

**МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ
РЕЗИСТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗА**

Съдържание

Речник на използваните съкращения в методичното указание	3
Съкращения на противотуберкулозните лекарствени продукти	4
1. Предварителна информация за DR-TB	5
2. Политическа подкрепа и координация	9
3. Определения: регистриране на случаите, микробиология и изход от лечението	13
4. Откриване на случаите	18
5. Лабораторни аспекти	21
6. Стратегии за лечение на MDR-TB и XDR-TB	31
7. Монорезистентни и полирезистентни щамове	44
8. Лечение на DR-TB при специални условия и ситуации	46
9. DR-TB и HIV-инфекция	53
10. Първоначална оценка, мониториране на лечението и преодоляване на нежеланите реакции	65
11. Осигуряване на лечение и обществена подкрепа за DR-TB	74
12. Поведение при пациентите след неуспех от лечението за MDR-TB	80
13. Поведение при контактните на пациентите с MDR-TB	83
14. Лекарствена резистентност и контрол на инфекциите	86
15. Човешки ресурси: обучение и кадрова политика	89
16. Управление на доставките на противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред	92
17. Система за регистриране и съобщаване на Категория IV	95
18. Справяне с DR-TB чрез грижи за пациентите	103
Приложение 1. Дозиране на лекарствените продукти за възрастни въз основа на телесното тегло	108
Приложение 2. Основни форми, регистри и отчети, използвани при Категория IV	110

Речник на използваните съкращения в методичното указание

ACSM	Застъпничество, комуникация и социална мобилизация
AFB	Киселинно-устойчиви бактерии (КУБ)
AIDS	Синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)
ART	Антиретровирусна терапия
BCG	БЦЖ – ваксина (Bacillus Calmette-Guérin)
CDC	Център за превенция и контрол на заболяванията на САЩ
CMV	Цитомегаловирус
CPT	Превантивна терапия с Ко-тримоксазол
CXR	Рентгенография на гръден кош
DOT	Пряко наблюдавано лечение
DOTS	Препоръчвана от СЗО стратегия за контрол на туберкулозата до 2005 г. и основа на новата стратегия на СЗО за „Спиране на туберкулозата“, представена през 2006 г.
DRS	Надзор над лекарствената резистентност
DR-TB	Резистентна туберкулоза
DST	Тест за лекарствена чувствителност (ТЛЧ)
EQA	Външна оценка на качеството
FDC	Комбинация с фиксирани дози
FIND	Фондация за иновативна нова диагностика
GLC	Комитет „Зелена светлина“ (Green Light Committee)
HAART	Високо активна антиретровирусна терапия
HEPA	Високоэффективно филтриране на въздуха (High Efficiency Particulate Air)
HIV	Вирус на човешкия имунен дефицит
IRIS	Възпалителен синдром на имунно преустройство
IUATLD	Международен съюз за борба с туберкулоза и белодробни болести
MDR-TB	Мултирезистентна туберкулоза
MIC	Минимална инхибираща концентрация
NNRTI	Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза
NRTI	Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза
NTM	Нетуберкулозни микобактерии (МОТТ)
PCR	Полимеразно-верижна реакция
PI	Протеазни инхибитори
PPD	Пречистен протеинов дериват
SMX	Сулфаметоксазол
SRL	Супранационална референтна лаборатория на СЗО
TMP	Триметроприм
UNAIDS	Програма на обединените нации за HIV/СПИН
WHO	Световна здравна организация (СЗО)
XDR-TB	Екстензивнорезистентна туберкулоза

Съкращения на противотуберкулозните лекарствени продукти

Група	Описание	Лекарствен продукт	Съкращение
1	Перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред	Изониазид Рифампицин Етамбутол Пиразинамид Рифабутин	H R E Z Rfb
2	Инжекционни противотуберкулозни лекарствени продукти	Канамицин Амикацин Капреомицин Стрептомицин	Km Amk Cm S
3	Флуорохинолони	Левифлоксацин Моксифлоксацин Офлоксацин	Lfx Mfx Ofx
4	Бактериостатични перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред	Етионамид Протионамид Циклозерин Теризидон Пара-аминосалицилова киселина (ПАСК)	Eto Pto Cs Trd PAS
5	Противотуберкулозни лекарствени продукти с неясна ефикасност или неясна роля при лечението на MDR-TB (не се препоръчват от СЗО за рутинно прилагане при пациенти с MDR-TB)	Клофазимин Линезолид Амоксицилин/ Клавуланова киселина Тиоацетазон Кларитромицин Имипенем	Cfz Lzd Amx/Clv Thz Clr Ipm

1. ПРЕДВАРИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА DR-TB

1.1. Цели

Представена е информация за появата на резистентната туберкулоза (DR-TB), ефектът ѝ върху общественото здраве, натрупания опит в третирането на пациентите и стратегиите за подход към лекарствената резистентност в рамките на националните програми за контрол на туберкулозата.

1.2 Стратегия на СЗО за „Спиране на туберкулозата”

Целите на стратегията за „Спиране на туберкулозата” са да се намали драстично бремето на туберкулозата до 2015 г. в съответствие с Целите на хилядолетието за развитие и целите на Партньорството за „Спиране на туберкулозата” и да се постигне сериозен напредък в изследванията и развитието, необходими за елиминиране на туберкулозата. Стратегията за „Спиране на туберкулозата” продължава да се опира на основните компоненти на стратегията DOTS. Стратегията за „Спиране на туберкулозата” има шест основни компоненти:

1.2.1. Разширяване и усъвършенстване на стратегията DOTS

1.2.1.1. Непрекъсната правителствена подкрепа със стабилно и нарастващо финансиране.

1.2.1.2. Откриване на случаите с качествено микробиологично изследване.

1.2.1.3. Стандартизирано лечение с наблюдение и подкрепа за пациентите.

1.2.1.4. Ефективна система за доставки и управление на снабдяването с лекарства.

1.2.1.5. Система за мониторинг и оценка на въздействието.

1.2.2. Акцентиране върху туберкулоза/HIV, MDR-TB, XDR-TB и други предизвикателства чрез включване на съвместни дейности по туберкулоза/HIV, превенция и контрол на DR-TB, включително MDR-TB и XDR-TB, и обхващане на рисковите групи.

1.2.3. Засилване на системите за здравеопазване чрез взаимодействие с други здравни програми.

1.2.4. Включване на всички структури, предоставящи здравни услуги, включително обществени, неправителствени и частни, съгласно „Международните стандарти за грижи при туберкулоза”, с фокус върху рисковите групи и ситуации.

1.2.5. Подкрепа за болните с туберкулоза и рисковите общности чрез засилване на обществената ангажираност.

1.2.6. Стимулиране на изследвания в областта на разработване на нови лекарствени продукти, диагностикуми и ваксини.

1.3. Интегриране на диагностични и терапевтични структури за контрол на туберкулозата

Нелекуваните или неправилно лекуваните пациенти с DR-TB са източник на продължаващо разпространение на резистентни щамове, водещи до повишаване на бъдещите разходи и смъртност. В това методично указание е представена рамката на подхода към DR-TB.

1.4. Причини за DR-TB

Независимо какви са причините: микробиологични, клинични или програмни,

появата на DR-TB е феномен, който изцяло се дължи на човешка намеса. От микробиологична гледна точка резистентността е следствие на генна мутация, която прави лекарството неефективно срещу мутиралия бактерии. От клинична гледна точка причината е неадекватен, неправилно предписан или неспазван режим на лечение, който позволява на резистентния щам да стане доминантен при пациент с туберкулоза (*Таблица 1.1.*).

Краткосрочният курс на лечение при пациенти, заразени с резистентни щамове, може да създаде още по-голяма резистентност към използваните лекарствени продукти. Това е т.нар. „амплифициращ ефект“ на краткосрочния курс на лечение. Продължаващото разпространение на вече появили се резистентни щамове сред населението също е значителна причина за появата на нови случаи с DR-TB.

Таблица 1.1. Причини за неадекватно противотуберкулозно лечение

Предоставящи здравни услуги: неадекватни режими	Лекарствени продукти: неадекватна доставка или качество	Пациенти: неадекватен прием на лекарствени продукти
Неправилни указания Несъответствие с указанията Липса на указания Лошо обучение Липса на мониториране на лечението	Лошо качество Проблем с доставките на някои лекарствени продукти Лоши условия на съхранение Неподходяща доза или комбинация	Липса на сътрудничество (или липса на DOT) Липса на информация Липса на финансови средства Липса на транспорт Нежелани реакции Социални бариери Малабсорбция Състояния на зависимости

1.5. Фактори за развитие на DR-TB

Появата на случаи с високо резистентна туберкулоза засилват значението на превенцията на развитие на резистентност, тъй като смъртността при пациентите, инфектирани с високо резистентни щамове, е алармиращо висока.

Трябва да бъдат разгледани всички вероятни фактори, които допринасят за развитието на нови случаи с лекарствена резистентност (виж *Таблица 1.1.* със списъка от възможни фактори). Добре предписаното лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред при чувствителни случаи е най-добрата превенция за придобиване на резистентност. Навременното диагностициране на DR-TB и адекватните лечебни режими (Категория IV режими), предписани рано в процеса на лечение, са от особена важност за спиране на първоначалното разпространение. Интегрирането на DOTS към лечението на DR-TB допринася за елиминирането на всички възможни източници за разпространение на туберкулозата.

1.6. Разпространение и значимост на проблема DR-TB

По изчисления на СЗО през 2007 г. по света са регистрирани 9.27 млн. случаи с туберкулоза (139 на 100 000 население). Болшинството от тях са от Азия (55%) и Африка (31%). От заболяването са починали 1.3 млн. души (20 на 100 000 население). 1.37 млн. души (15% от случаите с туберкулоза) са били с коинфекция HIV/туберкулоза, от които са починали 456 000 души (33% от случаите с

коинфекция и 23% от всички смъртни случаи при HIV-инфектираните). От Европейския регион на СЗО, включващ и страните от бившия Съветски съюз в Централна Азия, произхождат 5% от случаите с туберкулоза.

През 2007 г. по изчисления на СЗО са регистрирани 511 000 случаи с MDR-TB, от които са починали 150 000 души. 85% от случаите произхождат от 27-те страни по света с високо бреме на MDR-TB и XDR-TB, 15 от които са в Европейския регион на СЗО. Петте страни с най-голям брой случаи с MDR-TB са: Индия (131 000 случаи), Китай (112 000 случаи), Руска федерация (43 000 случаи), Южна Африка (16 000 случаи) и Бангладеш (15 000 случаи). До края на 2008 г. в 55 страни по света е съобщен поне един случай с XDR-TB. За 2007 г. по изчисления на СЗО по света са регистрирани около 50 000 случаи с XDR-TB, а смъртните случаи сред тях са приблизително 30 000.

Резистентността е в тясна зависимост от наличието на предшестващо лечение. При вече лекувани пациенти вероятността за поява на резистентност е над 4 пъти по-висока, а при MDR-TB – над 10 пъти по-висока, отколкото при нелекувани пациенти. Общото разпространение на DR-TB често се свързва с броя на случаите на повторно лечение. Сред 22-те страни с високо бреме на туберкулозата случаите на повторно лечение съставляват от 4.4% до 26.9% от всички регистрирани по DOTS пациенти. В двете най-засегнати от туберкулозата страни, Китай и Индия, случаите на повторно лечение достигат до 20% от положителните при микроскопско изследване на храчка случаи.

Въпреки връзката с предшестващо лечение, резистентните щамове, включително тези с XDR-TB, се разпространяват бързо, особено в страните с голямо разпространение на HIV. В огнището на XDR-TB в КваЗулу-Натал, Южна Африка, половината от пациентите не са получавали противотуберкулозно лечение преди това. Припокриването на епидемиите от HIV и туберкулоза значително се влошават от XDR-TB, тъй като заразяването с тези щамове вероятно води до по-висока смъртност при пациенти, инфектирани с HIV. Такива щамове представляват сериозна опасност за глобалния контрол на туберкулозата, тъй като откриването им е трудно на места, където лабораторните ресурси и възможностите за лечение са силно ограничени.

1.7. DR-TB в България

През 2006 г. с ТЛЧ са изследвани общо 1 329 изолирани щамове от 18 области в страната, но без контрол на качеството на диагностиката. MDR-TB е съобщена при 53 пациенти, но само 39 от тях са потвърдени от Националната референтна лаборатория (НРЛ) по туберкулоза. През 2007 г., от 1 171 щамове, изследвани с ТЛЧ, 128 (10,9%) са били с монорезистентност и 50 (4,3%) – с полирезистентност. MDR-TB е потвърдена в 66 (5,6%) от случаите, от които 26 (2,6% от изследваните с ТЛЧ нови случаи с туберкулоза) са нови случаи и 20 (24,8% от изследваните с ТЛЧ случаи на повторно лечение) – случаи на повторно лечение (виж Таблица 1.2.). За 2007 г. по оценка на СЗО за страната ни случаите с MDR-TB са изчислени като 9,4% от всички новооткрити случаи с туберкулоза и 37% от случаите на повторно лечение, поради което СЗО включва България сред 27-те страни в света с високо бреме на MDR-TB.

Таблица 1.2. Честота на изолираните случаи с DR-TB в България през 2006 и 2007 г.

	2006 г.			2007 г.		
	Нови	Случаи на	Общо	Нови	Случаи на	Общо

	случаи, брой (%)	повторно лечение	случаи, брой	случаи, брой (%)	повторно лечение	случаи, брой
Брой изследвани с ТЛЧ	1 108	221	1 329	1 010	161	1 171
Брой случаи с монорезистентност	100 (9%)	27 (12.2%)	127 (9.6%)	113 (11.2%)	15 (9.3%)	128 (10.9%)
Брой случаи с полирезистентност	38 (3.4%)	12 (5.4%)	50 (3.8%)	39 (3.9%)	11 (6.8%)	50 (4.3%)
Брой случаи с MDR-TB	24 (2.2%)	29 (13.1%)	53 (4%)	26 (2.6%)	40 (24.8%)	66 (5.6%)

Данните за лекарствената чувствителност, предоставени от лабораторната мрежа в страната, не се приемат за национално представителни, защото ТЛЧ не се извършва във всички области и не навсякъде е в съответствие с международните стандарти и с препоръките на СЗО. НРЛ по туберкулоза стартира дейността си едва през 2006 г. и потвърждаването на щамовете с MDR-TB беше въведено през 2007 г.

В началото на 2010 г. в България ще стартира проучване на лекарствената резистентност на туберкулозата, което ще бъде разработено и изпълнявано с техническата помощ на СЗО и Супранационалната референтна лаборатория (SRL) в Италия. Проучването ще има за цел да предостави качествени данни за:

1.7.1. Изграждането на система за рутинен епидемиологичен надзор на лекарствената резистентност (DRS), която да обхваща данните за всички случаи на повторно лечение и национална представителна извадка от новите случаи на туберкулоза;

1.7.2. Осигуряване на научно обосновани данни, на базата на които да се планира, финансира и разширява обхвата на диагностиката и лечението на пациентите с MDR-TB;

1.7.3. Въвеждане на изследване на лекарствена чувствителност към лекарствени продукти от втори ред за всички потвърдени случаи с MDR-TB;

1.7.4. Разработването на индикатори и планирането на целеви стойности с оглед мониторинг на епидемиологичните тенденции за разпространение на MDR-TB, включително ниво на откриваемост и съобщаване на случаите, изход от лечението и оценка на ефективността на „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата”.

1.7. Подход към DR-TB, GLC и глобалният отговор към DR-TB

Работната група за проектите DOTS-Plus за справяне с MDR-TB (понастоящем Работна група за MDR-TB) беше основана през 1999 г., за да ръководи борбата в световен план за контрол върху MDR-TB. Тази работна група, част от „Партньорството за спиране на туберкулозата”, през 2000 г. създаде Комитета „Зелена светлина” (GLC – Green Light Committee), с цел осигуряване на техническа помощ за програмите, работещи по DOTS, за рационално използване на противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред и подобряване на достъпа до тези лекарства, които са с доказано качество и на минимални цени в световен мащаб. Тъй като DR-TB се оказва нарастваща заплаха за програмите, прилагащи DOTS, новите препоръки, описани в това методично указание, трябва да станат част от дейностите по контрола върху туберкулозата.

GLC е изработил механизъм, който помага на страните да се приспособяват според специфичните си нужди. На държавите, които кандидатстват пред GLC и покриват изискванията за добре функциониращи DOTS програми и изработени планове за справяне с DR-TB, се предоставят лекарствени продукти от втори ред

с доказано качество и на намалени цени. GLC предлага техническа помощ преди стартиране на програмите за контрол върху DR-TB и мониторира одобрените проекти.

Опитът показва, че реализирането на програма за контрол на DR-TB значително подобрява общия контрол върху туберкулозата и при чувствителни, и при резистентни форми на туберкулоза.

За контрола на DR-TB в световен мащаб, СЗО и партньорите ѝ препоръчват интегриран подход към заболяването и разширяване на адекватното лечение на DR-TB в зависимост от човешките, финансовите и техническите ресурси.

2. ПОЛИТИЧЕСКА ПОДКРЕПА И КООРДИНАЦИЯ

2.1. Цели

Продължителната политическа ангажираност е предпоставка за контрола над DR-TB. Представени са подходи за прилагане на конкретни мерки, които да гарантират всички аспекти на контрола над DR-TB и практическото изпълнение на „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата”.

2.2. Общи съображения

Продължителната политическа подкрепа и лидерството са в основата на всяка добра програма за контрол на туберкулозата. Правният и регулаторният контекст определя както потенциала, така и структурата и политиката на националните програми и програмите за контрол на DR-TB. Политическата подкрепа се изразява чрез адекватно финансово подпомагане и подходяща инфраструктура, включително оборудване и обучен персонал. Координацията между различните компоненти на обществените и частните програми и организации за здравни грижи е от основна важност за успешната реализация на програмите. Достатъчната подготовка и задържането на медицинския персонал и здравните работници зависи от дългосрочното правителствено планиране и подкрепа.

2.3. Политическа подкрепа

Политическата подкрепа се изразява във всички аспекти от процеса на осъществяване на здравната реформа, от планирането и реализацията до наблюдението и оценката.

Политическата подкрепа трябва да бъде осигурена от министерства и регионални структури, отговорни за контрола на туберкулозата, неправителствени организации и частен сектор, фармацевтична индустрия, академични и изследователски институции, професионални медицински сдружения и дарители. Тази подкрепа се изразява във финансови и човешки ресурси, подготовка, правни и регулаторни документи, инфраструктура и координация на всички партньори, включени във всички аспекти на рамката за контрол върху DR-TB.

2.3.1. Достатъчна финансова подкрепа

Бюджетът на „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата” трябва да бъде адекватен за ангажирането и запазването на достатъчно мотивиран персонал с умения за справяне с DR-TB, без да се нарушава целостта на персонала в Националната програма като цяло. Трябва да се осигурят необходимите финансови ресурси за осъществяване на програмната стратегия. Не би трябвало да има финансови бариери за достъпа на пациентите до

подходящи грижи за DR-TB. Необходимостта от човешки ресурси е обсъдена в Глава 15.

2.3.2. Регулаторни и оперативни документи

Преди стартиране на програма за контрол на DR-TB, на национално и регионално ниво трябва да се изработят политики като основа на цялата по-нататъшна юридическа, административна и техническа поддръжка, необходима за стартирането, реализацията и наблюдението на програмата. Регулаторните документи трябва да указват как програмата ще бъде интегрирана в Националната програма. Това може да се осъществи по следния начин:

2.3.2.1. Изработване на законодателство за осигуряването на правилната регистрация, наличност, качество, безопасност и разпространение на лекарствени продукти от втори ред (на национално ниво). (Често стриктен контрол върху лекарствените продукти от втори ред е възможен само след стартиране на програмата, с цел осигуряване на безплатни лекарства с доказано качество);

2.3.2.2. Сформиране на експертна комисия от специалисти на национално ниво която периодично да консултира отделните пациенти с DR-TB и да работи върху разрешаване на програмни проблеми;

2.3.2.3. При включване на различни организации в контрола на DR-TB е необходимо изработване на „Меморандум за разбирателство“ за разграничаване на отговорностите и финансирането им. Когато в програмите са ангажирани различни министерства, трябва да се подпише междуведомствено споразумение от всички институции, което да определя механизма за координиране на структурите за диагноза на туберкулозата и лечението на пациентите.

2.3.2.4. Изготвянето на програмен наръчник е средство за утвърждаване на оперативни и клинични процедури, за да се гарантира еднакъв подход. Той трябва да бъде официално приет от отговорните институции. Наръчникът описва лечебните режими, дефинира отговорностите на отделните партньори, предоставящи здравни услуги, и уточнява необходимите човешки ресурси. Той определя стандартните оперативни процедури за диагноза, регистриране, съобщаване, лечение и проследяване на пациентите, като допълнение към програмното мониториране и оценка. Елементи за програмния наръчник са предложени във Таблица 2.1.

Таблица 2.1. Примерна структура на Наръчник на Програмата за контрол на DR-TB.

Предварителна информация за DOTS и интегрирането ѝ в лечението на пациенти с DR-TB
Организация и управление на Програмата за контрол на DR-TB
Изисквания към откриването на случаите, диагнозата, класификацията и съобщаването на DR-TB
Организация на лабораторната мрежа, включително процедури за контрол на качеството за лабораториите, провеждащи културелни изследвания и DST
Лечебни режими за DR-TB
Поведение при нежелани ефекти, предизвикани от противотуберкулозни лекарствени продукти
Поведение при DR-TB в специални групи и условия (включително деца, бременни или кърмещи жени, болни от захарен диабет, HIV, бъбречна или чернодробна недостатъчност, възрастни, зависими от алкохол или наркотици, затворници)
Система за поведение при случаите, включваща DOT, преминаване към амбулаторно лечение, съдействие на пациентите и проследяване на

прекъснатите лечения
Стандарти за оценка и мониториране на лечението и на цялостното изпълнение на програмата
План за инфекциозен контрол в лечебните заведения и други методи за предотвратяване на DR-TB

2.4. Координация

Включва всички ключови участници, организации и външни партньори в контрола на DR-TB.

2.4.1. Национална програма за превенция и контрол на туберкулозата – Тя е централната координираща структура на дейностите, описани в стратегическата рамка. Подкрепата на необходимите ресурси, особено на силна централна управляваща структура, гарантира наличността на всички необходими елементи, от предписването на лекарства от втори ред до правилното изпълнение и мониториране на Програмата за контрол на DR-TB. При необходимост, Националната програма може да изгражда партньорства между всички свързани предоставящи здравни грижи.

2.4.2. Местна здравна система – Програмата за контрол на DR-TB трябва да се приспособи към местната инфраструктура. Организационната структура на програмата зависи от предоставящите здравни грижи. Прехвърлянето от стационарно към амбулаторно лечение или между областните лечебни заведения изисква грижи, предварително планиране и добра комуникация. В зависимост от това какви грижи се налагат по време на лечението на пациенти с DR-TB, екипите от медицински специалисти включват лекари, медицински сестри и социални работници.

2.4.3. На ниво общности – Включването на общностите и връзката с техните лидери може да бъде от голяма полза за реализиране на лечението и справянето с нужди, които лечебните заведения не могат да посрещнат сами. Образоването на общностите, участието и организирането им за решаване на проблеми, свързани с туберкулозата, може да утвърди мястото на общностите в програмите за контрол и да намали стигмата, свързана със заболяването. В много случаи общностите са помагали при справяне с временните нужди на пациентите, включително предоставяне на DOT, храна и/или жилище. Сътрудниците от общността често играят ключова роля в амбулаторните грижи за пациенти с DR-TB.

2.4.4. Координация със затворите – Разпространението в затворите е един от основните източници за заразяване с DR-TB и мерките за инфекциозен контрол могат да намалят значително случаите с тази форма на заболяването. В много от случаите лишението от свобода напускат затворите преди да са завършили лечението си. Тясната координация и комуникация със структурите на програмата за контрол на туберкулозата извън затворите, предварителното планиране, насочената социална помощ и изработените процедури при преместването помагат за завършване на лечението след напускане на затвора.

2.4.5. Координация между всички предоставящи здравни грижи (обществени и частни) – При пациенти от отдалечени райони е необходимо ангажиране на специалисти от първичната здравна помощ (ОПЛ) за гарантиране на ежедневен прием на лекарствата и наблюдение. При реализиране на обществено-частно партньорство движението на пациентите и информацията се осъществява двустранно.

2.4.6. Координация на международно ниво – със C3O, GLC, SRLs и други

международни организации.

2.5. Основни аспекти на Програмата за контрол на DR-TB

Още при планиране на дейностите трябва да се обсъдят всички въпроси, свързани с политическата подкрепа. Те включват: адекватна финансова помощ, подходяща нормативна уредба, достатъчни човешки ресурси, подходяща материална инфраструктура и добра комуникация. Необходимо е създаване на комуникационна стратегия за ефективно придвижване на информацията от централното към периферните нива и гарантиране на обратната връзка, и получаване на докладите от периферните в централното звено. Таблица 2.2. представя основните аспекти на Програмата за контрол на DR-TB.

