, в тези случаи не се препоръчва активно издирване на контактните.



8.5. BCG ваксинация при деца

BCG представлява жива атенюирана ваксина, получена от *M. bovis*. Разширената програма за имунизация на СЗО препоръчва BCG-ваксинация, колкото е възможно по-скоро след раждането в страните с широко разпространение на туберкулоза.

Във всички страни на децата, за които е известно, че са с първична (напр. вродена) имунна недостатъчност, не бива да се прави BCG-ваксинация. Общоприето е становището, че след ефективна BCG-ваксинация се изгражда защита срещу всички форми на туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулозен менингит.

ХИВ инфекцията оказва въздействие върху BCG-ваксинацията. Иmunната реакция при BCG-ваксинацията може да бъде отслабена при ХИВ -инфектирани лица и конверсията към позитивен туберкулинов кожен тест след BCG е по-рядко срещана при тях. Дете, което не е било ваксинирано с BCG при раждането и има симптоми на ХИВ -заболяване, не трябва да бъде ваксинирано с BCG, защото съществува риск от дисеминиране на BCG-заболяване.

Ваксиналната програма в България по отношение на BCG датира от 1951 г. България произвежда собствена BCG-ваксина от Московски ваксинален субщам. Имунизационният календар по отношение на BCG в България включва:

8.5.1. Първична имунизация – на всички здрави новородени деца без противопоказания;

8.5.2. Реимунизация – на 7 години, 12 години, 17 години, след проверка на кожната туберкулинова чувствителност с 5 TE PPD туберкулин.

Малък брой от децата (1–2%) развиват усложнения след BCG-ваксинация – Бецежити. Тези усложнения най-често включват локални абсцеси, вторични бактериални инфекции, супуративен аденит и местно образуване на келоиди. По-голямата част от тези реакции отшумяват след няколко месеца. Децата, обаче, които развиват дисеминирано BCG-заболяване, трябва да се изследват за имунна недостатъчност и да се лекуват за туберкулоза, като се използват основни противотуберкулозни лекарства (с изключение на Пиразинамид, спрямо който *M. bovis* винаги е

резистентен). Лечението на страничните реакции при ХИВ -заразени деца или деца с други видове имунна недостатъчност е по-сложно и налага насочване към специалист.

9. Снабдяване и употреба на противотуберкулозните лекарства

9.1. Избиране на подходящи лекарствени форми.

При избиране на подходящи лекарствени продукти, целта е:

9.1.1. Да се улесни изписването на стандартизираното лечение;

9.1.2. Да се улеснят доставките и управлението на запасите;

9.1.3. Да се гарантира качественият контрол на лекарствата.

Изборът на подходящи форми зависи от режима на лечение. За пациенти могат да се изберат два вида стандартизирано краткосрочно химиолечение: едното с ежедневен прием, а другото - напълно или частично интермитентно.

Краткосрочният курс на лечение може да се прилага ежедневно или интермитентно 3 пъти седмично, което улеснява директно наблюдаваното лечение. Интермитентното лечение може да се прилага в продължителната фаза.

Основното предимство на комбинираните препарати с фиксирани дози от 2, 3 или 4 лекарства е да се предотврати монотерапията (употребата на един препарат). Те предлагат и други оперативни преимущества: предпазване от грешки при изписването и дозирането, опростяване на стандартизирането на режимите на лечение, спомагане за информираността на пациентите и здравния персонал, одобрение и придържане от страна на пациентите, подобряване на доставките и разпределението, и опростяване преценката на нуждите. Употребата на комбинирани препарати с фиксирани дози на Изониазид и Рифампицин намалява риска от монотерапия с тези бактерицидни лекарства, и приема на Изониазид с Етамбутол самостоятелно от пациентите през продължителната фаза.

9.2. Определяне на подходящите количества от всяко лекарство или комбинация от лекарства

Всяка година Експертния съвет по белодробни болести и туберкулоза определя прогнозните количества лекарствени продукти съобразно епидемиологичните данни, стандартизираните режими и се предвижда резервни запаси за всяко ниво: 3 месеца на областно ниво, годишно на централно ниво.