Таблица 2.2. **Основни аспекти на Програмата за контрол на DR-TB**

Превенция
Качествено изпълнение на стратегията DOTS
Мерки за инфекциозен контрол в местата за лечение на всички пациенти с DR-TB
Насочване на контактите на MDR-TB
Лаборатории
Тестване и поддръжка на оборудването
Мерки за биологична безопасност
Доставка на реагенти
Система за супервизии и контрол на качеството (създадена връзка със SRL)
Система за съобщаване на лабораторните резултати в лечебното заведение
Наличие на лаборатория за мониториране на електролити, креатинин, липаза, функция на щитовидната жлеза, чернодробни ензими и хематокрит
Изследване за HIV, с възможност за предоставяне на консултиране и насочване
Изследване за бременност
Грижи за пациентите
Адекватен капацитет и обучен персонал за осигуряване на DOT и подкрепа за пациентите в лечебните заведения
Предоставяне на DOT и адекватно лечение в зависимост от заразността на пациента
Система за откриване и справяне с нежеланите ефекти, включително набавяне на необходимите лекарствени продукти
Подкрепа за пациентите и техните семейства, за да се гарантира придържане към лечението, напр. групи за подкрепа, психологическа консултация, заплащане на транспорта и хранителни добавки
Обучение на пациентите, техните семейства и общностите, вкл. намаляване на стигмата
Програмна стратегия
Интегриране с DOTS
Идентифициране и справяне с факторите за възникване на DR-TB
Публикувано и разпространено методично указание
Уточняване на критериите за подбор на пациентите
Определени и функциониращи лечебни заведения, предоставящи болнична и извънболнична помощ ¹
Интегриране на структурите за MDR-TB с тези, предоставящи грижи при HIV
Интегриране на всички предоставящи здравни грижи в Програмата за контрол на

¹ В България със заповед на Министъра на здравеопазването за стационарно лечение на пациентите с MDR-TB са определени СБАЛББ „Св. София” ЕАД, гр. София, и „СБАЛББ – Габрово” ЕООД, гр. Габрово.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЯ: РЕГИСТРИРАНЕ НА СЛУЧАИТЕ, МИКРОБИОЛОГИЯ И ИЗХОД ОТ ЛЕЧЕНИЕТО

3.1. Цели

Представени са определения на случаите, категориите за регистриране на пациентите, микробиологични термини, определения за изход от лечението и процедури за кохортен анализ на пациенти, които покриват диагностичните критерии на СЗО за Категория IV. Те допринасят за:

- 3.1.1. Стандартизирана регистрация на пациентите и записване за случаите;
- 3.1.2. Предписване на подходящи лечебни режими;
- 3.1.3. Оценка на случаите в зависимост от локализацията на заболяването, микробиологичните резултати и наличието на предшестващо лечение;
- 3.1.4. Кохортен анализ на регистрираните в Категория IV пациенти и на изхода от лечението за Категория IV.

3.2. Определения за лекарствена резистентност и диагностична Категория IV

3.2.1. DR-TB се потвърждава чрез лабораторни тестове, които показват, че заразните изолати от *M. tuberculosis* растат in vitro в присъствието на един или повече противотуберкулозни лекарствени продукти (виж Глава 5 за повече информация за лабораторните изисквания). Съществуват четири типа лекарствена резистентност на туберкулозните бактерии:

- 3.2.1.1. **Монорезистентна туберкулоза:** с резистентност към един противотуберкулозен лекарствен продукт.
- 3.2.1.2. **Полирезистентна туберкулоза:** с резистентност към повече от един лекарствен продукт от първи ред, различен от Изониазид (H) и Рифампицин (R) едновременно.
- 3.2.1.3. **Мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB):** с резистентност поне към Изониазид (H) и Рифампицин (R) едновременно.
- 3.2.1.4. **Екстензивнорезистентна туберкулоза (XDR-TB):** мултирезистентна туберкулоза (MDR-TB), съчетана с резистентност към който и да е флуорохинолон и към поне един от инжекционните лекарствени продукти от втори ред (Капреомицин, Канамицин и Амикацин).

3.2.2. Диагностичните категории пациенти с туберкулоза според СЗО са:

- 3.2.2.1. **Категория I** – Нови случаи с белодробна туберкулоза с положително микроскопско изследване на храчка с обширно паренхимно ангажиране; тежка съпътстваща HIV инфекция или тежки форми на извънбелодробна туберкулоза.
- 3.2.2.2. **Категория II** – Случаи с белодробна туберкулоза с положително микроскопско изследване на храчка с предшестващо лечение: рецидив, лечение след прекъсване, лечение след неуспех.
- 3.2.2.3. **Категория III** – Нови случаи с белодробна туберкулоза с отрицателно микроскопско изследване на храчка (различни от Категория I) и по-леки форми на извънбелодробна туберкулоза.
- 3.2.2.4. **Категория IV** – Хронични случаи (все още положителни при микроскопско

изследване на храчка след проведен под наблюдение курс на повторно лечение) и случаи с MDR-TB.

3.2.3. Диагностична категория IV включва пациенти с:

3.2.3.1. Потвърдена MDR-TB.

3.2.3.2. Подозирана MDR-TB. Експертната комисия следва да препоръча пациентът да получи лечение за Категория IV. Пациентите могат да се включват в регистрите на Категория IV и да започнат лечение за Категория IV преди да е потвърдена MDR-TB **само** ако представителни проучвания на DST или други епидемиологични данни показват много голяма вероятност за MDR-TB (виж *Глава 4*).

3.2.3.3. Полирезистентна туберкулоза. При някои случаи с полирезистентна туберкулоза се налага лечение за Категория IV. Тези пациенти се нуждаят от продължително лечение (18 и повече месеца) с противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред, комбинирани с два или повече лекарствени продукти от втори ред (виж *Глава 7, Таблица 7.1*) и трябва да се въведат в регистъра на Категория IV. Случаите с моно- и полирезистентност, които не се нуждаят от лекарствени продукти от втори ред или се нуждаят само от един лекарствен продукт от втори ред, се въвеждат в Областния туберкулозен регистър по DOTS.

3.3. Локализация на DR-TB (белодробна и извънбелодробна)

По принцип препоръчаните лечебни режими на DR-TB са сходни, независимо от локализацията на заболяването. Уточняването на местоположението е за целите на регистрацията.

3.3.1. Белодробна туберкулоза. Туберкулоза, която обхваща само белодробния паренхим и/или дихателните органи (ларинкс, трахея, бронхи).

3.3.2. Извънбелодробна туберкулоза. Туберкулоза на органи, различни от белите дробове и дихателните органи, напр. плевра, лимфни възли, корем, пикочо-полова система, кожа, стави и кости, менинги и др. Следователно туберкулозната вътрегръдна лимфаденопатия (медиастинална и/или хилусна) или туберкулозният плеврален излив без рентгенологични белези за ангажиране на белите дробове представляват случаи с извънбелодробна туберкулоза. Определянето на локализацията при случай с извънбелодробна туберкулоза с повече от една локализация зависи от мястото, където болестта е в най-тежка форма.

Пациенти с едновременна белодробна и извънбелодробна локализация следва да бъдат класифицирани като случаи с белодробна туберкулоза.

3.4. Конверсия на храчка

Микробиологичните изследвания, използвани при пациенти с DR-TB, включват микроскопско и културелно изследване на храчка. Резултатите от тях трябва да бъдат съобщавани в съответствие с международните стандарти. Тези изследвания трябва да бъдат направени в началото на лечението, за да се потвърди туберкулозното заболяване и да се групират пациентите според заразността им. Положителните от микроскопско изследване на храчка са най-заразни.

Преди да започне лечението за Категория IV, трябва да бъде взета поне една храчка за микроскопско и културелно изследване. За да се смята пациентът за **положителен в началото на лечението за Категория IV**, трябва да са налице

следните критерии: **поне едно културелно или микроскопско изследване да е било положително преди лечението; датата на събиране на пробата да е била по-малко от 30 дни преди или 7 дни след началото на лечението за Категория IV.**

Конверсията на хрчката се определя като две последователни отрицателни микроскопски и културелни изследвания от проби, взети в промеждутък от поне 30 дни. Трябва да се използват и двете микробиологични техники (микроскопско и културелно изследване) при мониториране на пациентите по време на цялото лечение (виж *Глава 10*). Датата на първите отрицателни културелни и микроскопски изследвания се определя като дата на конверсията.

Системата за регистриране и съобщаване отчита резултата от микроскопското и културелното изследване след 6 месеца от началото на лечението като междинен изход. Програмите често използват микроскопската и културелната конверсия на 6-тия месец за оценка на програмното изпълнение (виж *Глава 17*).

3.5. Регистрационна група на пациентите от Категория IV, на базата на предишно противотуберкулозно лечение

Пациентите от Категория IV трябва да бъдат регистрирани според наличието или липсата на предшестващо лечение, което е от полза за определяне на риска от MDR-TB. Тъй като DST се използва при определени рискови групи за MDR-TB (виж *Глава 4*), **наличието или липсата на предшестващо лечение трябва да бъдат оценявани към датата на вземане на пробата хрчка, която се използва за потвърждаване на MDR-TB.** Пациенти, регистрирани в Категория IV без лабораторно потвърждение за MDR-TB, трябва да се групират според наличието или липсата на предшестващо лечение към датата на регистриране в диагностична Категория IV.

Регистрационните групи описват наличието или липсата на предшестващо лечение и не претендират да обясняват причината/ите за лекарствена резистентност. В това методично указание не се използват термините „първична“ или „придобита“ резистентност, защото тези видове резистентност не могат да бъдат разграничени от повечето програми за контрол на DR-TB. Ако DST е направен преди началото на първото противотуберкулозно лечение на пациента, всяка документирана резистентност е първична. Ако DST установи нов тип резистентност при следващото му провеждане и генетично изследване докаже, че изследваният щам е същият, само тогава може да се заключи, че щамът има придобита резистентност. В противен случай може да се касае за нова инфекция с друг щам.

Всеки пациент от Категория IV следва да се класифицира по два различни начина:

3.5.1. Класификация според предишна употреба на лекарства, главно за да се предпише подходящият лечебен режим.

3.5.1.1. Нов. Пациент, който не е получавал противотуберкулозно лечение или го е получавал за по-малко от месец. Пациентите се поставят в тази група, ако им е направено DST в началото на режима за Категория I и са били преместени в режим за Категория IV поради потвърдена MDR-TB. Те трябва да се смятат за „нови“, ако DST е било проведено в рамките на месец от началото на лечението (дори да са получили повече от един месец лечение по Категория I, преди да се получат резултатите от теста и да бъдат регистрирани в Категория IV).

3.5.1.2. С предшестващо лечение само с лекарствени продукти от първи ред. Пациент, който е получавал лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти

от първи ред за един или повече месеци.

3.5.1.3. С предшестващо лечение с лекарствени продукти от втори ред.

Пациент, който е получавал лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред за един или повече месеци с или без противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред.

3.5.2. Класификация според изхода от предшестващото му лечение. Тя е съобразена с групите, използвани в системата за регистриране и съобщаване по DOTS, с допълнително подгрупиране на пациентите, които се лекуват след неуспех. Групирането позволява анализ на целевите групи за DST, епидемиологично мониториране и прогнозиране на бъдещи случаи с MDR-TB. Групите са следните:

3.5.2.1. Нов. Пациент, който не е получавал противотуберкулозно лечение или го е получавал за по-малко от месец.

3.5.2.2. Рецидив. Пациент, чийто последен изход от лечение е бил „излекуван” или „завършено лечение”, и който в последствие е бил диагностициран с микробиологично положителна туберкулоза от микроскопско или културелно изследване на храчка.

3.5.2.3. Лечение след прекъсване. Пациент, който се завръща към лечение, с микробиологично положителна туберкулоза от микроскопско или културелно изследване на храчка, след прекъсване на лечението от два или повече последователни месеца.

3.5.2.4. Лечение след неуспех на Категория I. Пациент, който е получил лечение за туберкулоза по Категория I, при който лечението е с неуспех. Неуспехът се дефинира като позитивиране на микроскопското изследване на храчка пет месеца или по-късно по време на лечението.

3.5.2.5. Лечение след неуспех на Категория II. Пациент, който е получил лечение за туберкулоза по Категория II, при който лечението е с неуспех. Неуспехът се дефинира като позитивиране на микроскопското изследване на храчка пет месеца или по-късно по време на лечението.

3.5.2.6. Прехвърляне. Пациент, който е прехвърлен от друг регистър за лечение на DR-TB, за да продължи лечение по Категория IV.

3.5.2.7. Друг. Има няколко вида пациенти, които може да не се вписват в нито една от посочените по-горе категории. Тук се включват:

3.5.2.7.1. Пациенти с положително микроскопско изследване на храчка с неизвестен изход от предшестващо лечение;

3.5.2.7.2. Лекувани пациенти с извънбелодробна туберкулоза;

3.5.2.7.3. Пациенти, получили няколко неуспешни курса лечение, считани за неизлечими или са били с активно туберкулозно заболяване без лечение, или с неадекватно лечение (виж *част 17.5*).

Въпреки че неуспехът от лечението по определение включва продължаващи положителни микроскопски изследвания на петия месец, много програми понякога провеждат културелни изследвания и DST по-рано от 5-тия месец.

HIV-статусът също се записва в началото на лечението и, ако е неизвестен, се препоръчва изследване на място (виж *Глава 17*).

3.6. Определение за изход от лечението на диагностична Категория IV

Следват взаимно изключващи се определения за изход от лечението при Категория IV, които разчитат на използване на микроскопско и културелно изследване на храчка за мониториране и се съобщават във Форми 01, 02 и 07

(виж Глава 17). Те са разработени в съответствие с шестте изхода от лечение на случаите с чувствителна туберкулоза, описани в стратегията DOTS.

3.6.1. Излекуван. Пациент от категория IV, който е приключил лечението си и има поне пет поредни отрицателни **културелни** изследвания от проби, проведени през 30 дни в последните 12 месеца на лечението. Ако през този период е докладвано само едно положително културелно изследване и ако няма клинично доказателство за влошаване на заболяването, пациентът също може да се смята за излекуван, стига положителното културелно изследване да е последвано от поне три отрицателни култури една след друга, взети най-малко през 30 дни.

3.6.2. Завършено лечение. Пациент от Категория IV, който е приключил лечението, но не отговаря на определението за излекуван поради липсата на микробиологични резултати (т.е. по-малко от пет културелни изследвания, направени през последните 12 месеци).

3.6.3. Починал. Пациент от Категория IV, който е починал от каквато и да е причина по време на курса на лечение на MDR-TB.

3.6.4. Неуспех. Лечението се смята за неуспешно, ако две или повече от петте **културелни** изследвания, записани през последните 12 месеца от лечението, са положителни, или ако е положително едно от последните три културелни изследвания (Лечението се смята за неуспешно и ако е взето клинично решение то да завърши по-рано поради влошаване на клиничната или рентгенова картина, или нежелани събития. Тези форми на неуспех от лечението могат да се обозначат отделно, за да се прави суб-кохортен анализ).

3.6.5. Прекъсване. Пациент от Категория IV, чието лечение е прекъснато за два или повече последователни месеца без медицинско разрешение.

3.6.6. Прехвърлен. Пациент от Категория IV, който е бил прехвърлен в друго лечебно заведение за регистриране и съобщаване и чийто изход от лечението е неизвестен.

Данните за изхода от лечението на пациентите, прехвърлени от други лечебни заведения, трябва да бъдат изпращани обратно към лечебните заведения, в които първоначално са били регистрирани. Отговорността за съобщаването на окончателния изход от лечението е на лечебното заведение, започнало лечението на пациента с MDR-TB.

3.7. Кохортен анализ

Всички пациенти трябва да бъдат анализирани в две различни кохорти (групи от пациенти), в зависимост от целта:

3.7.1. Лечебната група включва само пациенти, които започват лечение от Категория IV. Тя се определя от датата, в която е започнало лечението от Категория IV. Целта е главно да се оценят резултатите от лечението и тенденциите във времето.

3.7.2. Диагностичната група включва пациенти, диагностицирани с MDR-TB. Целта е главно да се оцени броя на пациентите с DR-TB, по подгрупи и във времето.

Таблица 3.1. *Полезни насоки за регистрация и определения*

Записване на първия изход от лечението. Изходът от лечението трябва да бъде записан за всички пациенти за първата категория, в която са регистрирани
Прехвърлен. Пациент, който е „прехвърлен“, продължава лечението си в друго лечебно заведение за DR-TB. Ако пациентът е напуснал програмата за контрол на

DR-TB и не може да бъде проследен, той се отнася към групата „прекъснал лечението“. Изходът на лечението на прехвърлен пациент се докладва на лечебното заведение, където е започната терапията.

Кохортните анализи трябва да се направят след 24 месеца и, при необходимост, след 36 месеца от началото на лечението на пациента (виж *Глава 17* и *Форма 07*). Междинно лечението се оценява на 6-тия месец след началото му (виж *Глава 17* и *Форма 06*).

4. ОТКРИВАНЕ НА СЛУЧАИТЕ

4.1. Цели

Описан е подходът при откриване на случаи и диагностика на пациенти, при които се подозира DR-TB. Обсъдени са няколко начина за контрол на DR-TB. Стратегиите варират от ТЛЧ на всички пациенти с туберкулоза до тестване само на подбрани групи пациенти.

Подходът при откриване на случаи с DR-TB е по отношение на:

4.1.1. Рискови фактори за лекарствена резистентност;

4.1.2. Информация за събиране на проби за ТЛЧ;

4.1.3. Използване на бързи тест методи за определяне на резистентност. Те представляват молекулярни техники, които откриват генетичните детерминанти на резистентността. Въпреки това, течните, агаровите и други валидирани среди за провеждане на ТЛЧ, които откриват резистентност в рамките на 2-3 седмици, често се прилагат вместо бързите тест методи, когато няма възможност за използване на молекулярни методи;

4.1.4. Употребата на ТЛЧ на лекарства от втори ред за откриването на XDR-TB;

4.1.5. Важни проблеми в откриването на случаи при пациенти, заразени с HIV.

4.2. Предварителна информация и общи съображения

Програмните стратегии целят да идентифицират пациентите и да започнат своевременно адекватно лечение при случаите с резистентност. Своевременната идентификация и бързото започване на лечение предпазва пациента от разпространение на инфекцията, развитие на допълнителна резистентност и прогресиране до трайни белодробни увреждания.

Силно се препоръчва програмите да имат представителни данни от надзора на лекарствената резистентност (DRS) за новите пациенти и за различните категории пациенти на повторно лечение (неуспех при Категория I, неуспех при повторно лечение, прекъсване и рецидив), както и други високорискови групи. Без тази информация, създаването на ефективна стратегия за откриване на случаи е трудно или дори невъзможно. Данните от DRS спомагат за стратегическото планиране и осигуряване на лекарства.

4.3. Определяне на рисковете групи за ТЛЧ

Може да се назначи ТЛЧ рутинно в началото на лечението за всички пациенти с туберкулоза или само за специфични групи от тях с повишен риск за лекарствена резистентност. Специфични елементи от анамнезата, които предполагат повишен риск за лекарствена резистентност са посочени в *Таблица 4.1*. По-значимите рискови фактори са представени в началото на таблицата.

Разпространението на резистентността в специфични рискови групи може да варира значително. Рутинното използване на ТЛЧ и лечение от Категория IV за пациенти с който и да е от рисковите фактори, изброени в *Таблица 4.1.* не се препоръчва. Програмите следва, вместо да проучват DRS на рисковите групи, да определят кои групи от пациенти трябва рутинно да се изследват с ТЛЧ и/или да се включат в Категория IV (съобразно техническия си капацитет и ресурсите си).

Таблица 4.1. Целеви групи за ТЛЧ

Рискови фактори за DR-TB	Коментар
Неуспех при режими на повторно лечение и случаи с хронична туберкулоза.	Тези пациенти са вероятно с най-голяма честота на MDR-TB от всички групи, често над 80%.
Близък контакт с известен случай на DR-TB.	Повечето проучвания са показали, че близък контакт с пациенти с MDR-TB води до много висока честота на MDR-TB. Поведението при контактните на случаите с DR-TB е описано в <i>Глава 13</i> .
Неуспех при Категория I.	Неуспех при Категория I са пациентите, които по време на лечението си са с положително микроскопско изследване на петия месец или по-късно в курса на лечението. Не всички пациенти, при които режимът не успява, имат DR-TB и това може да се дължи на редица фактори, вкл. дали е бил използван Рифампицин в продължителната фаза или дали е прилаган DOT през цялото време. Повече информация за отражението върху лечебните режими при неуспех в Категория I е дадена по-долу в тази глава и в <i>Глава 6</i> .
Пациенти, които остават положителни след втория или третия месец от лечението	Много програми може да предпочетат да направят културелни изследвания и тест на пациенти, които остават положителни след втория или третия месец от лечението. Тази група е рискова за DR-TB, но процентите могат да варират значително.
Рецидив и завръщане след прекъсване без скорошен неуспех на лечението	В повечето случаи на рецидив или завръщане след прекъсване няма DR-TB. Конкретна анамнеза може да насочва към вероятна DR-TB; напр. неправилна употреба на лекарства и бързо повторно заболяване.
Експозиция в среда с огнища на DR-TB или голяма честота на DR-TB	Пациенти в приюти за бездомни, затворници и медицински персонал в клиники, лаборатории и болници, могат да имат висока честота на DR-TB.
Пребиваване в район с голяма честота на DR-TB	Рутинно прилагане на ТЛЧ за всички нови случаи може да е оправдано.
Вероятна употреба на противотуберкулозни лекарства с ниско или неясно качество	Не е известен процентът на DR-TB по тази причина, но се смята, че е значителен. Всички качествени лекарства трябва да се вписват в стандартите на СЗО.
Лекуване в програми с ниско качество	Това обикновено са non-DOTS или DOTS програми със слабо управление
HIV в места с високо разпространение	Има данни за връзка между HIV и MDR-TB в някои части на света. Не са установени специфични

4.4. Достъп до ТЛЧ

Достъп до ТЛЧ е необходим. При определени обстоятелства може да се включат пациенти с много висок риск от DR-TB в режими от Категория IV без ТЛЧ. Представително изследване на лекарствена резистентност може да идентифицира група пациенти с голям процент на DR-TB, което да оправдае режими от Категория IV за всички пациенти от групата.

Трите групи, за които е най-вероятно да се преценява директно включване в режими от Категория IV, са обсъдени по-долу:

4.4.1. Неуспех при Категория II (хронични случаи с туберкулоза) Пациенти, при които има неуспех от лечението в Категория II, често имат DR-TB. Ако качеството на DOT е ниско или неясно, може да има неуспех от лечението в Категория II и по причини извън DR-TB.

4.4.2. Близки контакти на случаи с DR-TB, които развиват активна туберкулоза. Близките контакти на случаи с DR-TB, които развиват активна туберкулоза, могат да бъдат вписани за лечение с режими от Категория IV. (виж *Глава 13* за повече детайли за поведението при контактните на пациенти с DR-TB.)

4.4.3. Неуспех при Категория I. Честотата на DR-TB в тази група от пациенти може да варира значително. Поради това тя първо трябва да се документира преди вземане на решение за включване в програма за контрол на DR-TB без ТЛЧ. Трябва да се проведе DRS в тази група, за да определи дали рутинната употреба на режими от Категория II осигурява адекватно ново лечение за пациенти с неуспех от лечението в Категория I (виж и *Глава 6, Таблица 6.5.*).

Честотата на DR-TB в тези групи може да варира. Всички пациенти, които започват режим по Категория IV, трябва да бъдат изследвани за чувствителност поне към Изониазид и Рифампицин.

4.5. Събиране на проби за ТЛЧ

Препоръчва се да се осигурят две проби от храчки за културелно изследване и да се извърши ТЛЧ от по-добрата култура. Няма нужда ТЛЧ рутинно да се извършва повторно.

Лекувани пациенти може да са провели ТЛЧ, но резултатът вече да не отговаря на модела на резистентност при включването им в програмата по контрол на DR-TB. Когато лечението се основава на ТЛЧ, той трябва да се повтори при всички пациенти, които са лекувани след даване на предишната проба за ТЛЧ.

4.6. Откриване на случаи при пациенти в детска възраст

При децата се налага адаптиране на критериите за диагностика и насочване за лечение. По-малките деца често не могат да дадат проби от храчка при поискване. Деца с подозирана резистентност, които са били в близък контакт с пациент с DR-TB, дори при липса на микробиологично потвърждение, могат да се включат в режими от Категория IV.

4.7. Откриване на случаи при пациенти с HIV

Този въпрос е подробно разгледан в *Глава 9*.

4.8. Откриване на случаи с моно- или полирезистентност

При осъществяване на контрола на DR-TB, освен случаите на MDR-TB се откриват и случаи на моно- и полирезистентност. При необходимост се променят лечебните им режими или те се прехвърлят в Категория IV.

4.9. Използване на бързи тестове за лекарствена резистентност

Бързото тестване за лекарствена резистентност подобрява значително възможността за по-ранно откриване на случаи на DR-TB, които могат да бъдат изолирани и включени за лечение.

Рифампицин е най-силният противотуберкулозен лекарствен продукт в режима от първи ред, а резистентност към него най-често се съпътства от такава към Изониазид. Положителният бърз тест за резистентност към Рифампицин е важен индикатор за наличие на MDR-TB, докато отрицателният тест прави малко вероятна крайната диагноза MDR-TB.

Административните мерки за инфекциозен контрол, вкл. изолация, трябва да се приложат веднага след като пациентът се идентифицира като подозрителен за туберкулоза. Бързото тестване може да открие DR-TB рано и позволява пациентите да бъдат изведени от общите отделения за туберкулоза, където могат да заразят други с резистентните си щамове.

4.10. Използване на ТЛЧ с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред за откриване на случаи и диагностика на XDR-TB

При наличие на възможност за извършване на ТЛЧ за Изониазид и Рифампицин трябва да се създаде възможност за провеждане на ТЛЧ към инжекционните противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред (Канамидин, Амикацин и Капреомицин) и към един флуорохинолон. Това ще позволи откриването на случаи на XDR-TB и назначаване на адекватно лечение.

Двата най-важни рискови фактори за развитие на XDR-TB са:

4.10.1. Неуспех на режим на лечение за туберкулоза, който съдържа лекарствени продукти от втори ред, сред които инжекционен лекарствен продукт и флуорохинолон.

4.10.2. Близък контакт с лице с документирана XDR-TB или с лице, при което лечението с режим, включващ лекарствени продукти от втори ред, е било неуспешно.