9.3. Осигуряване качеството на противотуберкулозните лекарства

Лечението се провежда с лекарствени продукти, разрешени за употреба съгласно Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина и нормативните актове по неговото прилагане.

9.4. Разпределение и съхранение на противотуберкулозните лекарства

Специално внимание се отделя на разпределението и съхранението на противотуберкулозните лекарства. Спазва се изискванията на производителя за транспортиране и съхранение на лекарствените продукти.

Лекарствата се съхраняват в аптеките на лечебните заведения.

9.6. Рационална употреба на противотуберкулозните лекарства

Осигуряването на адекватна информация за противотуберкулозните лекарства е от съществено значение за тяхната надеждна употреба. Директното наблюдение на лечението гарантира рационалната употреба на лекарствата от пациентите. Използването на резервни противотуберкулозни лекарства трябва да бъде ограничено само за специализирани за целта лечебни заведения.

10. ХИВ -инфекция и туберкулоза

Туберкулозата е най-често срещаната опортюнистична инфекция сред инфектираните с ХИВ. От изключително значение е осигуряване на взаимодействие между Националната туберкуозна програма и Националната програма за ХИВ /СПИН.

10.1. Свързаната с ХИВ туберкулоза като част от общата туберкуозна епидемия

Нелекуваната ХИВ -инфекция води до нарастващ имунен дефицит и повишена възприемчивост към инфекции, включително и туберкулоза. ХИВ поддържа туберкуозната епидемия чрез съдействие за прогресията на ранната или латентна инфекция с *M. tuberculosis* в активно туберкуозно заболяване. ХИВ повишава и честотата на реактивирането на туберкуозната инфекция. Повишаването на броя на случаите с туберкулоза сред хората с ХИВ /СПИН представлява повишен риск от разпространение на туберкулозата в обществото.

10.2. Свързаната с ХИВ туберкулоза като част от общата ХИВ /СПИН-епидемия

Туберкулозата е водеща причина за заболяемост и смъртност в общностите с високо разпространение на ХИВ. Рискът за развитие на туберкулоза при ХИВ - инфицираните е 10% годишно. В световен мащаб през 2013 г. е 1,1 милиона са с ХИВ -асоциирана туберкулоза, 360 000 смъртни случаи от ХИВ -ТБ. Повече от 80 % от случаите на ХИВ -асоциирана туберкулоза живеят в Африка на юг от Сахара, този регион носи и изключителното бреме на общата епидемия от свързаната с ХИВ туберкулоза.

През 2012 г. СЗО разработи пакет от 12 компоненти за координирани съвместни действия в областта на ХИВ и туберкулоза и ефективен контрол на заболяванията.

10.3. Особености на свързаната с ХИВ туберкулоза и отражение на ХИВ върху диагнозата.

При напредване на ХИВ -инфекцията броят на CD4-лимфоцитите намалява и техните функции се нарушават. Иmunната система е по-неспособна да предотврати растежа и разпространението на *M. tuberculosis*. По-често се срещат дисеминираните и извънбелодробните форми на заболяването.

10.3.1. Белодробна туберкулоза при възрастни с ХИВ -инфекция

И при инфектираните с ХИВ - пациенти белодробната туберкулоза е най-честата форма на заболяването. Изявата ѝ зависи от степента на имunosупресия. Таблица 9 представя как клиничната картина, резултатът от микроскопското изследване на храчка и промените на рентгенографията на гръден кош често се различават при острата и хронични фази на ХИВ -инфекция.

Таблица 9: Разграничаване на белодробната туберкулоза в острата и хронични фази на ХИВ - инфекция

Промени при белодробна туберкулоза	Стадий на ХИВ -инфекцията	
	Начален	Напреднал
Клинична картина	Често наподобява следпървична белодробна туберкулоза	Често наподобява първична белодробна туберкулоза
Резултат от микроскопско изследване на храчка	Често положителен	Често отрицателен
Промени на рентгенография на гръден кош	Често разпадания (може да бъде нормална)	Често инфилтрати без разпадания (може да бъде нормална)

Повишена е честотата на съобщаваните случаи на белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия на храчка в съчетание с ХИВ - коинфектирани болни. Често белодробната туберкулоза се разграничава трудно от другите свързани с ХИВ белодробни заболявания. Затова в много случаи се стига от хипо- до хипердиагностика на белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия на

храчка. Необходимо е придържане към препоръчаните диагностични указания и да се осигури добър качествен контрол на микроскопското изследване на храчка.