Всички подозирани за XDR-TB трябва да имат ТЛЧ за Изониазид и Рифампицин, инжекционни противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред и един флуорохинолон. При лица с HIV и риск за XDR-TB се препоръчва провеждане на ТЛЧ към лекарствени продукти от първи и втори ред с течни културелни среди или друга проверена техника.

5. ЛАБОРАТОРНИ АСПЕКТИ

5.1. Предварителна информация

Окончателната диагноза: „DR-TB” изисква *M. tuberculosis* да се изолира културелно, да се идентифицира и да се извърши тест за лекарствена чувствителност. Големите предизвикателства се отнасят до капацитета на

лабораториите да отговорят на необходимостта от разширяване на програмите за лечение на DR-TB в контекста на рутинния контрол на туберкулозата. Ограниченията на лабораториите са свързани с инфраструктурата, оборудването, гаранциите за качество и биологичната безопасност. Задължителна е рационалната употреба на културелни изследвания и тестове за лекарствена чувствителност, която се налага от необходимостта от надеждни и възпроизводими методологии – особено тестове за лекарствена чувствителност към противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред.

5.2. Цели

Описани са стандартите за лабораторните структури, необходими за диагностиката и лечението на DR-TB в контекста на съществуващия лабораторен капацитет и технологичните ограничения.

5.3 Общи определения за лабораторните изследвания и тест за лекарствена чувствителност.

5.3.1. Критична концентрация. Най-ниската концентрация на лекарствения продукт, която ще подтисне 95% (90% за Пиразинамид) от дивите щамове на *M. tuberculosis*, които никога не са третирани с лекарства, докато в същото време не подтиска клиничните щамове на *M. tuberculosis*, които се смятат за резистентни (т.е. от пациенти, които не се влияят от лечението).

5.3.2. Минимална инхибираща концентрация. Най-ниската концентрация на лекарствения продукт, която подтиска растежа на изолата на *M. tuberculosis* in vitro.

5.3.3. Възпроизводимост. Възможността тестът или експериментът да бъде точно възпроизведен или повторен при независими условия. Възпроизводимостта се отнася до съответствието на резултатите от тестовете между различните лаборатории или между различните лабораторни специалисти.

5.3.4. Повторяемост (надеждност). Степента, в която резултатите от един тест остават верни, когато той е повторен при идентични условия. Надеждността не предполага валидност. Надеждният тест генерира сходни резултати, които не е задължително да са точни, т.е. клиничната ефикасност може да не бъде точно предвидена, дори и тестът да е силно надежден.

5.3.5. Кръстосана резистентност. Мутациите за резистентност към един противотуберкулозен лекарствен продукт могат да доведат до устойчивост срещу някои или всички лекарствени продукти от същата група или, по-рядко, към лекарствени продукти от други групи.

5.4. Общи съображения

Процедурите за микроскопските, културелните изследвания и тестове за лекарствена чувствителност към противотуберкулозните лекарствени продукти от първи ред са международно стандартизирани и добре описани в литературата, с консенсус по методологиите, критичните лекарствени концентрации, надеждността и възпроизводимостта на тестването.

От друга страна, наблюдението върху практиките за ТЛЧ към лекарствени продукти от втори ред в специализирани лаборатории и много лабораторни проучвания показват значителни методологични разлики. Няма проучване, което систематично да е оценило всички налични методи за ТЛЧ към всички налични

противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред или да е оценило достатъчно голям брой от клинични изолати. Най-важното е, че корелацията между резултатите от теста *in vitro* и клиничните резултати не е установена, и прогностичната стойност на резистентността *in vitro* към противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред остава неизвестна.

Във връзка със спешната нужда от разширяване на лабораторните услуги в помощ на програмите за контрол на DR-TB бяха издадени редица документи на СЗО и IUATLD.

5.5. Основни лабораторни структури

Лабораторните изследвания трябва да се осъществяват от микробиологичните и клиничните лаборатории на лечебните заведения.

Микробиологичните лаборатории трябва да осигурят микроскопски, културелни изследвания, потвърждение за *M. tuberculosis* и ТЛЧ.

Клиничните лаборатории трябва да осигуряват основните хематологични, биохимични и серологични изследвания, необходими за адекватната оценка и мониториране на пациентите (виж *Глава 10*).

Адекватните човешки и финансови ресурси в микробиологичните лаборатории са от основна важност, за да се осигури наличност на достатъчен на брой, адекватно квалифициран и обучен лабораторен персонал и безопасна и функционираща лабораторна инфраструктура с подходящо и добре поддържано оборудване, както и наличието на достатъчно лабораторни консумативи.

Програмите за контрол на DR-TB трябва да имат бърз, надежден и безопасен начин за събиране и транспорт на проби, култури и информация от пациента и лекаря към подходящите нива на лабораторните структури, както и за обратна връзка по отношение на резултатите. Пробите от пациенти, съмнителни или с доказана DR-TB, както и културите от *M. tuberculosis*, представляват значителен риск за общественото здраве, ако не са правилно транспортирани. Особено културите представляват обогатен заразен материал, съдържащ голям количество жизнеспособни микроорганизми, а рискът е още по-голям при транспортирането на култури от резистентни щамове. Детайли за транспортирането на заразни вещества са дадени в *част 5.6*.

Трансмисията на туберкулозата – включително на MDR-TB и XDR-TB – е добре известен риск за лабораторните специалисти. *M. tuberculosis* е класифицирана от СЗО като лабораторен патоген от **Рискова група 3** и изисква специални предпазни мерки и действия (виж *част 5.10*). Следователно адекватното лабораторно оборудване е от първостепенно значение за осигуряване на безопасност на работата с резистентните щамове, особено при процедури, при които се създават аерозоли (културелно изследване и ТЛЧ). Точният и своєвременен инженерен контрол, поддръжката на оборудването за безопасна лабораторна работа и обучението на лабораторния персонал са еднакво важни.

Задължително е разработване на системи за управление на качеството на лабораторните услуги, включително вътрешен контрол на качеството и външна оценка на качеството.

5.6. Организация на лабораторната мрежа

Лабораторната мрежа за диагностика на туберкулозата има пирамидална структура, съставена от лаборатории от I ниво, II ниво и III ниво, в състава на лечебни заведения от различен тип: специализирани болници за активно и

продължително лечение на белодробни болести, областни диспансери по пневмо-фтизиатрични заболявания, многопрофилни болници и една държавна психиатрична болница. Тяхната дейност се наблюдава и контролира от Националната референтна лаборатория (НРЛ) по туберкулоза към НЦЗПБ (Таблица 5.1.).

Тази глава се фокусира върху дейностите на лабораториите от III ниво и НРЛ по туберкулоза; дейностите на всички нива лаборатории са подробно представени в „Методично указание за микробиологична диагностика и лечение на туберкулозата“.

С цел справяне с предизвикателствата на резистентната туберкулоза, от 1994 г. е създадена мрежа от супранационални референтни лаборатории. За да се осигури адекватно експертно сътрудничество за развитие на инфраструктурата, бюджета и обучението, от 2007 г. НРЛ по туберкулоза е установила официални връзки със Супранационалната референтна лаборатория на СЗО в Италия. По този начин се поддържа външната оценка на качеството и валидиране на резултатите от ТЛЧ. Документираната компетентност на НРЛ по туберкулоза за провеждане на ТЛЧ към лекарствени продукти от първи ред е една от основните предпоставки за успешното кандидатстване на страната ни пред GLC през 2008 г. с цел осигуряване на качествени лекарствени продукти от втори ред за лечение на пациентите с MDR-TB.

Таблица 5.1. Функции и отговорности на различните нива лабораторни структури

Лаборатории от периферно ниво – I (първо) ниво
Прием на пробите за микроскопско изследване Оцветяване по Цил-Нилсен, микроскопиране и издаване на резултати Изпращане на материали до по-високо ниво лаборатории за изолация и идентификация Участие в програмата за Външна оценка на качеството на микроскопското изследване, осъществявана от НРЛ по туберкулоза
Лаборатории от средно ниво – II (второ) ниво
Извършване на всички процедури от обема на дейност на лабораториите от първо ниво Културелно изследване – изолиране на чиста култура Идентификация до <i>M. tuberculosis</i> complex Изпращане на по-високо ниво на чисти култури за определяне на лекарствена чувствителност Изпращане на по-високо ниво на NTM за видова идентификация Участие в програмата за Външна оценка на качеството на микроскопското и културелното изследвания, осъществявана от НРЛ по туберкулоза Контролни посещения на място в лабораториите от първо ниво и оценка на качеството на работа
Регионални лаборатории – III (трето) ниво
Извършване на всички процедури от обема на дейност на лабораториите от първо и второ ниво Извършване на тестове за определяне на лекарствена чувствителност към първи ред противотуберкулозни лекарствени продукти на щамове, изпратени от лабораториите от второ ниво Изпращане на всички резистентни туберкулозни щамове за препотвърждение в НРЛ по туберкулоза

Участие в програмата за Външна оценка на качеството на микроскопското, културелното изследване и на тестовете за определяне на лекарствена чувствителност на туберкулозните щамове, осъществявана от НРЛ по туберкулоза
Контролни посещения на място в лабораториите от второ ниво и оценка на качеството на работа

НРЛ по туберкулоза

Изпълнява водеща роля в микробиологичната диагностика на туберкулозата в страната
Извършване на всички процедури от обема на дейност на лабораториите от първо, второ и трето ниво
Провеждане на курсове за обучение на персонала на всички нива
Осъществяване на EQA за всички нива лаборатории, съобразно тяхната дейност
Участие в EQA в системата на SRL на СЗО
Осъществяване на надзор на лекарствената резистентност в страната
Потвърждаване на всички MDR-TB щамове от страната
Потвърждаване на всички NTM
Осъществяване на PCR от диагностични материали
Контролни посещения на място в лабораториите от трето ниво и оценка на качеството на работа
Извършване на ТЛЧ към противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред
Участие в научни проекти, конференции, национални и международни обучения

В началната фаза от лечението на DR-TB, ТЛЧ към противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред е най-добре да се осъществява от SRL (с документиран капацитет, компетентност и умения), а в последствие да бъде осъществяван от НРЛ по туберкулоза, след придобиването от персонала ѝ на такива умения.

5.7. Транспорт на заразни материали

Имайки предвид рисковете, свързани с транспорта на проби и/или култури от пациенти с налична или подозирана DR-TB, програмите трябва да осигурят подходящи системи за безопасно опаковане и транспорт на заразните материали. Международни организации: Всемирният пощенски съюз (UPU), Международната организация по гражданска авиация (ICAO) и Международната асоциация за въздушен транспорт (IATA) са изработили стандартни процедури, за да се гарантира безопасен и бърз транспорт на заразни материали. Обменът на култури от *M. tuberculosis* между отделни държави (напр. за диагностичен DST, повторно тестване или тестване за компетентност) винаги е обект на международни регулации, включващи националните регулации на вноса и износа, специфични за отделните държави.

5.8. Микроскопско, културелно изследване и идентификация на *M. tuberculosis* в програмите за контрол на DR-TB

Детайлна информация за основните методи на микроскопско, културелно изследване и ТЛЧ е представена в „Методичното указание за микробиологична диагностика и лечение на туберкулозата”.

5.8.1. Микроскопско изследване

Микроскопското изследване за киселинно устойчиви бактерии (КУБ) не може да разпознае жизнеспособни от нежизнеспособни микобактерии, нито пък да различи чувствителни от резистентни микобактерии или да даде видова идентификация на микобактериите. Следователно основното приложение на микроскопското изследване за DR-TB се свежда до оценка на първоначалната инфекциозност на пациентите и определяне дали растящите микроорганизми върху хранителната среда при културелното изследване са микобактерии или контаминанти.

Тъй като микроскопското изследване на КУБ с натривка от храчка не разпознава жизнеспособни от нежизнеспособни микобактерии, ползата му в мониторирането на инфекциозността и повлияването на пациента от лечението също е ограничена. Например, дори и при адекватно лечение, пробите от пациенти с DR-TB могат да останат положителни при микроскопско изследване на натривка от храчка, след като вече са станали отрицателни на културелно изследване, което предполага, че бактериите не са жизнеспособни. (Въпреки това се препоръчва проследяване на пациентите, които са микроскопски положителни и културелно отрицателни. В този случай не трябва да се изключва възможността активното им заболяване да прогресира и тези пациенти да са заразни за околните).

5.8.2. Културелно изследване

Качеството на лабораторната диагностика е от основно значение. Забавянето в транспорта на пробите, прекомерното или недостатъчно деконтаминиране на пробите, хранителната среда с лошо качество или неправилната температура на култивиране могат да окажат отрицателен ефект върху целия процес на културелното изследване. Лабораторните грешки, напр. грешки в надписването на епруветките или кръстосана контаминация на пробите по време на аерозол образуващи процедури, могат да доведат до фалшиво положителни или фалшиво отрицателни резултати. В този смисъл, лабораторните заключения винаги трябва да се съотнесат към клиничното състояние на пациента и всеки диагностичен тест трябва да бъде повторен при необходимост. Нискостепенните положителни резултати от твърда хранителна среда (<10 колонии) не съответстват на клиничната прогноза и трябва да се интерпретират внимателно, особено ако се отчита само една положителна култура с малък брой колонии. Въпреки това, последователно положителни култури или каквато и да е положителна култура в условия на клинично влошаване трябва да се смятат за значими.

5.8.3. Идентификация на *M. tuberculosis*

В страните, в които туберкулозата представлява голямо бreme, микобактериални изолати са предимно *M. tuberculosis*. Честотата на нетуберкулозните бактерии (NTM, MOTT) варира в различните страни и може да бъде по-голяма при пациенти, живеещи с HIV. Ако видът не е потвърден като *M. tuberculosis*, микобактериалният изолат, който фенотипно е резистентен към противотуберкулозните лекарствени продукти от първи ред, може да предизвика микобактериоза, т.е. инфекция с NTM, а не DR-TB. Лечението на микобактериозите се отличава напълно от това на DR-TB. Лабораториите, които ще проведат ТЛЧ, успоредно с антибиограмата трябва да идентифицират *M. tuberculosis* чрез конвенционални тестове за биохимична идентификация или поне още два метода, съгласно международните указания.

5.8.4. Тест за лекарствена чувствителност

Идентификацията и лечението на пациенти с DR-TB или с висок риск за DR-TB може да се базира на различни стратегии (виж *Глави 4 и 6*). In vitro тестът играе ключова роля във всички тези стратегии, при рационален и систематичен подход към реализацията на необходимата лабораторна инфраструктура (виж *част 5.8*). Тези насоки силно препоръчват в „Националната програма за превенция и контрол на туберкулозата“ да се изгради капацитет за предлагане на достъп до ТЛЧ за всеки пациент, при когото резистентността се смята за вероятна. Тази препоръка е в съответствие с „Международните стандарти за грижи при туберкулоза“, подкрепени от СЗО и други партньори, и резолюциите за туберкулозата, подкрепени от Световната здравна асамблея през 2007 г., предполагащи универсален достъп до ТЛЧ до 2015 г.

5.8.4.1. Съгласно „Методично указание за микробиологична диагностика и лечение на туберкулозата“, в страната ТЛЧ се провежда при следните случаи:

5.8.4.1.1. Новооткрити бацилоотделители

5.8.4.1.2. Пациенти, неповлияващи се от лечението

5.8.4.1.3. Пациенти с рецидив

Всеки изолиран щам с MDR-TB трябва да се изпраща в НРЛ по туберкулоза за потвърждение.

5.8.4.2. В настоящия момент в света са налице различни фенотипни и генетични методи на определяне на чувствителността на туберкулозните щамове, които принципно се разделят на:

5.8.4.2.1. **Директен метод**, т.е. директно от деконтаминирания материал (от който се прави културелно и микроскопско изследване). Трудно се стандартизира и не се използва често.

5.8.4.2.2. **Индиректен метод**, рутинно използван в целия свят. Работи се с чиста микробна култура, от която може да бъде приготвен стандартен инокулум. Препоръчаните от СЗО методи по-долу са индиректни. Те са стандартизирани и широко разпространени в международната практика:

5.8.4.2.2.1. Метод на абсолютните концентрации

5.8.4.2.2.2. Метод на резистентните съотношения

5.8.4.2.2.3. Пропорционален метод

5.8.4.2.2.4. Автоматично отчитане – Bactec 460 TB или неговия нерадиометричен аналог: Bactec MGIT 960 System

В България традиционно се използваше **нитрат-редуктазният метод**, т.нар. **метод на Калфин** (по името на неговия автор). При програмното управление на туберкулозата и въвеждането на йерархична лабораторна структура, извършване на ТЛЧ ще се осъществява в три големи регионални лаборатории (от трето ниво) чрез метода на автоматичното отчитане. Всички изолирани в страната щамове ще се изпращат в тези лаборатории за определяне на ТЛЧ. Щамовете с MDR-TB се изпращат в НРЛ по туберкулоза за препотвърждаване.

5.8.4.3. **Генетичните методи** се основават на наличие на хромозомни мутации, като мутациите в един или няколко гена едновременно кодират определена резистентност към даден противотуберкулозен препарат. Към настоящия момент разпространените в международната практика генетични тестове са:

5.8.4.3.1. Определяне резистентността към Рифампицин, маркер за MDR-туберкулозен щам

5.8.4.3.2. Определяне резистентността едновременно към Изониазид и Рифампицин

Вече са налице бързи молекулярни тестове за откриване на XDR-TB, но конвенционалните и по-новите техники за ТЛЧ с течни хранителни среди

продължават да се смятат за най-надеждните методи за определяне на XDR-TB.

5.8.5. Ограничения при ТЛЧ

Точността на ТЛЧ (изпълнен при оптимални обстоятелства) варира според изследваното лекарство: за противотуберкулозните лекарства от първи ред ТЛЧ е най-точен за Рифампицин и Изониазид, а не е толкова точен и възпроизводим за Стрептомицин, Етамбутол и Пиразинамид.

В насоките, описващи политиката на СЗО за провеждане на ТЛЧ към противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред, тестването за чувствителност *in vitro* към тях е много по-проблематично. Аминогликозидите, полипептидите и флуорохинолоните са тествани в различни лабораторни условия и са показали сравнително добра повторяемост (надеждност) и възпроизводимост. Данните за повторяемостта (надеждността) и възпроизводимостта на теста за другите лекарствени продукти от втори ред са по-ограничени, още не са определени или все още не съществува методология за тестване.

Тестуването за чувствителност на лекарствените продукти от втори ред е възпрепятствано от трудности, дължащи се на *in vitro* нестабилност на лекарствата, свързването им с протеини, топлинна инактивация, непълно разтваряне, стерилизация на филтъра и/или променлива ефективност на лекарствата. В добавка към това, критичната концентрация, която определя резистентността, е много близка до MIC, необходима за постигането на антимикобактериален ефект, като се увеличава рискът за погрешно интерпретиране на чувствителност или резистентност, и слаба възпроизводимост на резултатите от теста. Освен това, лабораторната техника, рН на средата, температурата на инкубацията и времето за инкубация могат също да повлияят на резултатите от теста.

Кръстосаната резистентност и ограничените познания за молекулярните механизми, определящи резистентност към противотуберкулозните лекарствени продукти, още повече усложняват проблема. Известни доказателства показват ясна връзка между фенотипната лекарствена резистентност и специфични молекулярни мутации. Въпреки това не всички мутации, причиняващи резистентност към лекарствени продукти от втори ред, са напълно изяснени, нито пък молекулярните механизми, определящи уточнените мутации.

Кръстосаната резистентност между по-старата генерация флуорохинолони (Ципрофлоксацин и Офлоксацин) е почти пълна. Съществуват непълни доказателства, че флуорохинолоните от трета генерация (най-вече Моксифлоксацин) нямат пълна кръстосана резистентност с по-старите генерации и може да са с по-добър клиничен ефект поради ниските нива на MIC, по-добра антимикобактериална активност и подобрена биохимична структура, осигуряваща метаболитна стабилност и дълъг период на полуразпад, теоретично намаляващи появата на резистентни мутации. Тъй като клиничният ефект на флуорохинолоните от по-новите генерации се установява от едно малко ретроспективно проучване, необходими са повече клинични и лабораторни проучвания за разбирането на степента на кръстосана резистентност при флуорохинолоните и клиничната ѝ значимост.

Кръстосаната резистентност между аминогликозидите и/или полипептидите е сложна и данните са много оскъдни. Аминогликозидите Канамицин и Амикацин имат много висока кръстосана резистентност. Предполага се, че кръстосаната резистентност между други аминогликозиди и полипептиди е сравнително малка,

но са необходими повече проучвания.

5.9. Рационална употреба на ТЛЧ в програмите за контрол на DR-TB

Сложната, непълна и дори противоречива информация за кръстосаната резистентност, ограниченото познание за генотипите, предизвикващи резистентността при лекарствените продукти от втори ред и техническите ограничения при провеждане на ТЛЧ към лекарства от втори ред, имат важно значение при определяне на лабораторната инфраструктура и модела за лечение в програмите за контрол на DR-TB. Стойността на теста е комбинация от лабораторна техника и работна натовареност, изискващи да се тестват адекватен брой проби. Това предполага централизация на лабораторните структури за ТЛЧ и, както беше посочено, в началната фаза от лечението на DR-TB, ТЛЧ към втори ред противотуберкулозни лекарствени продукти е най-добре да се осъществява от SRL (които имат документиран капацитет, компетентност и умения), а впоследствие да бъде осъществяван от персонала на НРЛ по туберкулоза, след придобиването на такива умения.

Настоящите насоки за политиката на СЗО при провеждане на ТЛЧ са:

5.9.1. Лабораторен капацитет за надеждно определяне на MDR-TB чрез ТЛЧ с гарантирано качество.

5.9.2. Установяване на официална връзка със SRL (за нашата НРЛ по туберкулоза – в Италия) за осигуряване на адекватен експертен принос в планирането на лабораторната мрежа, поточността на пробите и процесите, биологичната безопасност, поддръжката на оборудването и външния контрол на качеството на резултатите от ТЛЧ.

5.9.3. Стратегиите за лабораторните структури в помощ на програмите за контрол на DR-TB трябва да имат системен подход и да взимат предвид ограниченията за ТЛЧ, описани по-горе. Тестът трябва да се фокусира върху тези лекарствени продукти, за които е налице надеждна и възпроизводима методология.

5.9.4. Не се препоръчва рутинно тестване към лекарствени продукти от втори ред, освен когато са създадени необходимата лабораторна инфраструктура и капацитет, налице е строг контрол върху качеството и са налице много добри резултати при тестване към Изониазид и Рифампицин. За да се гарантира поддържане на умение и професионализъм, се препоръчва да се извършва ТЛЧ към лекарствени продукти от втори ред само ако се очаква изследване на проби от поне 200 високорискови пациенти годишно.

Засега не се препоръчва рутинно провеждане на ТЛЧ към лекарствените продукти от **Група 4** (Етионамид, Протионамид, Циклозерин, Теризидон, *p*-аминосалицилова киселина) и от **Група 5** (Клофазимин, Линезолид, Амоксицилин/Клавуланова киселина, Тиацетазон, Кларитромицин, Имипенем), защото не могат да бъдат гарантирани надеждността и възпроизводимостта на лабораторното тестване.

5.10. Време, необходимо за провеждане на ТЛЧ и съобщаване на резултатите

Отчитането на растежа и идентификацията на *M. tuberculosis* може да отнеме 3–8 седмици за твърда среда и 1–2 седмици за течна среда. ТЛЧ на изолат от *M. tuberculosis* отнема допълнителни 2–4 седмици за твърда среда и поне 1 седмица в течна среда.

5.11. Инфекциозен контрол и биологична безопасност в лабораторията.

Опасностите от заразните микроорганизми, с които се работи в лабораториите, са класифицирани от СЗО според риска за причиняване на заболяване при хората, възможността за разпространение в лабораториите и според наличието на ефективни мерки за лечение и превенция. Определени са съответните нива за биологична безопасност, като се взима предвид патогенния агент, наличното оборудване, както и оборудването, практиките и процедурите, необходими за осигуряване на безопасна лабораторна работна среда.

M. tuberculosis се класифицира от СЗО като **лабораторен патоген от Рискова група 3**. Микобактериалните култури и ТЛЧ генерират аерозоли с висока концентрация, което изисква мерки за съхранение от **Ниво 3** на биологична сигурност.

Лабораторните стандарти изискват наличие на следните основни мерки:

5.11.1. Подходящ и специфичен административен контрол (включващ добри лабораторни практики, стандартни оперативни процедури и планове за справяне с инциденти)

5.11.2. Подходящ и адекватно функциониращ инженерен контрол

5.11.3. Подходящо предпазно оборудване за персонала според осъществяваните дейности

5.11.4. Подходящи процедури за управление на отпадъците

5.11.5. Подходящи процедури за обща лабораторна безопасност (включително физическа, електрическа и химическа безопасност)

Препоръчва се медицински надзор над лабораторния персонал, който извършва културелно изследване на микобактерии и ТЛЧ. Надзорът трябва да включва подробна медицинска анамнеза, насочен медицински преглед, мониториране на белези и симптоми от страна на дихателната система, и изготвяне на план за провеждане на подходящи медицински изследвания при поява на индикации.

Бременните жени трябва да бъдат изведени от работната среда до раждането и приключване на кърменето.

Не се препоръчва рутинно BCG ваксиниране като метод за превенция на DR-TB при лабораторните специалисти. Използването на мерки за контрол върху инфекциите е обсъдено по-детайлно в *Глава 14*.

5.12. Контрол и гаранция за качество

Диагнозата DR-TB има дълбоки последици за отделния пациент, затова точността на лабораторната диагностика е от съществена важност, и е необходима обстойна програма за гаранция на лабораторното качество, за да се гарантира точност, надеждност и възпроизводимост на резултатите от ТЛЧ. Процедурите за контрол или гаранция на качеството трябва да се извършват регулярно като основна част от лабораторните операции.

Процедурите за гаранция на качеството на микроскопското, културелното изследване и на ТЛЧ са подробно описани в лабораторните наръчници и специализираната документация.

НРЛ по туберкулоза, като участник в програмата за контрол на DR-TB, е установила официална връзка със SRL в Италия за осигуряване на качеството на лабораторните структури и валидацията на резултатите от ТЛЧ.

Мрежата на референтните лаборатории осигурява стандарти за ТЛЧ чрез система за външна гаранция за качество, която се препоръчва да стартира преди стартиране на програмите за контрол на DR-TB.

Външната гаранция за качество със SRL съдържа минимум:

5.12.1. Първоначална оценъчна визита

5.12.2. Професионално тестване на адекватен брой кодирани изолати

5.12.3. Периодично повторно проверяване на изолатите, получени в рамките на програмата за контрол на DR-TB.

Професионалното тестване от SRL включва редовно изпращане към НРЛ по туберкулоза на панели от кодирани щамове *M. tuberculosis* с определени профили на лекарствена резистентност. Резултатите от тестовете, проведени от НРЛ, се сравняват с кодираните резултати от SRL на слеп принцип и на базата на специфични индикатори (чувствителност, специфичност, възпроизводимост) за всяко лекарство поотделно и за референтната лаборатория като цяло.

Като минимален индикатор за изпълнение, професионалното тестване трябва точно да идентифицира резистентността към Изониазид и Рифампицин в повече от 90% в два от три понастоящем проведени панелни изследвания.

6. СТРАТЕГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА MDR-TB И XDR-TB

6.1. Цели

Всеки пациент, определен като хроничен случай или като случай с DR-TB, трябва да започне лечебен режим Категория IV с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред. В тази глава са представени насоки за изработване на стратегии за лечение на MDR-TB и на XDR-TB.

6.2. Определения, използвани за описване на стратегиите за лечение

6.2.1. Стандартизирано лечение. Използват се данни от ТЛЧ на представителна популация пациенти, на които се базира лечебният режим при липса на индивидуален ТЛЧ. Всички пациенти в дадена група или категория получават един и същ режим. Подозренията за MDR-TB трябва да се потвърдят с ТЛЧ при всяка възможност. На този етап този режим е трудно приложим в страната ни.

6.2.2. Емпирично лечение. Всеки режим се изгражда индивидуално според данните за предхождащо противотуберкулозно лечение на пациента и вземайки предвид данните от ТЛЧ на представителна популация пациенти. Обикновено емпиричният режим се прецизира, когато се получат резултатите от ТЛЧ на конкретния пациент.

6.2.3. Индивидуализирано лечение. Всеки режим се изработва според данните за предхождащо противотуберкулозно лечение на пациента и индивидуалните резултати от ТЛЧ.

6.3. Класове противотуберкулозни лекарствени продукти

Класовете противотуберкулозни лекарствени продукти традиционно се делят на лекарствени продукти от първи и втори ред, като основните лекарствени продукти от първи ред са Изониазид, Рифампицин, Пиразинамид, Етамбутол и Стрептомицин. Това методично указание често ползва тази класификация, но използва и групова система, основана на ефикасност, опит от употребата и клас на лекарствения продукт. Различните групи са показани в *Таблица 6.1*.

Таблица 6.1. Алтернативен метод за групиране на противотуберкулозните лекарствени продукти

Група	Лекарствени продукти
Група 1 – Перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред	Изониазид (H); Рифампицин (R); Етамбутол (E); Пиразинамид (Z); Рифабутин (Rfb) ^a
Група 2 – Инжекционни противотуберкулозни лекарствени продукти	Канамицин (Km); Амикацин (Am); Капреомицин (Cm); Стрептомицин (S)
Група 3 – Флуорохинолони	Моксифлоксацин (Mfx); Левофлоксацин (Lfx); Офлоксацин (Ofx)
Група 4 – Бактериостатични перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред	Етионамид (Eto); Протионамид (Pto); Циклозерин (Cs); Теризидон (Trd); Пара-аминосилицилова киселина (PAS, ПАСК)
Група 5 – Противотуберкулозни лекарствени продукти с неясна ефикасност или неясна роля при лечението на MDR-TB (не се препоръчват от СЗО за рутинно прилагане при пациенти с MDR-TB)	Клофазимин (Cfz); Линезолид (Lzd); Амоксицилин/Клавуланова киселина (Amx/Clv); Тиоацетазон (Thz); Имипенем/Циластатин (Ipм/Сln); висока доза Изониазид (висока доза H) ^b ; Кларитромицин (Clr)

^a Рифабутин не е в Списъка на СЗО за основни лекарствени продукти. Добавен е тук, защото в много страни се използва рутинно при пациенти, които провеждат лечение с протеазни инхибитори

^b Високата доза H се определя като 16–20 mg/kg телесно тегло дневно

6.3.1. Група 1. Лекарствените продукти от Група 1, които са най-силни и най-добре толерирани, трябва да се използват, когато има достатъчно добри лабораторни и клинични доказателства за ефективност. Ако лекарствен продукт от Група 1 е използван в предишен неуспешен режим, ефективността му трябва да се постави под въпрос дори когато резултатът от ТЛЧ показва чувствителност. Пациенти с щамове, резистентни към ниски концентрации на Изониазид, но податливи на по-високи концентрации, могат да имат известна полза от използването на висока доза Изониазид (когато Изониазид се използва по този начин, той се смята за лекарство от група 5, виж по-горе). Рифамицините от по-новите поколения, като Рифабутин, имат много висока кръстосана резистентност с Рифампицин.

6.3.2. Група 2. Всички пациенти трябва да получат инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт от Група 2, ако е сигурна или се подозира чувствителност към него. Това методично указание препоръчва употребата на Канамицин или Амикацин като първи избор за инжекционен лекарствен продукт, предвид високата честота на резистентност към Стрептомицин при пациенти с DR-TB. Освен това и двете форми са с ниска цена, имат по-ниска токсичност от Стрептомицин и са широко използвани при лечението на DR-TB по света. Амикацин и Канамицин се смятат за много сходни и имат голяма честота на кръстосана резистентност. Ако изолатът е резистентен и към Стрептомицин, и към Канамицин, или ако данните от DRS показват висока честота на резистентност към Амикацин и Канамицин, трябва да се използва Капреомицин.

6.3.3. Група 3. Всички пациенти трябва да получат лекарствен продукт от Група 3, ако щамът е чувствителен или ако се смята, че лекарственият продукт е ефикасен. Ципрофлоксацин вече не се препоръчва за лечение на чувствителна

или резистентна туберкулоза. На този етап най-силните налични флуорохинолони с активност в намаляващ ред, базирана на активност *in vitro* и проучвания при животни, са: **Моксифлоксацин > Левофлоксацин > Офлоксацин**. Докато Офлоксацин се използва често заради сравнително ниската си цена, по-новата генерация флуорохинолони – Моксифлоксацин и Левофлоксацин, са по-ефективни и имат сходни профили на нежеланите лекарствени реакции. На този етап средство на избор е Левофлоксацин, докато повече данни не потвърдят дългосрочната безопасност на Моксифлоксацин. В районите с ограничени ресурси Офлоксацин е приемлив избор за чувствителна на Офлоксацин DR-TB. Тъй като данните за дългосрочна употреба на флуорохинолоните са ограничени, се препоръчва внимателно наблюдение при лечение с тях.

6.3.4. Група 4. Лекарствените продукти от Група 4 са включени на базата на оценката на чувствителността спрямо тях, предходна употреба на лекарствения продукт, ефикасност, профил на нежеланите лекарствени реакции и цена. Често се добавят Етионамид или Протионамид заради ниската им цена. Тези лекарствени продукти, обаче, имат известна кръстосана резистентност с Изониазид. Когато са необходими два лекарствени продукта, Циклозерин често се използва заедно с Етионамид, Протионамид или ПАСК. Тъй като комбинацията от Етионамид или Протионамид с ПАСК често предизвиква поява на нежелани стомашно-чревни лекарствени реакции и хипотиреоидизъм, те обикновено се използват заедно само когато са необходими три лекарства от Група 4: Етионамид или Протионамид, Циклозерин и ПАСК. Подходът с бавно увеличение на дозите е наречен „лекарствена ескалация“. Лечението с лекарствените продукти от Група 4 може да започне с ниска доза, която да се увеличава в течение на две седмици.

6.3.5. Група 5. Лекарствените продукти от Група 5 не се препоръчват от СЗО за рутинна употреба при лечение на DR-TB, защото приносят им към ефикасността на режимите за мултирезистентност е неясен. Въпреки че са демонстрирали известна активност *in vitro* или при модели с животни, съществуват малко доказателства за ефикасността им при хора за лечение на DR-TB. Повечето от тези лекарствени продукти са скъпи, а някои изискват интравенозно прилагане. При все това, те могат да се използват в случаи, в които не е възможно изработване на адекватен режим с лекарствените продукти от Групи 1–4. Трябва да се използват след консултация с експерт в лечението на DR-TB. Ако ситуацията изисква включване на лекарствени продукти от Група 5, се препоръчва използването на поне два лекарствени продукта едновременно поради ограничените познания за ефективността им. Въпреки че Тиоацетазон е лекарствен продукт с изявена ефикасност срещу туберкулоза, то е поставено в Група 5, защото не е добре установена ролята му при лечението на DR-TB. Тиоацетазон има кръстосана резистентност с някои от другите противотуберкулозни лекарствени продукти и, общо взето, е слаб бактериостатичен лекарствен продукт. Тиоацетазон не се препоръчва при HIV-позитивни лица поради сериозния риск от нежелана реакция, която може да доведе до синдрома на Stevens-Johnson и смърт.

6.4. Стандартен код на режимите за лечение на ТВ

Съществува стандартен код за записване на противотуберкулозните режими. Всяко лекарство има съкращение (показано в *Таблица 6.1.* и в списъка със съкращения в началото на това методично указание). Режимът за лечение на DR-TB се състои от две фази: първата фаза е периодът, в който се използва инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт, а втората фаза е

периодът след неговото спиране. Цифрата пред всяка фаза отговаря на продължителността в месеци и е минималното време, през която тя трябва да трае. Цифрата в субскрипт (напр. 3) след буквата е броят на дозите за една седмица. Ако няма цифра в субскрипт, лечението е ежедневно. Алтернативният/те лекарствен/и продукт/и се отбелязват като буква/и в скоби. Лекарствените продукти от по-високите групи са написани на първо място, последвани от другите в намаляваща градация по сила.

Таблица 6.2. Известна кръстосана резистентност между противотуберкулозните лекарствени продукти

Всички рифамицини имат високи нива на кръстосана резистентност. Смята се, че флуорохинолоните имат варираща кръстосана резистентност помежду си, като данни <i>in vitro</i> показват, че към някои флуорохинолони от по-късните генерации не се развива резистентност, при налична такава към флуорохинолоните от по-стари генерации. В тези случаи не се знае дали флуорохинолоните от по-старите генерации остават клинично ефикасни.
Амикацин и Канамицин имат много висока кръстосана резистентност. Капреомицин и Виомицин имат висока кръстосана резистентност. Други аминоклюкозиди и полипептиди имат ниска кръстосана резистентност. Протионамид и Етионамид имат 100% кръстосана резистентност. Етионамид може да има кръстосана резистентност към Изониазид, ако е налице мутацията <i>inhA</i> . Установена е кръстосана резистентност на Тиацетазон към Изониазид, Етионамид и ПАСК, но по принцип тя се смята за ниска.

Таблица 6.3. Пример за стандартен лекарствен код, използван за описване на лекарствените режими

6Z-Km(Cm)-Ofx-Eto-Cs/12Z-Ofx-Eto-Cs
Началната фаза съдържа пет лекарствени продукти и продължава поне шест месеца или шест месеца след конверсия, в зависимост от приетите оперативни процедури на съответната държава. В този пример фазата без инжекционен лекарствен продукт продължава с всички перорални продукти за минимум 12 месеца, като общото минимално лечение е поне 18 месеца. Инжекционният лекарствен продукт е Канамицин, с възможност за включване на Капреомицин. Понякога се изписва само началната терапия с презумпция, че или режимът ще се приспособи към резултатите от ТЛЧ, или инжекционният лекарствен продукт ще бъде спряен, според установените в страната принципи на лечение. Този тип записване се прави без коефициент, т.е.: Z-Km-Ofx-Eto-Cs .

6.5. Изработване на лечебен режим

6.5.1. Общи принципи:

6.5.1.2. Режимите трябва да се основават на анамнезата за предшестващо лечение на пациента.

6.5.1.3. При изработването на режима трябва да се вземат под внимание използваните лекарствени продукти и честотата на резистентност към лекарствени продукти от първи и втори ред. Режимите трябва да съдържат поне четири лекарствени продукти със сигурна или почти сигурна ефикасност. Ако доказателствата за ефикасността на определен лекарствен продукт са неясни, той може да стане част от режима, но не бива да се разчита на него за успех. Често е

уместно да се започне с повече от четири лекарствени продукти, ако моделът на резистентност е неизвестен, ефикасността е под въпрос за един или повече лекарствени продукти или е налице значително двустранно ангажиране на белите дробове.

6.5.1.4. При наличие на възможност Пиразинамид, Етамбутол и флуорохинолоните трябва да се дават веднъж дневно, тъй като високите нива, постигнати при еднократно дозиране, се считат за по-ефикасни. За другите лекарствени продукти от втори ред този начин на дозиране се прилага в зависимост от поносимостта на пациента, но Етионамид/Протионамид, Циклозерин и ПАСК традиционно се дават в разделени през деня дози, за да се намалят нежеланите лекарствени реакции.

6.5.1.5. Дозировката на лекарствения продукт трябва да е съобразена с телесното тегло (*Приложение 1*).

6.5.1.6. Лечението на нежеланите лекарствени реакции трябва да започне веднага и да бъде адекватно, за да се минимизира риска от прекъсване на лечението и увеличена заболяемост и смъртност поради сериозни нежелани реакции (виж *Глава 10*).

6.5.1.7. Инжекционният противотуберкулозен лекарствен продукт (аминогликозид или Капреомицин) се използва минимум шест месеца и поне четири месеца след конверсията на културелното изследване.

6.5.1.8. Минималната продължителност на лечението е 18 месеца след конверсията на културелното изследване.

6.5.1.9. Всяка доза се дава в условията на DOT през целия курс на лечение. Попълва се „Карта за лечение на Категория IV болен с туберкулоза“ за всяка наблюдавана доза.

6.5.1.10. Лечението трябва да се базира на ТЛЧ, потвърден от НРЛ. Тестът за чувствителност не прогнозира със 100% ефикасността или неефикасността на лекарството. ТЛЧ към лекарствени продукти като Етамбутол, Стрептомицин и лекарствените продукти от Групи 4 и 5, няма висока възпроизводимост и надеждност, поради което индивидуализираните режими не трябва да се основават на тестовете към тези лекарствени продукти.

6.5.1.11. Пиразинамид може да се използва по време на цялото лечение, ако се прецени, че е ефикасен. Много пациенти с DR-TB имат хронично възпаление на белите дробове и дихателните пътища, което теоретично създава кисела среда, в която Пиразинамид е активен. Иначе, за пациенти, при които лечението върви добре, Пиразинамид може да се спре след приключване на инжекционната фаза, при условие, че пациентът може да продължи с поне три сигурно или почти сигурно ефикасни лекарствени продукти.

6.5.1.12. Ранното откриване на DR-TB и започването на правилно лечение са важни фактори за предопределянето на успешен изход.

6.6. Увеличаване на дозата (лекарствена ескалация)

Повечето лекарствени продукти трябва да се започват в пълна доза, с изключение на Циклозерин, Етионамид и ПАСК, при които дозата може да се увеличава в течение на двуседмичен период.

Таблица 6.4. Как да се изгради режим за лечение на MDR-TB

СТЪПКА 1	Използване на който и да е наличен лекарствен продукт от	Започва се с който и да е лекарствен продукт от първи ред,
-----------------	--	--

	Група 1: Перорални лекарствени продукти от първи ред Пиразинамид Етамбутол	който има сигурна или почти сигурна ефикасност. Ако има голяма вероятност за резистентност към лекарствен продукт от първи ред, той не се използва. (Например, повечето режими от Категория IV, използвани след неуспех от Категория II, не включват Етамбутол, защото след проведеното лечение е вероятно към него да е развита резистентност.)
СТЪПКА 2	Добавяне на един лекарствен продукт от Група 2: Инжекционни противотуберкулозни лекарствени продукти Канамицин (или Амикацин) Капреомицин Стрептомицин	Добавяне на инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт на базата на ТЛЧ и на предшестващото лечение. Да се избягва Стрептомицин, дори ако тестът предполага чувствителност, защото има висока честота на резистентност при DR-TB щамове и по-честа поява на ототоксичност.
СТЪПКА 3	Добавяне на един лекарствен продукт от Група 3: Флуорохинолони Левофлоксацин Моксифлоксацин Офлоксацин	Добавяне на флуорохинолон на базата на ТЛЧ и на предшестващото лечение. В случаи, в които се подозира резистентност към Офлоксацин или XDR-TB, се използва флуорохинолон от по-нова генерация, но не се разчита на него като на един от четирите основни лекарствени продукти.
СТЪПКА 4	Избор на едно или повече от Група 4: Бактериостатични перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред ПАСК Циклозерин (или Теризидон) Етионамид (или Протионамид)	Добавяне на лекарствени продукти от Група 4, докато се съберат поне четири лекарствени продукти с вероятна ефикасност. Изборът се основава на предшестващото лечение, профила на нежеланите лекарствени реакции и цената. Изследването за чувствителност не е стандартизирано за лекарствените продукти от тази група.
СТЪПКА 5	Обмисляне на възможност за включване на лекарство от Група 5: Лекарствени продукти с неясна роля при лечението на DR-TB Клофазимин Линезолид Амоксицилин/Клавуланова киселина	Да се обмисли добавянето на лекарствени продукти от Група 5 след консултация с експерт по MDR-TB, ако няма четири вероятно ефикасни лекарствени продукти от Групи 1–4. Ако има нужда от лекарствени продукти от тази група, препоръчва се добавянето на поне два едновременно. Изследването

	Теоацетазон ^а Имипенем/Циластатин висока доза Изониазид Кларитромицин	за чувствителност не е стандартизирано за лекарствените продукти от тази група.
--	---	---

^а Теоацетазон е противопоказан при лица, заразени с HIV, поради сериозния риск от животозастрашаваща нежелана реакция.

Таблица 6.5. Препоръчителни стратегии за изработване на лечебен режим при различни ситуации

Група от пациенти	Предварителни данни за резистентност ^а	Препоръчителна стратегия ^б
Нов пациент с активна туберкулоза	Резистентност <i>рядка</i> до умерено <i>честа</i> (ниска до умерена честота на MDR-TB сред новите случаи)	- Започва се лечение в Категория I - Провеждане на ТЛЧ поне за H и R на пациенти, които са с неуспех от лечение в Категория I^с - За предпочитане са бързите техники за тестване
	Резистентност <i>честа</i> (висока честота на MDR-TB сред новите случаи)	- Провеждане на ТЛЧ за H и R на всички пациенти, преди да започне лечението. - За предпочитане са бързите техники за тестване. - Започва се лечение в Категория I, докато се изчакват резултатите от теста. - Приспособяване на режима към режим от Категория IV, ако тестът открие DR-TB.
Пациент с неуспех от лечението в Категория I	<i>Нисък</i> процент от неуспехите в Категория I имат MDR-TB. Резистентността към лекарствените продукти от втори ред е <i>рядка</i> .	- Провеждане на ТЛЧ поне за H и R на всички пациенти, преди да започне лечението - За предпочитане е бърз тест - Започване на лечение в Категория II, докато се изчакват резултатите от теста - Приспособяване на режима към режим от Категория IV, ако тестът открие DR-TB
	<i>Висок</i> процент от неуспехите в Категория I имат MDR-TB. Резистентността към лекарствените продукти от втори ред е <i>рядка</i> .	- Провеждане на ТЛЧ към Изониазид и Рифампицин на всички пациенти, преди да започне лечението. - Започване на лечение в Категория IV: IA-FQ-два лекарствени продукта от Група 4- +/-Z
	<i>Висок</i> процент от неуспехите в Категория I	Провеждане на ТЛЧ към H, R, IA, FQ, преди да започне

	имат MDR-TB. Резистентността към лекарствените продукти от втори ред е <i>честа</i> .	лечението - Започване на лечение в Категория IV: IA-FQ-три лекарствени продукти от Група 4- +I-Z, докато се изчакват резултатите от теста - Приспособяване на режима според резултатите от теста, ако подходът е индивидуализиран.
Пациент с неуспех от лечението в Категория II	<i>Висок</i> процент от неуспехите в Категория II имат MDR-TB. Резистентността към лекарствените продукти от втори ред е <i>рядка</i> .	- Провеждане на ТЛЧ поне към Н и R на всички пациенти, преди да започне лечението. - Започване на лечение в Категория IV: IA-FQ-два лекарствени продукта от Група 4- +I-Z, докато се изчакват резултатите от теста. - Режимът се приспособява според резултатите от теста, ако подходът е индивидуализиран.
	<i>Висок</i> процент от неуспехите в Категория II имат MDR-TB. Резистентността към лекарствените продукти от втори ред е <i>честа</i> .	- Провеждане на ТЛЧ към Н, R, IA, FQ, преди да започне лечението - Започване на лечение в Категория IV: IA-FQ-три лекарствени продукти от Група 4- +I-Z, докато се изчакват резултатите от теста. - Приспособяване на режима според резултатите от теста, ако подходът е индивидуализиран.
Пациент с рецидив или пациент на повторно лечение след прекъсване	Честотата на MDR-TB в тази група от пациенти обичайно е <i>ниска до умерена</i>	- Провеждане на ТЛЧ поне към Н и R на всички пациенти, преди да започне лечението - Започване на лечение в Категория II, докато се изчакват резултатите от теста - Приспособяване на режима към режим от Категория IV, ако тестът открие DR-TB
Контактен на пациент с MDR-TB, в момента с активна туберкулоза Видът на резистентността е	<i>Близък</i> контакт с <i>висок</i> риск да е инфектиран със същия щам	- Извършване на бърза диагноза и ТЛЧ поне към Н и R на всички пациенти, преди да започне лечението. - Започване на лечение в Категория IV на базата на теста от източника на

известен		инфекцията (виж <i>Глава 13</i>), докато се изчакват резултатите от теста • Приспособяване на режима според резултатите от ТЛЧ
	Случаен контакт с нисък риск за инфектиране	• Извършване на бърза диагноза и ТЛЧ поне към Н и R на всички пациенти, преди да започне лечението • Започване на лечение в Категория I, докато се изчакват резултатите от теста • Приспособяване на режима според резултатите от теста
Пациент с документирана MDR-TB	Документирана или почти сигурна чувствителност към един FQ и IA	• Започване на лечение в Категория IV: IA-FQ-два лекарствени продукта от Група 4- +/-Z
	Документирана или почти сигурна чувствителност към FQ. Документирана или почти сигурна резистентност към един IA.	• Започване на лечение в Категория IV: IA-FQ-три лекарствени продукти от Група 4- +/-Z • Използване на IA с документирана чувствителност. • Ако шамът е резистентен към всички IA, да се използва такъв, при който резистентността е относително рядка
	Документирана или почти сигурна резистентност към един FQ. Документирана или почти сигурна чувствителност към IA	• Започване на лечение в Категория IV: IA-FQ-три лекарствени продукти от Група 4- +/-Z. • Използване на FQ от по-нова генерация
	Документирана или почти сигурна резистентност към един FQ и IA	• Започване на лечение в Категория IV за XDR-TB (виж <i>част 6.12</i>)
Пациент с неуспех от лечението в Категория IV или Пациент с документирана MDR-TB и продължителна употреба на лекарства от втори ред	Умерена до висока честота на XDR-TB в тази група от пациенти	• Провеждане на ТЛЧ за IA и FQ (и Н и R, ако все още не е проведено), преди да започне лечението. • Започване на лечение в Категория IV за XDR-TB (виж <i>част 6.12</i>), докато се изчакват резултатите от теста. • Приспособяване на лечебния режим според резултатите от теста.

Пациент с документирана XDR-TB	Документирана резистентност към H, R, IA и FQ	• Започване на лечение в Категория IV за XDR-TB (виж <i>част 6.12</i>)
---------------------------------------	---	--

^a При реализирането на всички стратегии в *Таблица 6.5.* се предполага, че те ще бъдат осъществени в райони с ограничени ресурси и с ограничен достъп до ТЛЧ. Няма абсолютни прагове за ниска, умерена и висока резистентност.

^b Ако има документирана MDR-TB, при наличие на възможност да се извършва ТЛЧ към инжекционните противотуберкулозни лекарствени продукти (IA: аминогликозиди или Капреомицин) и флуорохинолон (FQ).

^c Персистиращите положителни резултати от микроскопското изследване на петия месец са в основата на определението за неуспех от Категория I; въпреки това в някои случаи може да се извърши ТЛЧ по-рано поради общата клинична картина, напр. ако пациентът е HIV-позитивен.

Трябва да се положат всички усилия да се допълнят анамнестичните данни от пациента с обективни данни за предхождащото противотуберкулозно лечение. Детайлната клинична картина може да насочи кои лекарствени продукти са вероятно неефикасни. Въпреки че резистентността в някои случаи може да се развие за по-малко от месец, ако пациентът е приемал един лекарствен продукт повече от месец с постоянно положителни резултати от микроскопски или културелни изследвания, той трябва по правило да се смята за „вероятно резистентен“ към този лекарствен продукт, дори ако в ТЛЧ е регистрирана чувствителност.