10.3.2. Извънбелодробна туберкулоза при възрастни с ХИВ -инфекция

Най-честите форми на извънбелодробна туберкулоза при възрастни са: плеврален излив, лимфаденопатия, туберкулозен перикардит, туберкулозен менингит и хематогенната (дисеминирана)/милиарна туберкулоза.

10.3.3. Туберкулоза при деца с ХИВ -инфекция

Най-разпространената изява на детската туберкулоза е извънбелодробната туберкулоза (най-често вътрегърдната). Белодробната туберкулоза обикновено е с отрицателна микроскопия на храчка. Както и при възрастните, обективното състояние на инфектирано с ХИВ дете зависи от стадия на ХИВ -заболяването. При ранната ХИВ -инфекция, когато имунитетът е добър, симптомите на туберкулозата са подобни на тези при дете без ХИВ -инфекция. След като ХИВ -инфекцията прогресира и имунитетът спадне, настъпва по-често дисеминиране на туберкулозата. Срещат се туберкулозен менингит, милиарна туберкулоза и разпространена лимфаденопатия. Установеният диагностичен подход към детската туберкулоза е по-ограничен при инфектираните с ХИВ пациенти. При отсъствието на усъвършенствани диагностични методи диагнозата на детската туберкулоза все още зависи в голяма степен от внимателната клинична преценка и контролиране на растежа, рентгенографията на гръден кош, туберкулиновия кожен тест и наличието на амнестични данни за туберкулоза в семейството.

10.4. Последици на ХИВ върху лечението на туберкулозата при инфектирани с ХИВ пациенти.

10.4.1. Лечение на туберкулозата при инфектирани с ХИВ пациенти.

Диагностичните категории се определят от същите критерии независимо от ХИВ -статуса. Така инфектираните с ХИВ новооткрити пациенти получават лечение в Категория I, ако те са с белодробна туберкулоза с положителна микроскопия на храчка, белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия на храчка с обширно паренхимно включване или тежки форми на извънбелодробна туберкулоза.

Лечението на туберкулозата при инфектирани с ХИВ е същото като при неинфектираните пациенти с туберкулоза.

10.4.2. Странични лекарствени реакции.

Инфекцията с ХИВ е свързана с повишен риск от странични реакции към много противотуберкулозни лекарства.

10.4.3. Отговор на инфектираните с ХИВ пациенти към лечението на туберкулозата.

10.4.3.1. Клинично протичане по време на лечението на туберкулозата

Обичайните свързани с ХИВ инфекции (пневмония и диария с техните усложнения, гъбични инфекции) са с голяма честота по време на лечението на инфектираните с ХИВ пациенти с туберкулоза и допринасят за повишения фатален изход на случаите. Контролът на пациентите по време на лечението на туберкулозата цели и откриването и лечението на тези инфекции.

10.4.3.2. Фатален изход на случаите и преживяемост

При коинфектираните пациенти с белодробна туберкулоза честотата на фаталния изход е голяма, поради по-голямата степен на имunosупресия. По-голямата смъртност при инфектираните с ХИВ пациенти с туберкулоза по време на и след лечението се дължи отчасти на самата туберкулоза и до известна степен – на другите свързани с ХИВ проблеми.

Няколко проучвания оценяват клиничния, рентгенологичния и микробиологичния отговор към 6-месечно лечение, включващо Рифампицин, при инфектирани и неинфектирани с ХИВ

пациенти с туберкулоза. Липсват убедителни данни за ефикасността на 8-месечните режими при коинфекцията ХИВ /туберкулоза. Режимите, които не съдържат Рифампицин в продължителната фаза, обаче, са свързани с по-голям риск от неуспех от лечението или от рецидиви, сравнени с 6-месечните режими с включването на Рифампицин.