Резултатите от ТЛЧ трябва по-скоро да допълват, отколкото да опровергават други източници на данни за това доколко ефикасен е даден лекарствен продукт. Например, ако при предишната употреба на един противотуберкулозен лекарствен продукт той вероятно е било неефикасен, на него не бива да се разчита като на един от четирите основни лекарствени продукти в лечебния режим, дори ако щамът е чувствителен според ТЛЧ. Ако, обаче, според ТЛЧ щамът е резистентен към даден лекарствен продукт, но пациентът никога не го е приемал и ако резистентността в общата популация към него е изключително ниска, това може да е резултат на лабораторна грешка или резултат на намалената специфичност на теста към някои лекарствени продукти от втори ред. Друго основно ограничение е, че поради необходимото време за извършване на ТЛЧ пациентът може вече да е бил месеци на стандартизиран или емпиричен режим, преди резултатите от теста да са готови. В такива случаи трябва да се има предвид възможността за допълнително придобита резистентност през това време. Ако има висока вероятност за допълнително придобита резистентност към един лекарствен продукт, след като е взета пробата за ТЛЧ, на този лекарствен продукт не бива да се разчита като на един от четирите лекарствени продукти в основния лечебен режим, но той може да бъде включен като допълнително средство.

6.7. Спиране на инжекционния противотуберкулозен лекарствен продукт (интензивна фаза)

Препоръчителната продължителност на предписване на инжекционния лекарствен продукт, или **интензивната фаза**, зависи от конверсията на културелните изследвания. Инжекционният противотуберкулозен лекарствен продукт трябва да се прилага поне шест месеца или поне четири месеца след като пациентът за пръв път става и остава отрицателен на микроскопско или

културелно изследване.

Прилагането на индивидуализиран подход, който взема предвид културелните, микроскопските изследвания, рентгеновото изследване и клиничния статус на пациента, може също да помогне при решаване дали инжекционният лекарствен продукт да се продължи по-дълго от горепосочените препоръки, особено при пациенти, при които моделът на чувствителност не е известен, ефикасността за инжекционния лекарствен продукт е под въпрос или е налице масивно двустранно ангажиране на белите дробове.

Може да се обсъди и интермитентна терапия (три пъти седмично) за пациенти, при които лекарственият продукт се прилага за дълъг период от време и когато има по-висок риск за токсичност.

Ако пациентът е бил на емпиричен режим, включващ пет или шест лекарствени продукти, може да се обмисли спирането и на други лекарствени продукти освен инжекционните, в случай, че са готови резултатите от ТЛЧ и пациентът продължава лечение с поне три от най-ефикасните лекарствени продукти.

6.8. Продължителност на лечението

Препоръчителната продължителност на лечението зависи от конверсията на културелните изследвания. Препоръчва се продължаване на терапията поне 18 месеца след конверсия на културелните изследвания, докато не се получи категорично доказателство в подкрепа на краткия срок на лечение. Може да се наложи удължаване на терапията до 24 месеца при хронични случаи с масивно белодробно увреждане.

6.9. Извънбелодробна DR-TB

Извънбелодробната DR-TB се лекува със същата стратегия и продължителност като белодробната DR-TB. Ако пациентът има симптоми, които предполагат ангажиране на централната нервна система и е заразен с DR-TB, режимите трябва да включват лекарствени продукти, които проникват адекватно в централната нервна система. Рифампицин, Изониазид, Пиразинамид, Протионамид/Етионамид и Циклозерин проникват добре в цереброспиналната течност (CSF); Канамицин, Амикацин и Капреомицин проникват само при наличие на менингеално възпаление; ПАСК и Етамбутол имат слабо или никакво проникване. Проникването на флуорохинолоните в CSF варира, като по-новите генерации проникват по-добре.

6.10. Хирургия в лечението на Категория IV

Най-честата оперативна процедура при пациенти с белодробна DR-TB е резекцията (отстраняване на целия бял дроб или на част от него). Големи анализи на серии от случаи са показали, че резекцията е ефективна при безопасни и подходящи хирургични условия. Хирургичното лечение се смята за допълнение към медикаментозната терапия и е благоприятно за пациентите, когато са налице опитни гръдни хирурзи и безупречни следоперативни грижи. Не се препоръчва при пациенти с масивно двустранно заболяване.

Резекцията трябва да е навременна, за да се предложи на пациента най-добрият шанс да оздравее с възможно най-малко усложнения. Затова моментът за хирургична намеса може да е по-рано в курса на заболяването, когато рискът от усложнения и смърт е по-нисък, напр. когато заболяването все още е с

едностранна локализация в един бял дроб или един белодробен дял. Това означава, че хирургичната терапия не трябва да се смята за последна алтернатива. По принцип трябва да минат поне два месеца от медикаментозното лечение преди резекцията, за да се ограничи бактериалното възпаление в заобикалящата белодробна тъкан. Дори и при успешна резекция, след това трябва да се проведе медикаментозно лечение за още 12-24 месеца.

Специализираните хирургически звена трябва да осигурят строги мерки за контрол на инфекцията, тъй като се генерират големи количества заразни субстанции и аерозоли по време на операцията и по време на механичната вентилация и следоперативните маневри за белодробна хигиена.

6.11. Допълнителна терапия към лечението на DR-TB

6.11.1. Хранителни добавки

Освен че причинява недोхранване, DR-TB може да се усложни от лошия хранителен статус. Без хранителни добавки пациентите, особено тези, които по принцип гладуват, могат да бъдат вкарани в порочен кръг от недохранване и заболяване. Противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред могат и допълнително да намалят апетита, което прави адекватното хранене още по-голямо предизвикателство.

Витамин В6 (Пиридоксин) трябва да се дава на всички пациенти, които получават Циклозерин, за да се предотвратят нежелани неврологични ефекти. Витамините (особено витамин А) и минералните добавки могат да се дават в райони, където голям процент от населението страда от техния недостиг. Ако се дават минерали (цинк, желязо, калций и т.н.), те трябва да се приемат отделно от флуорохинолоните, защото могат да попречат на абсорбцията на тези лекарствени продукти.

6.11.2. Кортикостероиди

Данните от допълнителната употреба на кортикостероиди при пациенти с DR-TB показват, че тя не увеличава смъртността и може да бъде от полза в условия като тежка дихателна недостатъчност, усложнения от страна на централната нервна система и перикардно ангажиране. Често се използва Преднизон, като се започва с дозировка около 1 mg/kg на ден и постепенно се намалява дозата с 10 mg на седмица, когато е необходим дълъг курс на лечение. Кортикостероидите могат да облекчат симптомите и при пациенти с изострена обструктивна белодробна болест. В тези случаи Преднизон може да се дава и в кратък курс за 1–2 седмици, като се започне с дозировка около 1 mg/kg и след това дозата се намалява с 5–10 mg на ден. Инжекционните кортикостероиди често се прилагат в началото, когато има нужда от по-бърз отговор.

6.12. Лечение на XDR-TB

Тъй като XDR-TB беше описана наскоро, съществуват много ограничени клинични данни за различни клинични подходи при лечението ѝ. В България предстои въвеждането на методиките за тестване на чувствителността към противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред.

Насоките на СЗО за поведение при пациенти с документирана или почти сигурна XDR-TB са следните:

- 6.12.1. Използване на всички лекарствени продукти от Група 1, които могат да бъдат ефективни.
- 6.12.2. Използване на инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт, към който щамът е чувствителен, и обмисляне на удължаване на употребата му –12 месеца или през цялото лечение. Ако щамът е резистентен към всички инжекционни лекарствени продукти, препоръчва се този, който пациентът никога преди не е използвал. Това уточнение се прави, защото докато възпроизводимостта и надеждността на теста за инжекционния лекарствен продукт е добра, има малко данни за клиничната ефикасност на теста. Възможностите за лечение при XDR-TB са много ограничени, а някои щамове могат да бъдат повлияни от инжекционния лекарствен продукт *in vivo*, дори когато според ТЛЧ щамовете са резистентни *in vitro*.
- 6.12.3. Използване на флуорохинолон от по-нова генерация, напр. Моксифлоксацин.
- 6.12.4. Използване на всички лекарствени продукти от Група 4, които не са били широко използвани при предишни режими и е по-вероятно да са ефикасни.
- 6.12.5. Използване на два или повече лекарствени продукти от Група 5.
- 6.12.6. Обмисляне на лечение с високи дози Изониазид, ако се документира резистентност към ниските дози (в България не се изследва чувствителност към различни дози Изониазид).
- 6.12.7. Обмисляне на помощна хирургия, ако има локализирано заболяване.
- 6.12.8. Подсигуряване на строги мерки за контрол на инфекцията.
- 6.12.9. Лечение на HIV при налична инфекция.
- 6.12.10. Осигуряване на добро наблюдение и пълна подкрепа на колаборацията от страна на пациента.
- Основните принципи за определяне на режимите на лечение на XDR-TB са посочени в Таблица 6.6.

Таблица 6.6. Резюме на основните принципи за определяне на режимите на лечение на XDR-TB.

Резюме на основните принципи	Забележки
Да се използват поне 4 лекарствени продукти, които със сигурност са ефикасни. Ако няма поне 4 ефикасни лекарствени продукти, да се използват 5-7 в зависимост от конкретните лекарствени продукти и степента на несигурност.	Ефикасността се подкрепя от няколко фактора (колкото повече фактори са налице, толкова по-вероятно е лекарствените продукти да бъдат ефикасни за пациента): • Резултатите от теста показват чувствителност (за лекарствени продукти, при които има висока лабораторна надеждност) • Няма данни за предишни неуспехи при лечение с лекарствения продукт • Няма данни за близки контакти с резистентни към лекарствения продукт • Рядко е документирана резистентност при такива пациенти при представително DRS • Лекарственият продукт рядко се използва в региона
Да не се използват лекарствени продукти, при които има възможност за	Много противотуберкулозни лекарствени продукти имат кръстосана резистентност както вътре в самия клас лекарствени продукти, така и между отделните класове. Познанията за това са от съществено

кръстосана резистентност	значение за създаване на лечебни режими срещу резистентната туберкулоза (виж <i>Таблица 6.2.</i>)
Да се елиминират лекарствени продукти, които не са безопасни за пациента	• Известна тежка алергия или непоносимост, която не може да се овладее • Висок риск от сериозни нежелани реакции: бъбречна недостатъчност, глухота, хепатит, депресия и/или психоза • Недоказано качеството на лекарствения продукт
Да се включат лекарствени продукти от Групи 1-5 в йерархична последователност на базата на ефикасността им	• Да се използва който е да е лекарствен продукт за перорална употреба от първи ред (Група 1), който може да бъде ефикасен (виж първата част на тази таблица за факторите в подкрепа на ефикасността) • Да се използва ефикасен инжекционен аминоглюкозид или полипептид (Група 2) • Да се използва флуорохинолон (Група 3) • Да се използват останалите лекарствени продукти от Група 4, за да се допълни режимът с поне 4 ефикасни лекарствени продукти • За режими с по-малко от 4 лекарствени продукти трябва да се обмисли прилагане на лекарствени продукти от Група 5. Лечебните режими трябва да съдържат 5-7 лекарствени продукти.

7. МОНОРЕЗИСТЕНТНИ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНИ ЩАМОВЕ

7.1. Цели

Описани са препоръчителните стратегии за лечение при пациенти с резистентна туберкулоза, различна от MDR-TB. Монорезистентността представлява резистентност към един единствен противотуберкулозен лекарствен продукт от първи ред, а полирезистентността – към два или повече лекарствени продукти от първи ред, но не и към Изониазид и Рифампицин едновременно.

7.2. Регистрация

Пациенти, чиито лечебни режими изискват малки поправки, трябва да се запишат в „Туберкулозния регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“ по DOTS. Тези режими се смятат за „модификации“ на режимите в Категория I или II. Не се класифицират като лечение в Категория IV, в която са лечебните режими на MDR-TB. Поправката трябва да се спомене в секцията „Забележки“ на Регистъра и приспособеното лечение да продължи в указания период от време.

7.3. Лечение на пациенти с моно- и полирезистентни щамове

След вземане на решение за модифициране, трябва да се избере най-ефикасният режим от самото начало, за да се увеличи възможността пациентът да се излекува; ефикасните лекарствени продукти не бива да бъдат пазени за по-нататъшна употреба.

Таблица 7.1. дава предложения за режими при различни варианти на резистентност. При използване на таблицата е от съществено значение да се вземе предвид дали се е развила резистентност към който и да е от

лекарствените продукти, които ще бъдат използвани в препоръчания режим.

7.3.1. Развиване на допълнителна резистентност. Допълнителна резистентност трябва да се подозира, ако пациентът е бил на функционалния еквивалент само на един лекарствен продукт за продължителен период от време (обикновено-месец и повече, но дори и по-кратък период неадекватна терапия може да доведе до резистентност). Понякога резистентност се развива, когато пациентът е бил на функционалния еквивалент на два лекарствени продукта, в зависимост от вида на тези лекарствени продукти. Например, Пиразинамид не се смята за добър съпътстващ лекарствен продукт за предотвратяване на резистентност. Ако пациентът е получавал само Рифампицин и Пиразинамид в интензивната фаза (поради резистентност към Изониазид и Етамбутол), може да се развие резистентност към Рифампицин. Следователно от основна важност е какви лекарствени продукти е вземал пациентът в периода между вземането на проби за ТЛЧ и времето на назначаване на новия режим (т.е. да се вземе под внимание дали се е развила резистентност към някой от тези лекарствени продукти).

7.3.2. Резултати от ТЛЧ. Резултатът от теста, който налага промяна в лечението, може да не отразява точно бактериалната популация в момента, в който се получава, защото той отразява бактериалната популация по времето на вземане на храчката. Режимите от *Таблица 7.1.* се основават на схващането, че моделът на резистентност не се е променил през това време. Следователно *Таблица 7.1.* **не** трябва да се използва при подозрение за допълнителна резистентност към който и да е лекарствен продукт от предложения режим. ТЛЧ за Етамбутол и Пиразинамид няма висока възпроизводимост.

В *Таблица 7.1.* се предполага, че е изследвана чувствителността към Пиразинамид. Ако не се провежда ТЛЧ за Пиразинамид, на него не може да се разчита като на ефикасен лекарствен продукт в режима. В такива случаи трябва да се използват лечебните режими от *Таблица 7.1.*, които предполагат, че туберкулозният щам е резистентен към Пиразинамид. Значителен процент от пациентите могат да имат полза от лекарствения продукт; въпреки това на него не може да се разчита като на основен лекарствен продукт в режима.

Таблица 7.1. Предложения за режими при моно-и полирезистентност^a

Модел на лекарствена резистентност	Предложение за лечебен режим	Минимална продължителност на лечението (месеци)	Забележки
H (± S)	R, Z и E	6–9	При пациенти с разпространено заболяване към лечебния режим може да бъде включен флуорохинолон.
H и Z	R, E и флуорохинолони	9–12	При пациенти с разпространено заболяване е необходим по-дълъг курс на лечение.
H и E	R, Z и флуорохинолони	9–12	При пациенти с разпространено заболяване е

			необходим по-дълъг курс на лечение.
R	H, E, флуорохинолони, плюс Z поне 2 месеца	12–18	При пациенти с разпространено заболяване към лечебния режим може да бъде включено инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт.
R и E ($\pm$ S)	H, Z, флуорохинолони, плюс инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт поне през първите 2–3 месеца	18	При пациенти с разпространено заболяване може да бъде удължен периодът на прилагане на инжекционния противотуберкулозен лекарствен продукт (6 месеца).
R и Z ($\pm$ S)	H, E, флуорохинолони, плюс инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт поне през първите 2–3 месеца	18	При пациенти с разпространено заболяване може да бъде удължен периодът на прилагане на инжекционния противотуберкулозен лекарствен продукт (6 месеца).
H, E, Z ($\pm$ S)	R, флуорохинолони, плюс перорален лекарствен продукт от втори ред, плюс инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт през първите 2–3 месеца	18	При пациенти с разпространено заболяване може да бъде удължен периодът на прилагане на инжекционния противотуберкулозен лекарствен продукт (6 месеца).

8. ЛЕЧЕНИЕ НА DR-TB ПРИ СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ И СИТУАЦИИ

8.1. Цели

Описано е поведението при DR-TB в следните специални условия и ситуации: бременност, кърмене, контрацепция, деца, захарен диабет, бъбречна недостатъчност, чернодробни смущения, гърчове, психични разстройства, зависимост към вещества.

Инфекцията с HIV е обсъждана отделно в *Глава 9*.

8.2 Бременност

Всички пациенти от женски пол и в детеродна възраст трябва да се тестват за бременност преди лечението. Бременността не е контраиндикация за лечение на активна DR-TB. То поставя живота на майката и плода под още по-голям риск. Въпреки това се препоръчва контрацепция за всички жени в детеродна възраст, които приемат лечение за DR-TB, поради потенциалните последици за майката и плода в резултат на честите и тежки нежелани реакции.

Бременните трябва да бъдат внимателно обсъдени, като се вземат предвид възрастта на плода и тежестта на заболяването. Рисковете и ползите от лечението трябва да бъдат внимателно обмислени, за да се запази здравето на майката и детето, както преди, така и след раждането.

8.2.1. Започва се лечението за DR-TB през втория триместър или по-рано, ако състоянието на пациентката е тежко. Тъй като повечето тератогенни ефекти се появяват през първите три месеца на бременността, лечението може да се отложи до втория триместър. Решението да се отложи лечението се основава главно на клинична преценка и анализ на застрашаващите живота признаци/симптоми и тежестта на заболяването. То трябва да се съгласува с пациентката след обсъждане на рисковете и ползите. Трябва да се използват три или четири перорални лекарствени продукти с доказана ефикасност към изолирания щам, а непосредствено след раждането да бъде включен инжекционен лекарствен продукт.

8.2.2. Да се избягва прилагането на Етионамид. Той може да повиши риска от гадене и повръщане, свързани с бременността. Наблюдаван е тератогенен ефект при животни.

8.2.3. Да се избягват аминогликозиди. Те не трябва да се използват при бременни пациентки, защото могат да бъдат особено ототоксични за развиващия се плод. При Капреомицин има риск от ототоксичност, но е средство на първи избор на инжекционен лекарствен продукт.

8.3. Кърмене

Жена, която кърми и има DR-TB, трябва да получи пълен курс противотуберкулозно лечение, което е най-добрият начин да се предотврати предаването на инфекцията на бебето.

При лекуваните кърмещи майки повечето противотуберкулозни лекарствени продукти в майчиното мляко са в концентрации, които се равняват само на малка част от терапевтичната доза, използвана за бебето.

При наличието на ресурси и обучение се препоръчва използване на адаптирани детски храни като алтернатива на кърменето.

Майката и бебето не бива да бъдат напълно отделени. По възможност, докато майката е бацилоотделител, грижата за бебето трябва да се остави на членове на семейството, докато не настъпи конверсия на бацилоотделянето. На майката се предлага хирургична маска или респиратор от вида N-95 (виж *Глава 14*).

8.4. Контрацепция

Няма контраиндикация за употребата на орални контрацептиви при режими, които не съдържат Рифампицин.

За пациенти с моно-и полирезистентна туберкулоза, която е чувствителна към Рифампицин, употребата му води до взаимодействие с контрацептивните

лекарствени продукти и се намалява ефикасността на предпазването от забременяване. Жена, която е на орални контрацептиви, докато приема лечение с Рифампицин, може да избира между две опции: след консултация с лекар да използва орален контрацептив, съдържащ по-висока доза естроген (50 µg); или да използва друга форма на контрацепция.

8.5. Деца

Деца с резистентна туберкулоза по принцип са с първична резистентност, предадена от източника на DR-TB. Изследването на децата, които са в контакт с пациенти с DR-TB, е обсъдено в *Глава 13*. При наличие на ТЛЧ, резултатът от него трябва да се използва за определяне на терапията, въпреки че децата с туберкулоза с малък брой бактерии често имат отрицателен резултат от културелните изследвания. Въпреки това, трябва да се положат всички усилия да се потвърди DR-TB бактериологично чрез провеждане на ТЛЧ и да се предотврати ненужно излагане на децата на токсични лекарствени продукти.

Лечението на деца с отрицателни резултати от културелни изследвания, клинични доказателства за активна туберкуозна болест и контакти с документиран случай на DR-TB, трябва да следва резултатите от ТЛЧ и провежданото лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти на лицето, с което са били контактите (виж също *Глава 13*).

Съществува малък опит от употребата на противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред за продължителен период от време при деца. Рисковете и ползите от всеки лекарствен продукт трябва да се преценят внимателно при изработването на лечебния режим. От особено значение е откровеният разговор с членовете на семейството, особено в началото на терапията. DR-TB е животозастрашаващо състояние и никой противотуберкулозен лекарствен продукт не е противопоказан за деца. Децата, получавали лечение за DR-TB, по принцип са понасяли добре лекарствените продукти от втори ред.

Въпреки че са съобщени резултати за забавено хрущялно развитие при приложение на флуорохинолони при малки ловджийски кучета, употребата им при хората не е свързана с подобен ефект. Смята се, че ползата от флуорохинолоните в лечението на DR-TB при децата превъзхожда всеки възможен риск. Освен тях, Етионамид, ПАСК и Циклозерин са използвани с добра ефикасност при деца и са понасяни добре.

По принцип противотуберкулозните лекарствени продукти трябва да се дозират според телесното тегло (виж *Таблица 8.1.*). Следователно ежемесечното проследяване на телесното тегло е особено важно при педиатричните случаи с DR-TB, като дозите се приспособяват с наддаването на децата.

При наличие на възможност всички лекарствени продукти, включително флуорохинолоните, трябва да се дозират в горната граница на препоръчания дозов интервал, с изключение на Етамбутол. Той трябва да се прилага в дневна доза 15 mg/kg, а не 25 mg/kg, както при някои възрастни с DR-TB, защото при децата е по-трудно да се проследи появата на оптичен неврит като възможна нежелана реакция.

При децата, които в началото не са с положителни културелни изследвания, е трудно да се прецени неуспех от лечението. Задържането на измененията на рентгенография не означават задължително липса на подобрение. При децата загубата на тегло или, по-често невъзможността адекватно да се покачи теглото, е от особено значение и е един от първите (или единствените) признаци за неуспех от лечението. Това е още една важна причина да се мониторира внимателно

телесното тегло при децата.

Таблица 8.1. Дозиране на противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред при деца

Лекарствен продукт	Дневна доза (mg/kg)	Честота на прилагане	Максимална дневна доза
Стрептомицин	20-40	Веднъж дневно	1 g
Канамицин	15-30	Веднъж дневно	1 g
Амикацин	15-22.5	Веднъж дневно	1 g
Капреомицин	15-30	Веднъж дневно	1 g
Офлоксацин	15-20	Два пъти дневно	800 mg
Левифлоксацин	7.5-10	Веднъж дневно	750 mg
Моксифлоксацин	7.5-10	Веднъж дневно	400 mg
Етионамид	15-20	Два пъти дневно	1 g
Протионамид	15-20	Два пъти дневно	1 g
Циклозерин	10-20	Веднъж или два пъти дневно	1 g
ПАСК	150	Два или три пъти дневно	12 g

Единични доказателства сочат, че при юношите съществува по-висок риск от недобро повлияване от лечението. Ранната диагностика, силната социална подкрепа и близкият контакт с лекуващия лекар могат да подобрят резултатите от лечението в тази група.

Пример за изработване на лечебен режим при дете с DR-TB

Майка на лечение за MDR-TB от 9 месеца е с отрицателни резултати от микроскопски и културелни изследвания от 6 месеца. Тя води детето си до лечебното заведение за преглед. Детето е на 14 месеца и тежи 6.9 кг. То е ваксинирано с BCG при раждането. От 4 месеца детето е със забавен растеж, със загуба на апетит и периодичен субфебрилитет от 3 месеца. Туберкулиновият кожен тест на Манту с PPD е с размер 16 mm, а на рентгенография на гръден кош се установява хилусна аденопатия, но без инфилтрати в белодробния паренхим. Не са известни други контакти с туберкулоза. Майката е била диагностицирана с туберкулоза малко след раждането; тя е с неуспех от лечението в Категория I и в Категория II. Типът резистентност в началото на лечението ѝ за DR-TB е:

Резистентност към H,R,Z,E,S

Чувствителност към Amk-Cm-Ofx

ТЛЧ за PAS, Eto и Cs не е провеждан, защото лабораторията не може да гарантира възпроизводимостта на резултатите към тези лекарствени продукти.

Какъв съвет и лечебен режим трябва се предприше при детето?

Отговор: Трябва добре да се обясни на майката, че много е възможно детето да има туберкулоза, най-вероятно MDR-TB. Ако съществува възможност, трябва да се проведе ТЛЧ на проба от детето. Докато се изчакват резултатите от теста или ако не е възможно извършване на ТЛЧ, детето трябва да започне емпиричен лечебен режим, основаващ се на резултата от ТЛЧ при майката. В конкретния случай се препоръчва следният лечебен режим:

Инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт-флуорохинолон-Eto(Pto)-Cs

или

Инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт-флуорохинолон-PAS-Cs

Инжекционен противотуберкулозен лекарствен продукт в този случай може да бъде Km, Cm или Amk, освен S.

За изчисляването на дневните дози е посочен пример за лечебен режим:

Km-Ofx-Pto-Cs

Изчисляват се както високите, така и ниските дневни дози според теглото на детето;

Канамицин: (15 mg x 6.9 kg = 103 mg и 30 mg x 6.9 kg = 207 mg). Избира се стойност между двете граници на интервала, т.е. **200 mg на ден, еднократна доза.**

Офлоксацин: (15 mg x 6.9 kg = 103 mg и 20 mg x 6.9 kg = 138 mg). Подходяща дневна доза е 100 mg на ден. В *Таблица 8.1.* е посочено, че дневната доза се дава на два приема, така че детето следва да получи **50 mg (1/4 таблетка) сутринта и 50 mg (1/4 таблетка) вечерта.**

Протионамид: (15 mg x 6.9 kg = 103 mg и 20 mg x 6.9 kg = 138 mg). Подходяща дневна доза е 125 mg на ден. В *Таблица 8.1.* е посочено, че дневната доза се дава на два приема, така че детето следва да получи **62.5 mg (1/4 таблетка) сутринта и 62.5 mg (1/4 таблетка) вечерта.**

Циклозерин : (15 mg x 6.9 kg = 103 mg и 20 mg x 6.9 kg = 138 mg). Подходяща дневна доза е 125 mg на ден. В *Таблица 8.1.* е посочено, че дневната доза се дава на два приема, така че детето следва да получи **62.5 mg (1/4 таблетка) сутринта и 62.5 mg (1/4 таблетка) вечерта.**

ВАЖНО: При покачване на теглото на детето, дозите трябва да се адаптират към него (Да се проверява теглото всеки месец).

8.6. Захарен диабет

При пациенти с диабет и с MDR-TB съществува риск от недобро повлияване от лечението. Наличието на захарен диабет допълнително може да засили нежеланите реакции от противотуберкулозните лекарствени продукти, особено при бъбречна дисфункция и периферна невропатия. При лечението на пациент с DR-TB и диабет състоянието му трябва да се следи щателно. Лекуващият лекар трябва да поддържа непосредствена връзка със специалиста, който контролира диабета на пациента. Пероралните противодиабетни лекарствени продукти не са противопоказани по време на лечението на DR-TB, но може да се наложи пациентът да увеличи дозировката им. Прилагането на Етионамид или Протионамид може да затрудни проследяването на нивата на инсулина. Нивата на серумния креатинин и калий трябва да се наблюдават по-често – веднъж седмично през първия месец и поне веднъж месечно след това.

8.7. Бъбречна недостатъчност

Бъбречната недостатъчност, причинена от продължителната туберкуозна инфекция или от предишна употреба на аминогликозиди, не е рядко явление. Предписването на противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред на пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се прави много внимателно, а дозирането и/или интервалът между отделните дози трябва да се приспособят, както е посочено в *Таблица 8.2.*

Таблица 8.2. Адаптиране на противотуберкулозното лечение при бъбречна недостатъчност^a

Лекарствен продукт	Промяна в честотата?	Препоръчвани дози ^b и честота на прилагане при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min или при пациенти на хемодиализа
Изониазид	Без промяна	300 mg веднъж дневно или 900 mg три пъти седмично
Рифампицин	Без промяна	600 mg веднъж дневно, или 600 mg три пъти седмично
Пиразинамид	Да	25-35 mg/kg на доза три пъти седмично (не дневно)
Етамбутол	Да	15-25 mg/kg на доза три пъти седмично (не дневно)
Офлоксацин	Да	600-800 mg на доза три пъти седмично (не дневно)
Левифлоксацин	Да	750-1000 mg на доза три пъти седмично (не дневно)
Моксифлоксацин	Без промяна	400 mg веднъж дневно
Циклозерин	Да	250 mg веднъж дневно или 500 mg на доза три пъти седмично ^c
Теризидон	–	Няма налични препоръки
Протионамид	Без промяна	250-500 mg на доза дневно
Етионамид	Без промяна	250-500 mg на доза дневно
ПАСК ^d	Без промяна	4 g на доза, два пъти дневно
Стрептомицин	Да	12-15 mg/kg на доза два или три пъти седмично (не дневно) ^e
Капреомицин	Да	12-15 mg/kg на доза два или три пъти седмично (не дневно) ^e
Канамицин	Да	12-15 mg/kg на доза два или три пъти седмично (не дневно) ^e
Амикацин	Да	12-15 mg/kg на доза два или три пъти седмично (не дневно) ^e

^a За лекарствените продукти от Група 5 следва да се видят препоръките на производителя за адаптиране в случай на бъбречна недостатъчност.

^b Дадени са стандартните дози за осъществяване на бактерициден ефект, зависещ от концентрацията, в случай че няма непоносимост.

^c Не е установено дали дозите от 250 mg на ден са подходящи. Трябва да има внимателно наблюдение за признаци на невротоксичност (при възможност да се изследват серумните концентрации и дозата да се приспособи според тях).

^d Лекарствените продукти, представляващи натриеви соли на ПАСК, могат да доведат до натриево задържане в организма и следва да се избягват при пациенти с бъбречна недостатъчност. Лекарствени продукти, които не са натриеви соли на ПАСК, могат да се използват без риск от задържане на натрий.

^e При пациенти с нарушени бъбречни функции инжекционните лекарствени продукти трябва да се прилагат внимателно поради повишен риск от нефротоксичност.

8.8. Чернодробни смущения

Лекарствените продукти от първи ред: Изониазид, Рифампицин и Пиразинамид, могат да са хепатотоксични. От тях, възможността Рифампицин да причини хепатоцелуларно увреждане е най-малка, въпреки че може да предизвика

холестатична жълтеница. Пиразинамид е най-хепатотоксичен от тези три лекарствени продукти. От лекарствените продукти от втори ред, Етионамид, Протионамид и аминокликозидите също могат да са хепатотоксични, макар и в по-малка степен от който и да е лекарствен продукт от първи ред. Хепатит се появява рядко при флуорохинолоните.

Пациенти с анамнеза на чернодробни заболявания могат да получат обичайните лечебни режими за DR-TB, при положение че липсват клинични доказателства за хронично чернодробно заболяване, вирусен хепатит, скорошна история на остър хепатит или прекомерна злоупотреба с алкохол. Въпреки това при тези пациенти възможността за поява на хепатотоксични реакции към противотуберкулозните лекарствени продукти е по-голяма и трябва да се предвиди.

Пациентите с хронично чернодробно заболяване не трябва да получават Пиразинамид. Всички други лекарствени продукти могат да се използват, но се препоръчва внимателно мониториране на чернодробните ензими. При значително влошаване на чернодробните ензими може да се наложи спиране на предизвиканите го лекарствени продукти. Макар и рядко, пациент с туберкулоза може да има и съпътстващ остър хепатит, който не е предизвикан от туберкулозата или противотуберкулозното лечение. При тези случаи е необходима клинична преоценка. В някои случаи е възможно отлагане на противотуберкулозното лечение, докато не се овладее острият хепатит. Ако се налага продължаване на лечението на DR-TB по време на остро чернодробно възпаление, най-безопасно е прилагането на комбинация от четири нехепатотоксични лекарствени продукти.

8.9. Гърчове

Някои пациенти, които се нуждаят от лечение на DR-TB, може да имат минала или настояща анамнеза за гърчове. Първата стъпка е тези пациенти да се оценят, за да се определи дали гърчовете са под контрол и дали пациентът взема противогърчови лекарствени продукти. Ако гърчовете не са овладяни, се налага започване на противогърчова терапия преди започване на лечение за DR-TB. Освен това, трябва да се отстранят всички причини за припадъците.

Циклозерин трябва да се избягва при пациенти с активна гърчова симптоматика, която не е добре контролирана с медикаментозно лечение. Въпреки това, ако Циклозерин е необходим за съставяне на лечебния режим за DR-TB, той може да се дава, а за контрол на гърчовете да се приспособи дозата на лекарствения продукт срещу припадъци. Необходимо е рисковете и ползите от употребата на Циклозерин да се обсъдят с пациента и решението дали да се използва или не Циклозерин да се вземе с неговото съгласие.

При моно- и полирезистентните щамове Изониазид и Рифампицин може да взаимодействат с много противогърчови лекарствени продукти. Преди употребата им трябва да се проверят лекарствените взаимодействия.

Припадъците, появили се за първи път по време на противотуберкулозното лечение, могат да са резултат от нежелани реакции на някой от противотуберкулозните лекарствени продукти. Повече информация за специфичните стратегии и лечебни планове за справяне с нежеланите реакции е представена в *Глава 10*.

8.10. Психични разстройства

Препоръчва се пациентите с психична симптоматика да се оценяват внимателно

преди началото на лечението за DR-TB. Първоначалната оценка установява всички съществуващи отклонения в психичния статус. Много често сред пациентите с MDR-TB се среща депресия и тревожност, често свързана с хроничния ход на заболяването и социално-икономическите стресови фактори, свързани с него.

Може да се наложи лечение с лекарствени продукти, повлияващи психичната симптоматика, индивидуална консултация и/или групова терапия при пациентите с психични разстройства или нежелани психични ефекти, причинени от противотуберкулозните лекарствени продукти.

Циклозерин не е абсолютно противопоказан при пациента с психични нарушения. При него може да са по-чести нежеланите ефекти от прилагане на Циклозерин, но ползите от този лекарствен продукт може да са по-големи от потенциалния по-висок риск от нежелани ефекти. При прилагане на Циклозерин при пациенти с психични разстройства се препоръчва често мониториране.

Всички медицински специалисти, лекуващи DR-TB, трябва да работят в тясно сътрудничество с психиатър и да имат изградени алгоритми за поведение при спешни психични случаи. Психичните спешни случаи включват психоза, суицидни мисли и всяка ситуация, при която пациентът е опасен за себе си или за околните. Допълнителна информация за нежеланите психични реакции е предоставена в *Глава 10, Таблица 10.2*.

8.11. Пациенти със зависимости

На пациентите със зависимости трябва да се предложи лечение на зависимостта. Трябва силно да се насърчава пълното въздържание от алкохол или други субстанции. Ако се наложи често прекъсване на противотуберкулозното лечение заради зависимостта на пациента, то трябва да се прекрати до успешното справяне със зависимостта или до вземането на мерки за въздържание. Наблюдението върху лечението предоставя на пациента контакт и помощ, което позволява пълно лечение дори и на пациенти със зависимости.

Циклозерин има по-висока честота на нежелани реакции (както при пациент с психични нарушения) при пациентите, зависими от алкохол или други субстанции, включително по-висока честота на припадъците. Въпреки това, ако прилагането на Циклозерин е съществена част от лечебния режим, той трябва да се прилага, а пациентът да бъде внимателно наблюдаван за появата на нежелани реакции, които да се третират адекватно.

9. DR-TB И HIV-ИНФЕКЦИЯ

9.1. Цели

Представено е поведението при DR-TB при наличието на документирана или предполагаема инфекция от HIV и са предоставени насоки за съвременен подход при коинфекция туберкулоза/HIV.

9.2. Общи съображения

Едновременната инфекция с HIV е значително предизвикателство пред превенцията, диагностиката и лечението на DR-TB, особено в случаите на MDR-TB и XDR-TB. Докладвани са висока честота на смъртност сред заразените с HIV пациенти, които имат DR-TB, и застрашително висока смъртност при пациентите с

XDR-TB и HIV. Ранната диагноза на DR-TB и HIV, правилното лечение с адекватни режими, стабилната помощ за пациентите и строгите мерки за контрол на инфекцията са основни компоненти в поведението при DR-TB при заразени с HIV. Настоящо изследване на лекарствената резистентност в глобален мащаб предполага по-голяма връзка между HIV и MDR-TB в някои региони по света, въпреки че не са определени специфичните фактори, предполагащи тази връзка. HIV е сериозен рисков фактор за всички форми на туберкулоза, а епидемиите от DR-TB, включително XDR-TB, при пациенти, заразени с HIV, вероятно са по-чести. DR-TB често се свързва с по-висока смъртност при инфектираните с HIV, отколкото при неинфектираните. Въпреки това са много съобщенията, че добавянето на ART подобрява изхода от лечението на DR-TB при инфектираните с HIV.

9.3. Препоръчвани съвместни дейности при коинфекция туберкулоза/HIV

Това методично указание предлага колкото се може по-високо качество на грижи за пациентите с коинфекция.

9.3.1. Да се проведе тестуване за HIV и консултация на всички съмнителни за туберкулоза. Иницирираното от лекуващия тестуване може да се проведе едновременно със събирането на храчки за микроскопско (или културелно) изследване. Това поведение е по-ефикасно и с по-голяма вероятност за успех, отколкото изпращането на пациентите в други лаборатории за тестуване за HIV и консултация. Иницирираните от лекуващия тестуване и консултация могат да са отправна точка за животоспасяващи интервенции по превенцията, грижите и лечението.

9.3.2. Да се използват стандартни алгоритми за диагноза на белодробна и извънбелодробна туберкулоза. СЗО е изработила нови препоръки за подобряване на диагнозата и лечението на отрицателната от микроскопско изследване белодробна и извънбелодробна туберкулоза. Виж и *част 9.4*.

9.3.3. Да се използват културелни изследвания и, където е възможно, нови по-бързи методи за диагностика. Препоръчват се културелни изследвания на храчки или други биологични течности и тъкани при диагностиката на отрицателна от микроскопско изследване на храчка белодробна и извънбелодробна туберкулоза. Разчитането само на микроскопското изследване поставя сериозни ограничения и не е достатъчно, за да се постави надеждна диагноза на голяма част от пациентите, инфектирани с HIV, особено при задълбочаване на имуносупресията. Трябва да се обмисли използване на бързите методи: течните култури и молекулярни техники. Виж *Глава 5* за повече информация относно културелните методи.

9.3.4. Да се провежда ТЛЧ в началото на противотуберкулозното лечение. Неразпознатата DR-TB носи висок риск от смъртност при пациенти с HIV. Бързото започване на подходящо противотуберкулозно лечение (и последващо включване на ART) може да намали смъртността сред заразените с HIV пациенти с DR-TB. Тъй като неразпознатите MDR-TB и XDR-TB се свързват с висока смъртност при пациентите с HIV, препоръчва се извършването на ТЛЧ и/или бързо тестуване за лекарствена резистентност на всички инфектирани с HIV пациенти с установена активна туберкулоза. (виж *Глава 4* и *част 9.4* за повече информация за бързите тестове и диагностиката на DR-TB при пациенти с HIV.) Въпреки че извършването на ТЛЧ за всички пациенти с коинфекция с туберкулоза и HIV е стандарт за грижи в много страни, отчита се фактът, че осъществяването му може да е трудно или невъзможно при ограничени ресурси. За програмите с ограничения в ресурсите са

предложени алтернативни стратегии в *част 9.4*. В дългосрочен аспект е необходимо да се осигури универсален достъп до ТЛЧ при всякакви условия.

9.3.5. Да се определи типа DR-TB при пациенти с HIV. Трябва да се определи степента на припокриване на епидемиите от DR-TB и HIV. Това може да се направи по два начина:

9.3.5.1. Данни за разпространение на туберкулозата сред населението на базата на DRS с тестване за HIV на включените пациенти с туберкулоза;
и/или

9.3.5.2. При осъществяване на проучване за разпространението на HIV сред пациентите с туберкулоза (или иницирано от лекуващия тестване и консултация за всички пациенти с туберкулоза) може да се включи провеждане на ТЛЧ на всички или на група от инфектираните с HIV пациенти.

Вторият начин е по-сложен, защото при сравняване на честотите на разпространение на DR-TB при HIV-позитивни и HIV-негативни пациенти трябва да се въведе и контролна група с HIV-негативни пациенти с туберкулоза.

9.3.6. Да се започне своевременно ART при пациентите с DR-TB и HIV, в съответствие с препоръките на СЗО (виж *част 9.5* и *Таблица 9.1*, кога да се започне лечение за HIV при DR-TB). При необходимост трябва да се следват указанията за поведение при възпалителния синдром на имунно преустройство (IRIS) (виж *част 9.5.7* за повече информация).

9.3.7. Да се обмисли емпирично лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред. Пациентите с много висок риск за DR-TB могат да започнат лечебни режими от Категория IV. Този подход може да се приложи за всички пациенти, независимо от HIV-статуса им, но е особено приложим при инфектираните с HIV. Емпиричната употреба на Категория IV лечебен режим се прилага при пациенти с изключително висока честота на MDR-TB в популацията: неуспех от лечение в Категория II или много близки контакти с пациенти с DR-TB. Виж *Глава 4* за повече информация за прилагане на емпирично лечение в Категория IV.

9.3.8. Да се предложи превантивна терапия с Co-trimoxazole (CPT) при пациенти с активна туберкулоза и HIV. Според препоръките на СЗО трябва да се предложи CPT на всички пациенти с HIV. Не са известни значими лекарствени взаимодействия на този лекарствен продукт с който и да е противотуберкулозен лекарствен продукт от втори ред. Съществува припокриване на токсичността между ART, противотуберкулозното лечение и CPT, поради което се налага повишено внимание при мониторирането на нежелани реакции (виж *Таблица 9.2* и *Глава 10*).

9.3.9. Да се осъществява проследяване на лечението от специализиран екип. Екипът от предоставящи грижи трябва да е наясно с лечението както на DR-TB, така и на HIV, с тясно мониториране на потенциалните допълнителни нежелани реакции и храненето, и с периодични оценки на терапевтичния отговор и за двете инфекции.

9.3.10. Да се предложи допълнителна хранителна и социално-икономическа помощ. Пациентите с DR-TB и HIV могат да страдат от тежко отслабване, диарични състояния и синдром на малабсорбция. Коинфектираните пациенти често са от социално маргинализирани групи или от семейства с ниски финансови възможности. Освен това лечението за DR-TB с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред може да доведе до нежелани реакции, които повлияват придържането към лечението и изискват по-чести посещения на лечебните заведения. Когато е възможно, на пациентите с DR-TB/HIV и с ограничени възможности трябва да се предлага социално-икономическа и хранителна помощ

(виж Глава 11).

9.3.11. Да се осигури ефективен инфекциозен контрол. Прилагането на мерките за инфекциозен контрол може да намали риска от разпространение на *M. tuberculosis* в лечебните заведения за HIV/СПИН. Проблемите на инфекциозния контрол, свързани с DR-TB, включително проблемите, свързани с HIV, са обсъдени в Глава 14.

9.3.12. Да се ангажират ключови партньори в дейностите по DR-TB/HIV. Местните/националните координационни комитети за туберкулоза/HIV, общностните групи и ключовите партньори трябва да се ангажират в планирането и наблюдението на програмите и дейностите по DR-TB/HIV.

9.4. Клинични белези и диагноза на DR-TB при пациенти, инфектирани с HIV

Диагнозата на туберкулозата (включително MDR-TB и XDR-TB) при инфектирани с HIV е по-трудна и в диференциално-диагностичен план могат да се обсъждат други белодробни и системни инфекции. В сравнение с HIV-неинфектирани е по-вероятно да се изяви като извънбелодробна туберкулоза и с отрицателно микроскопско изследване на храчка, особено с напредването на имunosупресията. Това може да доведе до погрешна или късна диагноза, което води до по-тежки усложнения и повишена смъртност. СЗО предлага алгоритми с цел подобряване на диагнозата на белодробна туберкулоза с отрицателно микроскопско изследване на храчка и на извънбелодробна туберкулоза. Новите алгоритми подчертават необходимостта от използване на клинични критерии за диагноза на туберкулозата в началото и, при необходимост, допълнителни лабораторни данни (културелни изследвания) и рентгенография. Доказано е, че 89–96% от случаите с отрицателни микроскопски изследвания и с извънбелодробна туберкулоза може да се открият чрез клиничните критерии, а не чрез културелно изследване. За пациенти с напреднала HIV инфекция за поставяне на диагнозата може да се проведат културелни изследвания на други биологични течности (напр. кръв, плеврален пунктат, асцитна течност, цереброспинална течност и костен мозък) и хистопатологични изследвания (напр. биопсия на лимфен възел).

В много програми и региони на всички туберкулозни пациенти с HIV се провежда ТЛЧ. Средство на избор са бързите тестове за лекарствена чувствителност, защото позволяват своевременна диагноза на MDR-TB и се намалява периодът, в който пациентът може да е на неадекватен лечебен режим, и да е източник на инфекция с DR-TB.

9.5. Съвместно лечение на DR-TB и HIV

9.5.1. Лечението на DR-TB при пациенти с HIV е аналогично на това при пациенти без HIV и е описано в Глава 6, със следните **изключения**:

9.5.1.2. ART играе ключова роля, тъй като смъртността при пациенти с MDR-TB/HIV без употребата ѝ е изключително висока (91–100%).

9.5.1.3. Нежеланите лекарствени реакции са по-чести при пациенти с HIV. При DR-TB се използват голям брой лекарствени продукти с доказан риск от поява на токсичност. Комбинирани с ART, те често са причина за поява на нежелани лекарствени реакции. Необходимо е по-интензивно мониториране на отговора към лечението и на нежеланите реакции.

9.5.1.4. Не се препоръчва употреба на Тиацетазон при пациенти с HIV или за рутинна употреба в региони с високо разпространение на HIV.

9.5.1.5. Възпалителният синдром на имунно преустройство (IRIS) може да усложни

лечението.

9.5.2. Започване на ART при пациенти с DR-TB

Включването на ART при коинфектирани с HIV и туберкулоза подобрява преживяемостта им и при резистентната, и при нерезистентната форма на заболяването. Въпреки това, вероятността от нежелани реакции може да изложи на риск или лечението за HIV, или лечението на DR-TB, ако и двете лечения започнат едновременно. От друга страна, неоправданото забавяне на началото на ART повишава риска от смъртност при пациенти с напреднала ХИВ-инфекция. Не може да се посочи точно кога да започне ART при пациенти, получаващи лечение за туберкулоза. Таблица 9.1., която се основава на указанията на СЗО за лекуване на HIV инфекция при юноши и възрастни, предлага препоръки за започване на ART в зависимост от началото на лечението за DR-TB.

Таблица 9.1. Начало на ART при пациенти, които не са я получавали до момента и които започват лечение за DR-TB

Брой CD4 клетки	Препоръки за ART	Започване на ART в зависимост от началото на лечението за DR-TB
CD4 < 200 клетки/mm ³	Препоръчва се ART	След две седмици или веднага след като се установи поносимост към лечението на DR-TB
CD4 между 200 и 350 клетки/mm ³	Препоръчва се ART	След осем седмици ^a
CD4 > 350 клетки/mm ³	Отлагане на ART ^b	Преоценка на пациента веднъж месечно за евентуално начало на ART. Препоръчва се изследване на CD4 веднъж на всеки три месеца по време на лечението на DR-TB
Неизвестен	Препоръчва се ART ^c	Между две и осем седмици след началото на лечението на DR-TB

^a Клиничната преценка може да наложи по-ранно започване на ART.

^b ART може да започне, ако са налице други клинични прояви на стадий 3 или 4 на HIV инфекцията, които не са свързани с туберкулозно заболяване.

^c Отчита се фактът, че някои пациенти може рано да започнат ART до края на живота си.

9.5.3. DR-TB при пациенти, които вече получават ART

Необходимо е да се имат предвид два проблема при пациентите, които са диагностицирани с DR-TB по време на ART:

9.5.3.1. Дали е необходима промяна на терапията поради лекарствените взаимодействия за намаляване на възможността за засилване на токсичността.

9.5.3.2. Дали наличието на активна DR-TB при пациент на ART води до неуспех от терапията. Ако се прецени неуспех от терапията, не се препоръчва започване на режим за ART от втори ред едновременно с лечението за DR-TB. Продължава се настоящият режим на терапията и се минава на режим на ART от втори ред 2–8 седмици след старта на лечението на DR-TB.

9.5.4. Важни лекарствени взаимодействия в лечението на HIV и DR-TB

Понастоящем няма достатъчна информация за лекарствените взаимодействия между противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред и ART.

Съществуват няколко известни взаимодействия между лекарствените продукти, използвани за лечение на HIV и туберкулоза:

9.5.4.1. Производни на Рифамицин. Въпреки че производните на Рифамицин не се използват рутинно при лечение на DR-TB, те се прилагат при лечението на чувствителна към Рифампицин поли- и монорезистентна туберкулоза.

9.5.4.2. Хинолони и диданозин. Буферираният диданозин съдържа антиациден препарат, съдържащ магнезий и алуминий, и при едновременно прилагане с флуорохинолони може да причини намаляване на абсорбцията на флуорохинолоните; трябва да се избягва едновременното им прилагане, но при необходимост диданозин трябва да се дава шест часа преди или два часа след приема на флуорохинолон. Лекарствената форма на диданозин с ентérosолвентно покритие може да се прилага едновременно с флуорохинолони без прилагане на тази предпазна мярка.

9.5.4.3. Етионамид/Протионамид. Въпреки оскъдната налична информация за метаболизма на тиамидите (Етионамид и Протионамид), при този клас лекарствени продукти са възможни взаимодействия с антиретровирусните лекарствени продукти. Смята се, че Етионамид/Протионамид се метаболизират от Цитохром Р450 ензимна система (CYP450), въпреки че не е известно кои ензими от тази система отговарят за това. Липсва информация дали дозите на Етионамид/Протионамид и/или на определени антиретровирусни лекарствени продукти трябва да се променят по време на съвместното лечение за DR-TB и HIV.

9.5.4.4. Кларитромицин. Кларитромицин е субстрат и инхибитор на CYP3A-ензимите от Цитохром Р450 ензимната система и има множество лекарствени взаимодействия с протеазните инхибитори (PI) и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI). При наличие на възможност трябва да се избягва употребата на Кларитромицин при пациенти с DR-TB и с HIV поради слабата му ефикасност срещу DR-TB и множеството лекарствени взаимодействия.

9.5.5. Потенциална лекарствена токсичност в лечението на HIV и DR-TB

Недостатъчни са доказателствата за честотата и тежестта на токсичните и нежеланите ефекти от ART и противотуберкулозното лечение с лекарствени продукти от втори ред. Пациентите с HIV имат по-голяма честота на нежелани лекарствени реакции както от туберкулозни, така и от нетуберкулозни лекарствени продукти, а рискът от нежеланите лекарствени реакции се повишава със засилване на имunosупресията. Определянето на източника на нежеланите реакции при пациентите, получаващи съвместно лечение за DR-TB и HIV, е трудно. Много от лекарствените продукти, използвани за лечението на DR-TB и HIV, имат припокриващи се или в някои случаи допълнителни токсични ефекти. Често не е възможно да се причислят нежеланите реакции към един единствен лекарствен продукт, тъй като рискът от резистентност към ART изключва възможността за едновременно спиране на всички лекарствени продукти, последвано от поэтапното им включване.

При наличие на възможност трябва да се избягва употребата на лекарствени продукти със сходни нежелани реакции, въпреки че често ползата от използването на лекарствени продукти с припокриващи се токсични ефекти е по-голяма от риска. Следователно, ако два лекарствени продукта с припокриващи се токсични ефекти са определени като ключови в лечебния режим на пациента, необходимо е повишено мониториране на нежеланите реакции вместо избягване на комбинацията им.