10.4.3.3. Профилактика с Ко-тримоксазол.

Профилактиката срещу интеркурентни инфекции може да намали болестността и смъртността при инфектираните с ХИВ пациенти с туберкулоза. Провежда се задължителна профилактика с Ко-тримоксазол [Сулфаметоксазол (SMX) и Триметоприм (TMP) в съотношение 5:1]. Препоръчаната доза за възрастни е 960 mg веднъж дневно и за деца- SMX- 20 mg/kg и TMP- 4 mg/kg телесно тегло веднъж дневно.

10.4.3.4. Рецидиви на туберкулозата

Сред пациентите, завършили краткия курс на лечение, честотата на рецидиви е по-висока сред ХИВ -положителните, отколкото при ХИВ -отрицателните пациенти с туберкулоза. Профилактиката след лечението (напр. с Изониазид) може да намали риска от повторно развитие на туберкулозата при инфектираните с ХИВ, въпреки че няма доказателства за увеличаване на преживяемостта.

10.5. Консултиране и изследване за ХИВ на всички пациенти с туберкулоза

На всички новооткрити пациенти с туберкулоза се предлага изследване за ХИВ по следните причини:

- 10.5.1. Възможността за пациентите да знаят техния ХИВ -статус и прогноза;
- 10.5.2. Намаляване разпространението на ХИВ;
- 10.5.3. По-добра диагноза и поведение при другите свързани с ХИВ заболявания;
- 10.5.4. Избягване на лекарства, свързани с висок риск от странични реакции;
- 10.5.5. Възможност за предпазване от други инфекции (чрез употреба на Ко-тримоксазол);
- 10.5.6. Възможности за антиретровирусно лечение.

В страната над 74% на случаите на туберкулоза се изследват за ХИВ - инфесираност. Особено активно трябва да бъде предлагането на изследване за ХИВ на пациенти с туберкулоза с клинични белези, суспектни за инфекция с ХИВ (Таблица 10).

Таблица 10: Клинични белези, суспектни за инфекция с ХИВ при пациенти с туберкулоза

Анамнеза за:	• Сексуално предавани инфекции (СПИ) • Херпес зостер • Скорошна или рецидивираща пневмония • Тежки бактериални инфекции • Лечение за туберкулоза в близкото минало	
Симптоми:	• Отслабване на тегло (над 10 кг или над 20% от нормалното телесно тегло) • Болка зад гръдната кост при преглъщане (насочваща към кандидоза на хранопровода) • Чувство за парене на краката (периферна сетивна невропатия)	
Белези:	• Белег от херпес зостер • Сърбящ кожен обрив • Сарком на Капоши • Симетрична генерализирана лимфаденопатия • Орална кандидоза • Ангуларен хейлит	

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Орална левкоплакия • Некротизиращ гингивит • Гигантски афтозни разязвявания • Персистиращо болезнено генитално разязвяване |
|---|

Консултирането с осигуряване на конфиденциалност е от съществена важност преди и след изследването за ХИВ. Консултирането е диалог между пациента и лекаря, който осигурява информация и подкрепа.

10.6. Лечение на ко-инфектираните с ХИВ и туберкулоза

Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART) е не само лечение за ХИВ -инфекция, а е свързана с драматично намаляване на болестността и смъртността при инфектираните с ХИВ. Съществуват няколко условия за успешно лечение на ХИВ -инфекцията с HAART. Те включват значителни усилия за поддържане спазването на доживотно лечение и за контролиране на отговора към лечението, лекарствената токсичност и лекарствените взаимодействия.

10.6.1. Антиретровирусни лекарства

Наличните в момента антиретровирусни лекарства принадлежат към четири класа:

- 10.6.1.1. Нуклеотиди инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs);
- 10.6.1.2. Ненуклеотиди инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs);
- 10.6.1.3. Протеазни инхибитори (PIs);
- 10.6.1.4. Интегразни инхибитори;
- 10.6.1.5. Инхибитори на сливането;
- 10.6.1.6. Инхибитори на сливането и навлизането.