9.5.6. Мониториране на лечението за DR-TB и HIV при пациенти с коинфекция

Лечението за HIV трябва да се прилага ежедневно, без изключения, за да се предотврати развитието на лекарствена резистентност. Тъй като DOT е важна част от лечението на DR-TB, то трябва да се прилага и за двата типа лечение, или да се използват други методи за подкрепа на пациентите за придържане към лечението (виж *Глава 11*).

Ако при пациента се отчете неуспех от противотуберкулозното лечение, той се регистрира като такъв изход от лечението за DR-TB, както е описано в *Глава 12*. Допълнително трябва да се оцени изходът от лечебния режим за ART като възможен неуспех от лечението, съгласно препоръките на СЗО.

Предвид обстоятелството, че едновременният прием на лекарствените продукти за двете инфекции е свързан със затруднения, стигмата от двете заболявания може да доведе до сериозна дискриминация на пациентите, а рискът от смъртност е много висок. Пациентите с HIV и DR-TB се нуждаят от специална социална, финансова, хранителна и психологична помощ, за да завършат лечението си успешно.

Таблица 9.2. Допълваща се токсичност на ART и противотуберкулозното лечение

(Със задебелен шрифт са отбелязани лекарствените продукти, които по-често се свързват с нежеланите реакции.)

Токсичност	Антиретро-вирусен лекарствен продукт	Противо-туберкулозен лекарствен продукт	Забележки
Периферна невропатия	D4T, ddl, ddC	Lzd, Cs, H, аминокликозиди, Eto/Pto, E	Да се избягва употребата на D4T, ddl, ddC в комбинация с Cs или Lzd, поради теоретично влошаване на периферната невропатия. Ако тези лекарствени продукти трябва да се прилагат и се развие периферна невропатия, да се смени ARV лекарствен продукт с по-малко невротоксичен и да се лекува както е посочено в <i>Глава 10</i> .
Токсичност за ЦНС	EFV	Cs, H, Eto/Pto, флуорохинолони	Ефавиренц има висока честота на нежелани реакции за ЦНС (обърканост, нарушена концентрация, личностови нарушения, кошмари, безсъние и световъртеж) през първите 2-3 седмици, които обикновено преминават спонтанно. При персистиране да се прецени консултация със специалист. Засега има

			оскъдни данни за употребата на EFV и Cs; при едновременната им употреба честото мониториране за поява на токсичност за ЦНС е утвърдена практика. При употреба само на EFV рядко се проявява изявена психоза.
Депресия	EFV	Cs , флуорохинолони, Н, Eto/Pto	Тежка депресия е забелязана при 2.4% от пациентите, получаващи EFV. При развитие на тежка депресия да се обмисли смяната му. Тежките социално-икономически обстоятелства при много пациенти с хронично заболяване също може да допринесат за депресията.
Главоболие	AZT, Efv	Cs	Да се изключат по-сериозни причини за главоболие: бактериален менингит, криптококов менингит, токсоплазмоза на ЦНС и др. Прилагането на аналгетици (Ибупрофен, Парацетамол) и адекватната хидратация обичайно повлияват симптомите. Вторичното главоболие при AZT, EFV и Cs обикновено отзвучава без лечение.
Гадене и повръщане	RTV, D4T, NvP и повече от останалите	Eto/Pto, PAS, Н, Е, Z и други	Гаденето и повръщането са чести нежелани реакции. Постоянното повръщане и коремните болки може да са свързани с развитие на вторична лактацидоза и/или хепатит в следствие прилагане на лекарствените продукти.
Коремна болка	Всички препарати от ART могат да предизвикат коремна болка	Cfz, Eto/Pto, PAS	Коремната болка е обичайна нежелана реакция и често е лека; въпреки че може да е начален симптом на тежки нежелани реакции: панкреатит, хепатит или лактацидоза.
Панкреатит	D4T, ddl, ddC	Lzd	Да се избягва едновременна употреба на тези лекарствени продукти. Ако някое от тях предизвика панкреатит, то

			трябва да се изключи и в бъдеще да не се използва евентуален причинител на панкреатит от лекарствените продукти, прилагани при HIV (D4T, ddl или ddC). Да се обмисли и наличие на жлъчни камъни или злоупотреба с алкохол като възможни причини за панкреатит.
Диария	Всички протеазни инхибитори, ddl (неутрална форма)	Eto/Pto, PAS, флуорохинолони	Честа нежелана реакция. Да се обмислят други причини: опортюнистични инфекции, <i>Clostridium difficile</i> (псевдомембранозен колит).
Хепато-токсичност	NVP, EFV, всички PI (RTV повече от другите PI), всички NRTI	H, R, E, Z, PAS, Eto/Pto, флуорохинолони	Да се следват препоръките за лечение на хепатотоксичност в <i>Глава 11</i> . При прием на TMP/SMX той също може да е причина за хепатотоксичност. Да се изключи вирусен хепатит (хепатит А, В, С, и CMV).
Кожен обрив	ABC, NVP, EFV, D4T и други	H, R, Z, PAS, флуорохинолони и други	Да не се включва отново ABC (опасност от животозастрашаваща анафилактична реакция). Да не се включва отново лекарствен продукт, предизвикал поява на синдром на Стивънс-Джонсън. При прием на TMP/SMX той също може да е причина за кожния обрив. Тиацетазон е противопоказан за пациенти с HIV поради възможна поява на животозастрашаващ обрив.
Лактацидоза	D4T, ddl, AZT, 3TC	Lzd	Ако някой лекарствен продукт причини лактацидоза, да се замени с по-малко вероятен причинител на лактацидоза.
Бъбречна токсичност	TDF (рядко)	Аминогликозиди, Cm	TDF може да причини бъбречно увреждане по типа на синдрома на Фанкони, хипофосфатемия, хипоурикемия, протеинурия, нормогликемична глюкозурия и понякога ОБН. Няма данни за едновременната употреба на TDF с аминогликозиди или Cm. Да се използва

			внимателно TDF при пациенти, на които се прилагат аминогликозиди или Cm. Препоръчва се често мониториране на серумния креатинин и електролитите, веднъж на 1-3 седмици (виж <i>Глава 11</i>). При много ART и противотуберкулозни лекарствени продукти се налага дозиране в зависимост от наличието на бъбречна недостатъчност.
Нефро- лтиаза	IDV	Няма	Не са документирани никакви припокриващи се токсичности между ART и противотуберкулозните лекарствени продукти по отношение на нефролтиазата. Адекватната хидратация предотвратява нефролтиазата при пациентите, които приемат IDV. Ако се развие нефролтиаза докато пациентът приема IDV, при наличие на възможност той трябва да се замени с друг протеазен инхибитор.
Електролитни нарушения	TDF (рядко)	Аминогликозиди, Cm	Диарията и/или повръщането може да предизвикат електролитни нарушения. Дори и без едновременно употреба на TDF, HIV-позитивните пациенти са с повишен риск от бъбречна токсичност и електролитни нарушения, предизвикани от аминогликозидите и Cm.
Потискане на костния мозък	AZT	Lzd, R, Rfb, H	Редовно мониториране на броя на кръвните клетки (виж <i>Глава 11</i>). Да се смени AZT, ако се появи потискане на костния мозък. Да се обмисли спиране на AZT. При прием на TMP/SMX той също може да е причина. Да се обмисли включване на фолиева киселина, особено при прием на TMP/SMX.
Неврит на	ddl	Е, Eto/Pto (рядко)	Да се изключи причинителят

очния нерв			на неврит на очния нерв и да се замени с препарат, който не предизвиква такава нежелана реакция.
Хипер-липидемия	Протеазни инхибитори, EFV	Няма	Не са документирани припокриващи се токсичности между ART и противотуберкулозните лекарствени продукти по отношение на хиперлипидемията. Да се следват насоките на СЗО при хиперлипидемия, възникнала в хода на ART.
Липо-дистрофия	NRTI (особено D4T и ddl)	Няма	Не са документирани припокриващи се токсичности между ART и противотуберкулозните лекарствени продукти по отношение на липодистрофията. Да се следват насоките на СЗО при липодистрофия, възникнала в хода на ART.
Нарушен кръвно-захарен контрол	Протеазни инхибитори	Gfx, Eto/Pto	Протеазните инхибитори могат да причинят инсулинова резистентност и хипергликемия. Eto/Pto може да затрудни инсулиновия контрол при диабетиците и да доведе до хипогликемия и нарушение в нивата на кръвната захар.
Хипо-тиреоидизъм	D4T	Eto/Pto, PAS	Доказателствата за токсичност са противоречиви. Няколко проучвания демонстрират хипотиреоидизъм без клинична симптоматика, свързан с HAART, най-вече при Ставудин, ПАСК и Eto/Pto, особено в комбинация, която често предизвиква хипотиреоидизъм.

9.5.7. Възпалителен синдром на имунно преустройство (IRIS)

IRIS е значително усложнение при ART. Той се изявява по-често в лека до умерена степен при пациенти с туберкулоза, започнали ART (в някои проучвания – до една трета от пациентите); и сравнително рядко в тежките си форми. Може да се прояви като парадоксално влошаване на клиничното състояние на пациента, често поради неизявена и неразпозната опортюнистична инфекция. Изявява се с

повишена температура, уголемяване на лимфните възли, белодробни инфилтрати с белези на влошаване, респираторен дистрес или изостряне на възпалителни промени на други места. Проявява се най-често до три месеца след започването на ART и е по-чест при пациенти с нисък брой CD4 клетки (<50 клетки/ mm^3).

Необходимо е уточнението, че диагнозата на синдрома се поставя по изключение. Пациенти с напреднал СПИН могат да се влошат клинично поради много други причини. Възможно е след имунното преустройство да се проявят нови опортюнистични инфекции или да се влошат предишни инфекции, които не са били проявени. В диференциално-диагностичен план трябва да се обсъди неуспех от лечението на туберкулозата, както и прогресиране на туберкулозната инфекция поради наличие на лекарствена резистентност.

Поведението при синдрома е комплексно и зависи от клиничното състояние на пациента и от локализацията и степента на ангажиране. Използвани са различни лечебни схеми, включващи нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти при леките случаи и кортикостероиди при умерено и тежко протичане. Повечето пациенти могат да се лекуват без прекъсване на ART.

9.6. XDR-TB и HIV

XDR-TB е описана в много страни, включително в региони с високо разпространение на HIV. Алгоритъм за диагноза на XDR-TB при лица, заразени с HIV, е предложен в *Глава 4*. Стратегиите за лечението на XDR-TB са посочени в *Глава 7*.

9.7. Намесване на HIV в инфекциозния контрол при MDR-TB

Забавянето в диагнозата на DR-TB, продължителните периоди на заразноносителство, пренаселените отделения и смесването на пациенти с туберкулоза и пациенти с HIV са фактори, които допринасят за вътреболничното разпространение. Тези практики са довели до епидемии на DR-TB както сред HIV инфектирани, така и сред HIV негативни пациенти.

Реализирането на адекватни мерки за контрол на инфекцията в лечебните заведения значително намалява вътреболничното разпространение на туберкулозата. Използват се мерки за контрол в жилищата на пациентите: отделни помещения, лични предпазни респираторни средства за посетителите и адекватно проветряване. Мерките по контрола на инфекцията с DR-TB, включително в условия с високо разпространение на HIV, са описани в *Глава 14*.

9.8. Координация на грижите за HIV и туберкулоза

Необходим е общ стратегически план за Националните програми за контрол на туберкулозата и на HIV/СПИН за успешно и системно сътрудничество по осъществяване на препоръчаните съвместни дейности. Поради голямото разпространение на туберкулозата сред инфектирани с HIV пациенти, е необходимо изготвяне на общ план за диагностициране на туберкулозата при тях, за определяне на лекарствената чувствителност на изолираните туберкулозни щамове и за предлагане на адекватно и подходящо лечение. Могат да се разработят компоненти в съответните програми, предполагащи адекватна диагностика, грижи, лечение и насочване на пациенти с коинфекция HIV и DR-TB. Координираното обучение е насочено към формиране на специализиран мултидисциплинарен екип с адекватни познания и за двете инфекции. В

изработването на програмите е необходимо да се включат пациентите и общностите.

10. ПЪРВОНАЧАЛНА ОЦЕНКА, МОНИТОРИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО И ПРЕОДОЛЯВАНЕ НА НЕЖЕЛАНИТЕ РЕАКЦИИ

10.1.Цели

Предоставена е информация за възможните нежелани реакции на противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред и преодоляването им. Разгледани са:

- 10.1.1. Изисквания за мониториране при лечение на DR-TB;
- 10.1.2. Дейности по мониторирането и ранно откриване на нежеланите реакции;
- 10.1.3. Нежелани реакции на лекарствените продукти от втори ред;
- 10.1.4. Стратегии за преодоляване на нежеланите реакции;
- 10.1.5. Нежелани реакции при коинфектирани с HIVпациенти.

10.2. Скрининг и оценка преди лечението

Необходимата оценка на състоянието на пациента преди започване на лечението включва пълна медицинска анамнеза и клиничен преглед. Препоръчителните за контролиране показатели са отразени в *Таблица 10.1*. Първоначалната оценка уточнява изходното състояние на болните и дава възможност да се идентифицират пациентите с повишен риск за изява на нежелани лекарствени реакции или неблагоприятен изход от лечението. Мониторирането на лечението и отстраняването на нежеланите реакции трябва да бъде по-интензивно при пациенти с вече известни заболявания или с предпоставки за лоша поносимост на лекарствата. Заболявания, понижаващи толеранса към лекарствените продукти, са: захарен диабет, бъбречна недостатъчност, остро или хронично чернодробно увреждане, патология на щитовидната жлеза, психични заболявания, алкохолна или наркотична зависимост, инфекция с HIV и др.; или различни състояния: бременност, кърмене. Ако пациентките са в детеродна възраст, те трябва да бъдат убеждавани да предприемат контрацепция за предотвратяване на бременност.

Поведението при болни с DR-TB и съпътстваща патология е описано в *Глава 8*.

10.3. Мониториране в процеса на лечение

Внимателното мониториране на състоянието на болните дава възможност да се установят своевременно признаци на неефикасност на лечението. Най-важният клиничен метод за оценка на резултата от лечението е проследяване на симптомите и физикалния преглед. Класическите симптоми на туберкулозата: кашлица с експекторация, фебрилитет, редукция на тегло, обикновено се подобряват в рамките на първите месеци от лечението. Възобновяването на симптоматиката след конверсия на резултата от изследване на храчка може да бъде първият признак за неефикасност на лечението. При децата редовно трябва да се измерват ръста и теглото, за да се контролира нормалното им развитие. Интензивността на растежа следва да се подобри след първите няколко месеца на успешно лечение.

Лабораторните изследвания, обективизиращи подобренето, обикновено изостават от настъпилния клиничен ефект. Измененията на рентгенографията

може да не бележат динамика или да настъпи само незначителна промяна, особено при пациенти на повторно лечение. Контролна рентгенография на гръден кош се извършва на шест месеца, ако няма клинично влошаване или ако не се обсъжда хирургическо лечение. Най-важният обективен показател за подобрене е отрицателният резултат при микроскопско и/или културелно изследване на храчки за туберкулоза. Докато микроскопското изследване на храчка е достъпен метод с бърз резултат, културелното изследване е по-чувствителен метод за мониториране в процеса на лечение. Резултатите зависят в значителна степен от качеството на изследваните храчки и е важно събирането на адекватни секрети. Конверсията на храчките настъпва по-бавно при DR-TB, отколкото при чувствителната туберкулоза. Олигобацилерността по данни от културелното изследване у болни с DR-TB не следва автоматично да се интерпретира като прекратяване на бацилоотделянето. Придобитата лекарствена устойчивост и неефективността на лечението често започват с растеж на една или две колонии при културелно изследване. Отрицателният резултат от културелното изследване не е еквивалент на оздравяване. При част от болните е възможно след първоначална конверсия на храчките да се позитивира последваща култура. Факторите, свързани с тази реконверсия, все още не са изяснени.

Микроскопски и културелни изследвания на храчки трябва да се провеждат системно през целия процес на лечение. Препоръчва се изследванията да се извършват ежемесечно до отрицателни резултати както на микроскопско, така и на културелно изследване. Конверсията се определя като две последователни отрицателни микроскопски и културелни изследвания, изследвани през 30 дни. След конверсията минималният препоръчителен период за микробиологично мониториране е веднъж месечно за микроскопските и културелните изследвания (Таблица 10.1.). Не е необходимо да се изследват по две проби, независимо че това би увеличило точността.

Пациенти, които провеждат лечение, но остават дълго време положителни на микроскопско и културелно изследване, или при подозирана неефикасност на лечението, са показани за повторно извършване на ТЛЧ. Обичайно не е нужно повтарянето на ТЛЧ през първите три месеца от лечението.

10.4. Мониториране на нежеланите реакции по време на лечението

Необходимо е насочено наблюдение на пациентите за бързото разпознаване на нежеланите реакции на лекарствени продукти от втори ред. Възможността за ежедневно мониториране на болните за проява на нежелани реакции при лечение за DR-TB е едно от основните предимства на DOT в сравнение със самонаблюдавания прием.

Повечето нежелани реакции са лесни за разпознаване. В повечето случаи пациентите сами съобщават за новопоявили се симптоми. Въпреки това е необходим насочен разпит на пациентите, тъй като някои от тях не споделят дори и тежките нежелани реакции. Други болни може да обръщат внимание на едни симптоми и да омаловажават други. Прилагащите DOT трябва да са обучени да наблюдават пациентите за симптоми на често срещани нежелани реакции: обриви, гадене, повръщане, диария, прояви на психоза, депресия, тревожност, суицидни мисли, жълтеница, нарушения на слуха, периферна невропатия, симптоми – последица от електролитни нарушения (мускулни крампи, сърцебиене). Прилагащите DOT трябва да умеят да се справят с леките нежелани реакции и да преценяват кога да търсят консултация от специалисти.

Лабораторният скрининг е необходим за откриване на определени нежелани

реакции, които не се установяват при рутинен преглед. Препоръките в Таблица 10.1. са за честотата на извършване на необходимите лабораторни изследвания. При болни с повишен риск за възникване на нежелани реакции се провеждат по-чести скринингови изследвания.

Нефротоксичността е познато усложнение при инжекционните противотуберкулозни лекарствени продукти (аминогликозиди и Капреомицин). Тази нежелана реакция не се открива при обичаен разпит на болния или клиничен преглед и късното установяване на азотна задръжка може да е фатално. Оптималният интервал за контрол на серумния креатинин не е изрично уточнен, но повечето програми за лечение на DR-TB препоръчват изследване поне веднъж месечно. Пациенти с анамнеза за бъбречно заболяване (включително при захарен диабет и HIV), болни в напреднала възраст или болни с нефрологични симптоми подлежат на по-чест контрол още от началото на лечението. Определянето на скоростта на гломерулната филтрация може да помогне да се установи риска от нефротоксичност.

Електролитните нарушения могат да възникнат като усложнение при инжекционните противотуберкулозни лекарствени продукти, особено при Капреомицин. Обикновено се проявява след няколко месечно лечение и е с обратим характер, ако се преустанови приложението на препарата. Тъй като електролитните нарушения остават недоловими в началото, а тяхната корекция е лесна, серумното ниво на калия трябва да се изследва поне веднъж месечно при пациентите с висок риск от хипокалиемия, както и при всички, които получават Капреомицин.

Хипотиреоидизмът е късна нежелана реакция, предизвикана от прием на ПАСК и Етионамид. Подозира се при клинична изява и се потвърждава чрез определяне на серумните нива на тиреотропния хормон (TSH). Съвместният прием на ПАСК и Етионамид може да причини хипотиреоидизъм с честота до 10% от пациентите. Тъй като симптомите може да са трудно доловими, препоръчва се пациентите да се подлагат на скрининг с изследване на TSH в серума след 6-9 месечно лечение и изследвания на всеки последващи 6 месеца, или при поява на симптоми. Дозирането на тироидната заместваща терапия трябва да се определя според серумните нива на TSH. В районите с ендемична гуша се препоръчва лечение с йод.

Таблица 10.1. Мониториране в процеса на лечение на DR-TB

Мониториране и оценка	Препоръчителна честота
Клинична оценка	В началото и поне веднъж месечно до конверсия, след това на всеки 2–3 месеца
Скрининг от прилагащ DOT	При всяка среща при прякото наблюдение
Микроскопско и културелно изследване на храчки	Ежемесечно до края на лечението.
Тегло	Преди началото на лечението и ежемесечен контрол
Тест за лекарствена чувствителност	Изходни резултати (ТЛЧ) при програмите с индивидуализирани лечебни режими или при програмите, които провеждат стандартизирано лечение, при необходимост да се потвърди MDR-TB. При пациенти, които остават с положителни резултати от културелните изследвания, не е необходимо да се

	повтаря ТЛЧ по-често от един път на три месеца в хода на лечението
Рентгенография на гръден кош	Изходна в началото на лечението, а след това на всеки шест месеца
Серумен креатинин	Изходен в началото на лечението, а след това ежеседмично по време на приложение на инжекционен лекарствен продукт. Ежеседмично или на три седмици при пациенти с HIV, захарен диабет и други високорискови пациенти
Серумен калий	Ежеседмично по време на приложение на инжекционен лекарствен продукт. Ежеседмично или на три седмици при пациенти с HIV, захарен диабет и други високорискови пациенти
Тиреотропен хормон (TSH)	На всеки 6 месеца, ако се приема Етионамид/Протионамид и/или ПАСК; ежеседмично мониториране за симптоми на хипотиреоидизъм. TSH е достатъчен за скрининг на хипотиреоидизъм; не е нужно да се измерват нивата на другите тироидни хормони
Чернодробни серумни ензими	Периодично мониториране (на всеки 1–3 месеца) при пациенти, получаващи Пиразинамид дълго време или при пациенти с риск или симптоми на хепатит. За инфектираните с HIV да се извършва ежеседмично мониториране
Скрининг за HIV	Преди началото на лечението, повторно в зависимост от симптоматиката
Тест за бременност	Преди началото на лечението при жени в детородна възраст, повторно при показания
Хемоглобин и брой бели кръвни клетки	Ако пациентът приема Линезолид, да се наблюдава ежеседмично в началото, а след това ежеседмично или при симптоми;. при HIV-позитивни пациенти на ART режим, който включва AZT, да се наблюдава ежеседмично в началото, а след това при необходимост според симптомите
Липаза	При съмнение за панкреатит при пациенти на лечение с Линезолид, D4T, ddI, ddC
Ниво на млечна киселина	Съмнение за лактаcidoза при пациенти на Линезолид или ART

10.5. Лечение на нежеланите реакции

Лекарствените продукти от втори ред имат много повече нежелани реакции, отколкото тези от първи ред. Преди началото на лечението пациентът трябва да бъде подробно информиран за потенциалните нежелани реакции, които лекарствените продукти от втори ред могат да причинят, както и за необходимостта от своевременно съобщаване на лекуващия екип за появили се такива реакции.

Правилната оценка на симптомите, диагнозата и преодоляването на нежеланите реакции е изключително важно, дори ако проявите не са тежки. Възможно е пациентите да изпитват тревожност и страх, ако не са достатъчно информирани. Тези негативни емоции на свой ред може да засилят тежестта на нежеланите реакции (напр. гадене и повръщане).

Ако нежеланите реакции са леки и не представляват опасност, най-добрата възможност е да се продължи режимът на лечение, при необходимост с добавяне на симптоматични средства. При пациенти с висока степен на лекарствена устойчивост често не е възможна адекватна замяна на даден лекарствен продукт, без да се намали ефективността на режима. Някои нежелани ефекти изчезват с времето, а пациентите продължават лечението, ако бъдат успешно мотивирани. Нежеланите ефекти на много лекарствени продукти от втори ред до голяма степен са дозозависими.

Намаляването на дозата на лекарствения продукт, предизвикващ нежелана реакция, е друг метод за овладяване на симптомите, но само в случаи, когато се предвижда снижената доза да поддържа адекватни серумни нива, и да не компрометира режима. Например при прием на Циклозерин и Етионамид пациентът може да не е в състояние да понесе оптималната доза, но удовлетворително да приема по-малка доза на тези лекарствени продукти. Трябва да се полагат всички усилия да се запазва адекватната доза от лекарствения продукт спрямо телесното тегло поради опасност от намаляване на ефикасността на лечението. Да се избягва намаляването на дозата с повече от едно ниво на телесното тегло (виж *Приложение 1* за нивата на телесното тегло и дозировката). Пиридоксин (витамин В₆) трябва да се назначава на всички пациенти, които получават Циклозерин или Теризидон, за да се предотвратят неврологични нарушения. Препоръчваната доза е 50 mg за всеки 250 mg предписан Циклозерин (или Теризидон).

Социално-психологическата помощ е важен компонент за преодоляването на нежеланите реакции към лекарствата. Предоставящите DOT информират пациентите за нежеланите реакции и ги мотивират да продължат лечението. Пациентските групи за взаимопомощ са друг начин за социално-психологическа помощ. *Таблица 10.2.* обобщава типичните нежелани реакции, провокиращите ги противотуберкулозни лекарствени продукти и препоръчаните стратегии за преодоляването им. Припокриващите се токсичности при HIV-позитивните пациенти на ART и лечение за DR-TB са отразени в *Глава 9*.

Таблица 10.2. Чести нежелани реакции, подозиран противотуберкулозен лекарствен продукт и стратегии за преодоляване

(Със задебелен шрифт са отбелязани лекарствата, които по-често се свързват с нежеланите реакции.)