Антиретровирусната терапия при пациенти с ХИВ и туберкулоза се определя от специалистите по инфекциозни болести.

10.6.2. Лекарствени взаимодействия

Рифампицин стимулира активността на цитохром Р450-чернодробна ензимна система, която метаболизира PIs и NNRTIs. Това може да доведе до намаляване серумните нива на PIs и NNRTIs. Протеазните инхибитори и NNRTIs също могат да засилят или инхибират тази ензимна система, и да доведат до променени серумни нива на Рифампицин. Възможните лекарствени взаимодействия могат да имат като резултат неефективност на антиретровирусните лекарства, неефективно лечение на туберкулозата и повишен риск от лекарствена токсичност.

Понякога пациенти със свързана с ХИВ туберкулоза могат да получат преходно изостряне на симптомите и белези на рентгенологична изява на туберкулозата след началото на лечението на туберкулозата. Тази парадоксална реакция се наблюдава при инфектирани с ХИВ пациенти с активна туберкулоза и се разглежда като резултат от възвръщане на имунитета поради едновременното приемане на антиретровирусни и противотуберкулозни медикаменти. Симптомите и белезите могат да включват висока температура, лимфаденопатия, разширяване на симптоматиката от страна на ЦНС и влошаване на рентгенографската находка. Диагнозата на парадоксалната реакция трябва да се постави едва след изчерпателна преценка, изключваща друга причина, особено нефикасен режим на лечението на туберкулозата. При тежки парадоксални реакции може да се включи Преднизон (1-2 мг/кг за 1-2 седмици, след това с постепенно намаляващи дози), въпреки че липсват данни в подкрепа на този подход. Изониазид може да предизвика периферна невропатия. NRTIs (Диданозин, Залцитабин и Ставудин) също могат да предизвикат периферна невропатия и има вероятност от засилване на токсичността, ако се прибави Изониазид. Изониазид има и теоретично възможно взаимодействие с Абакавир.

10.6.3. Едновременно лечение на туберкулоза и ХИВ.

При пациенти със свързана с ХИВ туберкулоза с предимство се лекува туберкулозата, особено случаите с белодробна туберкулоза с положителна микроскопия на храчка. Пациенти със свързана с ХИВ туберкулоза, обаче, могат да получават антиретровирусна терапия едновременно с лечението на туберкулозата.

Решението за антиретровирусна терапия при пациенти с туберкулоза включва следните възможности:

10.6.3.1. Отлагане на антиретровирусната терапия до приключване на лечението на туберкулозата;

10.6.3.2. Отлагане на антиретровирусната терапия след края на интензивната фаза и използване на Изониазид и Етамбутол през продължителната фаза;

10.6.3.3. Лечение на туберкулозата с Рифампицин-съдържащ режим и използване на Ефавиренц с два NRTIs;

10.6.3.4. Лечение на туберкулозата с Рифампицин-съдържащ режим и използване на два NRTIs; след това смяна с максимално потискащ HAART-режим след приключване на лечението на туберкулозата.

10.7. Взаимодействие между програмите за туберкулоза и за ХИВ/ СПИН

10.7.1. Области на взаимен интерес

Тъй като ХИВ поддържа туберкулозната епидемия, програмите за туберкулоза и за ХИВ/ СПИН имат общи интереси: предпазването от ХИВ трябва да бъде приоритет за контрола на туберкулозата; грижите за туберкулозно болните и предпазването от туберкулоза трябва да бъде първостепенна задача за програмите за ХИВ/ СПИН.

10.7.2. Координирани грижи за инфектираните с ХИВ пациенти с туберкулоза

Медицинският персонал трябва да бъде информиран, че много ХИВ -позитивни пациенти с туберкулоза развиват други ХИВ -свързани заболявания по време на лечението на туберкулозата. Разработването на интервенции за намаляване честотата на опортюнистичните инфекции (т.е. профилактика с Ко-тримоксазол, антиретровирусна терапия) изисква ефективно взаимодействие с програмите за ХИВ/ СПИН. Продължителността на грижите за коинфектираните пациенти с ХИВ /ТБ изисква взаимодействие за грижи при различни условия на различни нива. Понякога пациентите знаят, че са положителни за ХИВ и след това развиват туберкулоза. По-често обаче пациентите откриват, че са ХИВ -положителни след развиване на туберкулоза. И в двата случая програмата за контрол на туберкулозата се нуждае от тясно координиране с други лечебни заведения, осигуряващи подкрепа и грижи за ХИВ -позитивните пациенти. Медицинският специалист, лекуващ инфектирания с ХИВ пациент с туберкулоза, е на ключова позиция да насочи пациента до съответните структури за консултиране, подкрепа и грижи за него и за неговото семейство.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 КЪМ Т. 3.4.4.1. АЛГОРИТЪМ ЗА ПОСТАВЯНЕ НА ДИАГНОЗА БЕЛОДРОБНА ТУБЕРКУЛОЗА ПРИ ВЪЗРАСТНИ



* Прецени за алтернативна диагноза

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 КЪМ Т. 4.2.5. ПРИМЕРИ ЗА БРОЯ НА ТАБЛЕТКИТЕ С ОСНОВНИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛОЗНИ ЛЕКАРСТВА, НЕОБХОДИМИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ СПОРЕД ТЕЛЕСНОТО ТЕГЛО

Таблица 1. Примери за режими (Категория I) с отделни противотуберкулозни лекарства при възрастни

	Телесно тегло (kg)			
	30-39	40-54	55-70	>70
Начална фаза- ежедневно				
H 100 mg	1.5	2.5	3	3.5
R 150 mg	2	3	4	4
Z 500 mg	1.5	2.5	3	4
E 250 mg	2.5	3	4	5
Продължителна фаза- ежедневно				
или H 100 mg	1.5	2.5	3	3.5
R 150 mg	2	3	4	4
или H 100 mg	1.5	2.5	3	3.5
E 250 mg	2.5	3	4	5
Продължителна фаза- 3 пъти седмично				
H 300 mg	1	1.5	2	2.5
R 150 mg	2	3	4	4

Таблица 2. Примери за режими с препарати с фиксирани дози на противотуберкулозните лекарства при възрастни

	Телесно тегло (kg)			
	30-39	40-54	55-70	>70
Начална фаза- ежедневно				
RHZE (150 mg+75 mg+400 mg+275 mg)	2	3	4	4
или: HRE (150 mg+75 mg+400 mg)	2	3	4	4
Категория II: добавяне на S (флакон 1 g) за 2 месеца	0.5	0.75	1	1
Продължителна фаза- ежедневно				
или RH (150 mg +75 mg)	2	3	4	4
Категория II: добавяне на E (250 mg)	2.5	3	4	5
или EH (400 mg +150 mg)	1.5	2	3	3
Продължителна фаза- 3 пъти седмично				
RH (150 mg+150 mg)	2	3	4	4
Категория II: добавяне на E (250 mg)	2.5	3	4	5

Таблица 3. Дневни дози на противотуберкулозните лекарствени продукти при деца

Противотуберкулозни препарати (съкращение)	Дози в mg/kg и максимални дози	
	Дневно	Макс. доза
Изониазид (H)	10 (7-15) mg/kg	300 mg за ден
Рифампицин (R)	15 (10-20) mg/kg	600 mg за ден
Пиразинамид (Z)	35 (30-40) mg/kg	
Етамбутол (E)	20 (15-25) mg/kg	

Таблица 4. Примери за режими с препарати с фиксирани дози на противотуберкулозните лекарства при деца (педиатрични форми)

	Телесно тегло (kg) до				
	4-6	7-10	11-14	15-19	20-24
Начална фаза- ежедневно RHZ (60 mg+30 mg+150 mg)	1	2	3	4	5
E 100 mg	1	2	2	3	4
Продължителна фаза- ежедневно RH (60 mg +30 mg)	1	2	3	4	5