Нежелани реакции	Подозирано лекарство	Препоръчани стратегии за лечение	Забележки
Гърчове	Cs, H, флуорохинолони	1. Спиране приема на подозирания лекарствен продукт до преустановяване на припадъците. 2. Започване на антиконвулсивна терапия (напр. фенитоин, валпроена киселина). 3. Назначаване на Пиридоксин в максимална дневна доза (200 mg). 4. Възобновяване на подозирания лекарствен продукт или включването му в по-малка доза, ако е ключов за режима.	1. Антиконвулсивното лечение обикновено продължава докато не завърши лечението за MDR-TB или докато подозираният лекарствен продукт не бъде отменен. 2. Анамнезата за гърчове не е противопоказание за употребата на изброените лекарствени продукти, ако припадъците на пациента са редки или са контролирани с противоконвулсивно лечение. 3. Пациентите с анамнеза за припадъци са с по-висок

		5. Спиране на подозирания лекарствен продукт, ако това може да стане без да се разстройва режима.	риск за поява на гърчове по време на лечението за MDR-TB.
Периферна невропатия	Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm, Eto/Pto, флуорохинолони	1. Да се назначи Пиридоксин в максималната дневна доза (200 mg). 2. Да се смени инжекционният лекарствен продукт с Капреомицин, ако пациентът е с документирана чувствителност към него. 3. Да се започне лечение с трициклични антидепресанти. НПВС повлияват симптомите. 4. Да се намали дозата на подозирания лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима. 5. Да се спре подозираният лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима.	1. При пациенти с придружаващо заболяване (захарен диабет, HIV, алкохолна зависимост) е вероятно да развие периферна невропатия, но тази патология не е противопоказание за употребата на изброените лекарствени продукти. 2. Невропатията може да е необратима, но при повечето болни настъпва подобрение, когато предизвикващите лекарствени продукти бъдат отменени.
Загуба на слух и вестибуларни смущения	S, Km, Am, Cm, Clr	1. Да се обективизира загубата на слух и при възможност да се сравни с извършена преди началото на лечението аудиометрия. 2. Да се назначи Капреомицин, ако пациентът е с документирана чувствителност към него. 3. Да се увеличи интервала на прием или да се намали дозата на подозирания лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима (да се обмисли прилагане три пъти седмично). 4. Да се спре подозираният лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима.	1. Пациенти, които са получавали аминокислотиди, може да загубят почти напълно слуха си. При такива болни се препоръчва аудиометрия преди началото на лечението. 2. Загубата на слух обикновено е необратима. 3. Рискът от задълбочаване на загубата на слух трябва да се съпостави с рисковете от спирането на инжекционния лекарствен продукт. 4. Въпреки че ползата от слуховите апарати не е голяма, да се обмисли пробното им прилагане при пациент със загуба на слух.
Психотични симптоми	Cs, H, флуорохинолони, Eto/Pto	1. Да се спре подозираният лекарствен продукт за кратък период от време (1-4 седмици), до изчезване на психотичните симптоми. 2. Да се започне антипсихотична терапия. 3. Да се намали дозата на подозирания лекарствен продукт, ако това е	1. При някои пациенти антипсихотичното лечение трябва да продължи по време на цялото лечение за MDR-TB. 2. Анамнезата за психично заболяване не е противопоказание за приложение на тези лекарствени продукти, но

		приложимо, без да се разстройва режима. 4. Да се спре подозираният лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима.	повишава вероятността за поява на психотични симптоми по време на лечението. 3. Психотичните симптоми обикновено са обратими след завършването на терапията за MDR-TB или след спирането на предизвикващия лекарствен продукт.
Депресия	Социално-икономически условия, хронично заболяване, Cs, флуорохинолони, H, Eto/Pto	1. Подобряване на социално-икономическите условия. 2. Да се предложи групова или индивидуална терапия. 3. Да се започне антидепресивна терапия. 4. Да се намали дозата на подозирания лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима. 5. Да се спре подозираният лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима.	1. Социално-икономическите условия и самото хронично заболяване не бива да се подценяват като допринасящи за депресията фактори. 2. Депресивните симптоми може да са непостоянни и да се овладеят, ако лечението е успешно. 3. Анамнеза за периоди на депресия не е противопоказание за употребата на тези лекарствени продукти, но повишава вероятността от развитието на депресия по време на лечението.
Хипотиреоидизъм	PAS, Eto/Pto	1. Да се започне субституираща терапия с Тироксин.	1. Напълно обратима след спирането на ПАСК или Протионамид. 2. Комбинацията на Протионамид и ПАСК често води до хипотиреоидизъм, отколкото индивидуалната употреба на всеки един от лекарствените продукти.
Гадене и повръщане	Eto/Pto, PAS, H, E, Z	1. Да се прецени наличие на дехидратация, да се започне рехидратация, ако е необходимо. 2. Да се започне антиеметична терапия. 3. Да се намали дозата на подозирания лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима. 4. Да се спре подозираният лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима.	1. Гаденето и повръщането са чести през първите седмици на лечението и обикновено намаляват с времето, понякога с помощта на симптоматични лекарства. 2. Трябва да се следят серумните електролити и да се коригират при необходимост. 3. Обратимост при спирането на подозирания лекарствен продукт. 4. Съобщени са тежки коремни болки и остър корем при употребата на Клофазимин. Въпреки че тези случаи са редки, ако се регистрират тези реакции, Клофазимин се

			спира.
Гастрит	PAS, Eto/Pto	1. H2-блокери, инхибитори на протонната помпа или антиацидни лекарствени продукти. 2. Да се спре/ат подозираният/те лекарствен/и продукт/и за кратък период от време (обикновено 1–7 дни). 3. Да се намали дозата на подозирания лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима. 4. Да се спре подозираният лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима.	1. Тежкият гастрит, хематемеза, мелена и/или кръв в изпражненията, са редки прояви. 2. Антиацидните лекарствени продукти трябва да са така дозирани във времето, че да не се пречи на абсорбцията на противотуберкулозните лекарствени продукти (да се взимат два часа преди или три часа след приема на противотуберкулозните лекарствени продукти). 3. Обратимост при спирането на подозирания/те лекарствен/и продукт/и.
Хепатит	Z, H, R, Eto/Pto, PAS, E, флуорохинолони	1. Да се спре цялата терапия до овладяването на хепатита. 2. Да се изключат други вероятни причини за хепатита. 3. Да се спрат особено хепатотоксичните лекарствени продукти. Поетапно да се възобновят останалите лекарствени продукти, като първо се включва хепатотоксичният лекарствен продукт при строго мониториране на чернодробната функция.	1. Внимателен анализ на данните от анамнеза за хепатит в миналото, за да се определи най-хепатотоксичният/те лекарствен/и продукт/и; тези лекарствени продукти трябва да се избягват при следващи режими. 2. Обратим след спиране на подозирания лекарствен продукт.
Нефротоксичност	S, Km, Am Cm, Vm	1. Да се спре подозираният лекарствен продукт. 2. Да се обмисли назначаване на Капреомицин, ако предишният инжекционен лекарствен продукт в режима е бил аминоклюкозид. 3. Да се обмисли дозиране 2-3 пъти седмично, ако лекарственият продукт е ключов за режима и пациентът може да толерира такава схема (внимателно контролиране на серумния креатинин). 4. Да се коригират дозите на всички останали лекарствени продукти според креатининовия клирънс.	1. Анамнеза за диабет или бъбречно заболяване не е противопоказание за употребата на изброените лекарствени продукти, въпреки че за такива пациенти има по-голям риск от развитие на бъбречна недостатъчност. 2. Бъбречните увреждания може да са необратими.
Електролитни нарушения (хипокалиемия и хипомагниемия)	Cm, Vm, Km, Am, S	1. Изследване на калий в серума. 2. При хипокалиемия да се изследва и магнезий (и	1. Ако е налице тежка хипокалиемия, да се прецени хоспитализация. 2. Амилорид в доза 5-10 mg

		калций, ако се подозира хипокалциемия). 3. Да се коригират нивата на електролитите при необходимост.	дневно и Спиринолактон 25 mg дневно могат да компенсират загубата на калий и магнезий и са приложими при неповлияващи се случаи. 3. Пероралните калиеви препарати може да причинят значително гадене и повръщане. Пероралните магнезиеви препарати може да предизвикат диария.
Неврит на зрителния нерв	E, Eto/Pto	1. Да се спре Етамбутол. 2. Пациентът да се консултира с офталмолог.	1. Обикновено обратим след спиране на Етамбутол. 2. Описани са редки случаи на неврит, причинен от Стрептомицин.
Артралгия	Z, флуорохинолони	1. Да се започнее лечение с НПВС. 3. Да се намали дозата на подозирания лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима. 4. Да се спре подозираният лекарствен продукт, ако това е приложимо, без да се разстройва режима.	1. Симптомите на артралгия обикновено намаляват с времето дори и без намеса. 2. Нивата на пикочната киселина може да са повишени при пациенти на лечение с Пиразинамид. Алопуринол не променя значително нивата на пикочната киселина в такива случаи.

За елиминиране или намаляване на нежеланите реакции са необходими и симптоматични лекарствени продукти. Програмите за контрол на DR-TB трябва да разполагат със симптоматични лекарствени продукти, които да се предписват на пациентите безплатно. *Таблица 10.3.* представя показанията и често използваните лекарствени продукти за справяне с нежеланите реакции.

Препоръчва се лабораторните изследвания при мониторирането на лечението, тестовите за бременност, тестването за HIV и методите за контрацепция да са също безплатни.

Таблица 10.3. Често използвани симптоматични лекарствени продукти при нежелани лекарствени реакции, предизвикани от противотуберкулозните лекарствени продукти.

Показание	Лекарствен продукт
Гадене, повръщане, стомашен дискомфорт	Метоклопрамид, Дименхидринат, Прохлорперазин, Прометазин, Бисмут субсалицилат
Киселини, гастрит, болки в стомаха, язва	H2-блокери (Ранитидин, Симетидин, Фамотидин и др.), инхибитори на протонната помпа (Омепразол, Лансопразол и др.) Да се избягват антиацидните лекарствени продукти, защото намаляват абсорбцията на флуорохинолоните.
Орална кандидоза (пациенти без СПИН)	Флуконазол, Клотримазол
Диария	Лоперамид

Депресия	Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (Флуоксетин, Сертралин), трициклични антидепресанти (Амитриптилин)
Силна тревожност	Лоразепам, Диазепам, Клоназепам
Безсъние	Дименхидринат
Психоза	Халоперидол, Торазин, Рисперидон(да се обмисли включване на Бензотропин или Бипериден, за предотвратяване на екстрапирамидни ефекти)
Припадъци	Фенитоин, Карбамазепин, Валпроева киселина, Фенобарбитал
Профилактика на неврологични усложнения от прилагане на Циклозерин	Пиридоксин (Витамин В6)
Периферна невропатия	Амитриптилин
Вестибуларни симптоми	Меклизин, Дименхидринат, Прохлорперазин, Прометазин
Миалгия, артралгия, главоболие	Ибупрофен, Парацетамол, Кодеин
Кожни реакции, сърбеж	Хидрокортизонов крем
Системни алергични реакции	Антихистамини (Дифенилхидрамин, Хлорфенирамин, Дименхидринат), кортикостероиди (Дексаметазон, Метилпреднизолон)
Бронхоспазм	Инхалаторни бета-агонисти (Салбутамол и др.), инхалаторни кортикостероиди (Беклометазон и др.), орални стероиди (Преднизолон), инжекционни стероиди (Дексаметазон, Метилпреднизолон)
Хипотиреоидизъм	L-тироксин
Загуба на електролити	Заместване с калий и магнезий

11. ОСИГУРЯВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ И ОБЩЕСТВЕНА ПОДКРЕПА ЗА DR-TB

11.1. Цели

Представени са стратегиите за осигуряване на лечение за DR-TB, които може да се използват и за всеки пациент с туберкулоза. Главните стратегии за постигане придържане към лечението включват DOT, социално-икономическа подкрепа, емоционална подкрепа и овладяване на нежеланите лекарствени реакции.

11.2. Места за предоставяне на лечение

Има няколко възможности за предоставяне на лечение за DR-TB, включително лечение и грижи в общността, диспансерно лечение и хоспитализация. Независимо от подхода, справянето с DR-TB зависи от стабилната доставка на лекарства, предоставени безплатно чрез сигурна мрежа от обучен медицински персонал и сътрудници.

11.2.1. Лечение и грижи в общността. По-рано при лечението от DR-TB се приемаше за необходимо стриктно хоспитализиране на пациентите. Грижите и

лечението в общността могат да постигнат сравними резултати и, на теория, да доведат до по-ниско болнично разпространение на болестта. Там лечението трябва да се осигурява от мултидисциплинарен екип от лекуващи, включително лекари, медицински сестри, социални работници. Ролите и отговорностите на всяка от тези групи варира според нуждите и наличните местни ресурси. По-подробно описание на грижи и помощ в общността е дадено в *част 11.10*.

11.2.2. Диспансерно лечение. Някои стратегии за лечение на DR-TB включват посещение до лечебно заведение за прилагане на DOT. Тази система работи когато няма пречки за пътуване, а пациентът живее близо до заведението, което предлага DOT за DR-TB. Пациентът трябва да е с отрицателно микроскопско изследване, ако пътува с обществен транспорт или чака в общи чакални. Алтернативна версия на тази стратегия е структурата да действа като „дневен стационар“, в която пациентите могат да почиват или да се хранят като стимул за ежедневно посещение. В тези случаи трябва да се обърне специално внимание, пациенти инфектирани с HIV, да не са в контакт с пациенти с положително микроскопско изследване.

11.2.3. Хоспитализация. Лечебните заведения за болнична помощ трябва да предлагат приемливи условия за живот, достатъчно дейности за мотивиране оставането на пациентите, адекватно хранене, отоплителна система, вентилатори или охлаждащи системи, и подходящи мерки за контрол на инфекцията. Изискванията за контрол на инфекцията са описани в *Глава 14*. В местата за лишаване от свобода се изискват специални мерки, което е описано подробно в насоките на СЗО за програмите за контрол на туберкулозата в затворите.

11.3. Придържане към лечението

При пациентите с DR-TB има по-голяма вероятност за проблеми с неспазване на противотуберкулозното лечение в миналото. Придържането към лечението за DR-TB е особено трудно поради продължителността на режимите и по-големия брой лекарствени продукти, с по-тежки профили на нежелани реакции. Следователно, пациентите с DR-TB са с повишен риск от неспазване на лечението. Спазването му е ключов елемент в предотвратяването на образуването и разпространението на щамове с XDR-TB сред обществото.

Лечението за DR-TB може да е успешно, когато са предложени адекватни помощни мерки. Те включват помощници и стимули за предоставянето на DOT, за осигуряване спазване на лечението: обучение за болестта и DOT, социално-икономическа и емоционална подкрепа, справяне с нежеланите ефекти и системи за мониториране на придържането към лечението.

11.3.1. Обучение за болестта

На пациентите и техните семейства трябва да се предостави обучение за DR-TB, за лечението и потенциалните нежелани лекарствени реакции, за необходимостта от спазване на назначеното лечение. Обучението трябва да започне в началото и да продължи през целия курс на лечение. То може да се извърши от лекари, медицински сестри, непрофесионалисти, обучени социални работници. Материалите трябва да са съобразени с нивото на грамотност и културата на населението.

11.3.2. Пряко наблюдавано лечение (DOT)

Лечението за DR-TB е последната терапевтична възможност за много пациенти, а ако терапията не успее при пациент с DR-TB, това ще има сериозни последствия

за общественото здраве. Затова се препоръчва всички пациенти, които се лекуват за DR-TB, да бъдат наблюдавани в общността, в амбулаториите или в стационарите на лечебните заведения. Трябва да се осигури DOT по начин, който не създава неудобства на пациентите и семействата им. Дългото време за транспорт и отдалечеността, неподходящото приемно време в лечебните заведения и затрудненият достъп до услугите може да намали ефикасността на DOT.

11.3.2.1. Кой може да предложи DOT? Когато човешките и финансовите ресурси позволяват, първият избор за осигуряване на DOT е медицинският персонал. Обучени социални работници може да подпомагат тази задача. С подходящо обучение и помощ, те могат да посещават пациентите в домовете им. Осигуряването на DOT от социален работник често е удобна алтернатива на лечебното заведение и може да доведе до отлично спазване на лечението. Тези лица, обаче, се нуждаят от по-интензивно обучение, наблюдение от медицински професионалисти и помощ за осигуряване на DOT за DR-TB, в сравнение с DOT за чувствителна към лекарствата туберкулоза. Препоръчва се те да не са членове на семейството, защото може да станат обект на манипулация от страна на пациента, роднини, работодатели и т.н.

11.3.2.2. Запазване на конфиденциалност. Осигуряващият DOT трябва да прецени необходимостта от запазване на стриктна конфиденциалност за болестта на пациента. В някои случаи това може да наложи създаване на система, при която пациентът получава лекарствата без знанието на околните.

11.3.3. Социално-икономически интервенции

За да се осигури спазване на лечението от пациентите и техните семейства, трябва да се решават и социално-икономическите им проблеми: гладуване, липса на жилище и безработица. Към тези проблеми е подхождано успешно чрез предлагането на „стимули“ и „способи“. **Способите** са стоки или услуги, които улесняват пациентите да спазват лечението, напр. предлагането на ваучери за транспорт. **Стимулите** са стоки или услуги, които се използват за мотивиране на пациентите да спазват лечението. Максимална помощ трябва да получат пациентите в най-голяма нужда. Социално-икономическите интервенции включват:

11.3.3.1. Безплатни здравни грижи;

11.3.3.2. Хранителни пакети за пациентите;

11.3.3.3. Временен подслон в заведение или дом под наем за пациенти с DR-TB;

11.3.3.4. Училищни разходи за деца на социално слаби родители;

11.3.3.5. Транспортни разходи;

11.3.3.6. Съвет и помощ в административните въпроси около лечението;

11.3.3.7. Помощ в защитата на правата и/или засилване на отговорностите на пациентите;

11.3.3.8. Осигуряване на обучение и препитание за пациентите, докато се лекуват, а и за да са подготвени с необходимите умения за реинтеграцията в обществото, след като приключи лечението.

11.3.4. Социална психологическа и емоционална помощ

Заболяването от DR-TB може да е емоционално разтърсващо събитие за пациентите и техните семейства. С това заболяване е свързана значителна стигма. Тя, както и голямата продължителност на лечението за DR-TB, съчетана с нежеланите реакции от лекарствените продукти, може да допринесе за депресия, тревожност и допълнително затруднение в спазването на лечението.

Предоставянето на емоционална помощ може да повиши вероятността да се спазва лечението. Тя може да бъде организирана под формата на групи за помощ или индивидуална консултация. Може да се предложи и неформална помощ от лекари, медицински сестри, осигуряващите DOT и членове на семействата. Препоръчителен е мултидисциплинарен екип за „подкрепа за спазване на лечението”.

11.3.5. Ранно и ефективно справяне с нежеланите реакции

Макар и рядко животозастрашаващи, нежеланите реакции от лекарствените продукти от втори ред могат да бъдат непоносими за пациентите. Тези от тях, които изпитват повече нежелани реакции, са с по-висок риск да не спазват режима на лечение. Ранното и ефективно справяне с нежеланите реакции е част от стратегиите за гарантиране придържането към лечението на DR-TB. В повечето случаи преодоляването на нежеланите реакции може да се постигне със сравнително прости и евтини намеси, без да се компрометира целостта на режима на лечение на DR-TB. Справянето с нежеланите реакции е описано по-подробно в *Глава 10*.

11.3.6. Наблюдение и проследяване на пациент, неспазващ лечението

Трябва да има сигурна система за мониториране, която да позволи проследяване на пациента през цялото лечение. Когато пациентът не се появи на среща с наблюдаващия лечението, трябва да има система, която да осигурява правилното му проследяване. Това включва посещение в дома на пациента от провеждащия DOT още на същия ден, за изясняване причината за това и за да се осигури правилно и бързо продължаване на лечението. Трябва да се подходи по съчувствен и неосъдителен начин и да се положат усилия, за да се установи защо пациентът е пропуснал доза (или дози). Да се потърси съдействие на семейството за осигуряване продължаване на лечението и се обърне внимание на транспортни проблеми.

11.4. Обществени грижи и помощ

Обществени грижи и помощ са всички дейности, предлагани *и/или* извършвани от обществото, включително случаите когато пациентите получават амбулаторно лечение. Тази помощ допринася, и може дори да е необходима, за излекуването на пациента. Ключова е политическата воля на здравните и местните власти, както и включването на организации с познания в социалното мобилизиране.

11.4.1. Социални работници. Много социални работници могат да бъдат привлечени в усилията да се посрещнат нуждите на областно и общинско ниво. Те могат да са медицински сестри от областните и общинските лечебни заведения, платени (а в някои случаи и доброволни) социални работници, асоциации, неправителствени организации, доброволци.

11.4.2. Функции на социалните работници. Социалните работници могат да предложат помощ в осигуряването на DOT, обхващането на контактите, регистрацията и съобщаването, обучението, защитата и социалната подкрепа.

11.4.2.1. Клинични аспекти. Дейността може да е под формата на:

11.4.2.1.1. ранно откриване и бързо съобщаване на потенциални нежелани реакции;

11.4.2.1.2. предлагане на прости, немедицински мерки за овладяване на

нежеланите реакции, напр. перорална хидратация при лека диария, консултация за избягване на алкохола;

11.4.2.1.3. психологическа подкрепа.

11.4.2.2. *DOT*. Обществената подкрепа при него може да е високоефективна, особено ако се предоставя от бивши пациенти, които са живото доказателство, че придържането към лечението работи и има надежда за излекуване, ако то се спазва. Дори когато наблюдението не се осъществява от бивш пациент, а от лице от обкръжението, това е силен жест на солидарност, която е от голямо значение за новите пациенти.

11.4.2.3. *Проследяване на контактите*. Социалните работници могат да допринесат за разкриване на нови случаи чрез проследяване на контактите. Ранната диагностика може да подобри честотата на излекуваните и е ефективна мярка по контрола на инфекцията.

11.4.2.4. *Контрол на инфекцията*. Обществената подкрепа за това включва предлагане на здравно обучение на пациентите – покриване на лицето при кашляне или кихане, поддържане на стаята добре проветрена и стоене навън колкото се може повече при посещение на други хора.

11.4.2.5. *Регистрация и съобщаване*. Данните, събрани в рамките на семейството и обществото, могат да допринесат за по-доброто общо справяне с проблема. Това включва документиране на процеси, които се случват извън лечебното заведение и по-близо до дома на пациента. Записване на определени променливи по време на домашно посещение може да подобри оценката на риска за пациента и семейството (напр. лоши битови и санитарни условия). Обществената подкрепа в регистрацията и съобщаването може да изисква по-внимателен надзор и проверка от персонала на лечебното заведение и трябва да се извършва по начин, който набляга на „партньорството“.

11.4.2.6. *Обучение*. Темите може да включват обща информация за туберкулозата, как се развива DR-TB, лечението на DR-TB и важността на придържането към лечението и на контрола на инфекцията. Обучението за DR-TB е най-ефективно, когато се провежда с помощта на материали, написани на разбираем език. СЗО е издала насоки за изготвянето на образователни материали, наричани **застъпничество, комуникация и социална мобилизация (ACSM)**. Те са по-ефективни, ако при изготвянето им са включени пациентите – пациенти с DR-TB могат да станат част от екип, изработващ материалите за другите пациенти. Трябва също да бъдат включени теми, касаещи правата и задълженията на пациентите, както е описано в *“Хартата на пациентите за грижи при туберкулоза” (The Patients’ charter for tuberculosis care. Geneva, World Care Council, 2006; http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_charter.pdf).*

11.4.2.7. *Застъпничество и намаляване на стигмата*. Социални сдружения, често на самите пациенти, представляват облика на засегнатите от заболяването. Основаването на пациентски групи за взаимопомощ (клуб за обществени грижи) може да спомогне за намаляване на стигмата и предотвратяване на неточна информация за болестта. Групите могат да повлияят взимашите решения относно промяна на политиките по отношение на DR-TB както в лечебните заведения, които те посещават, така и в по-широката общност, която обитават.

11.4.2.8. *Социална помощ*. Социалните работници помагат за идентифициране на нуждата от социална, финансова и психологическа помощ и спомогат да се осигури своевременна и ефективна подкрепа. Те помагат и да се развият обществените ресурси, които могат да предложат подкрепа, и настояват пред пациентите да са обществено отговорни, като се придържат към лечението и недопускат разпространението на DR-TB сред близките си и обществото.

11.4.3. Връзка между социалната помощ и хоспитализирането за DR-TB.

Социалните работници и социалната помощ могат да подпомогнат своевременния достъп до лечебните заведения, тъй като те понякога отказват да приемат пациенти с DR-TB. Това определя нуждата от застъпничество. При добра система за социални грижи, пациентът може да успее да се завърне към амбулаторното лечение по-скоро, което ще доведе до по-малко болнично разпространение на DR-TB, по-ниски разходи за лечение и повече свободни легла за други пациенти. В многопрофилните лечебни заведения често липсва разбиране и съчувствие поради страха от заразяване с DR-TB и липсата на опит в справянето с DR-TB.

11.4.4. Цена и устойчивост. Когато грижите произтичат от обществото и от негови членове, помощта може да бъде по-стабилна. Социалните работници често са гръбнакът на социалната система. Препоръчва се осигуряване на обучени социални работници, като сертифицирана част от здравната система, които да получават регулярно възнаграждение за тази своя дейност. Допълнителният разход за силна мрежа от социални работници е ценово ефективен, защото допринася за намаляване случаите на неуспех от лечението и честотата на резистентност.

11.4.5. Мониториране дейността на социалните работници. Както беше споменато, те често са гръбнакът на социалната система. Контролът може да включва наблюдатели, които да извършват необявени или специални посещения при пациента. Важно е да се наблюдава здравния статут на социалния работник и да се обучава как самият той да се предпазва от заразяване с туберкулоза, за да се избегне разболяване от болестта. Трябва да се изискват ежеседмични/ежемесечни доклади от предлагащите грижи в общността. Трябва да е изградена стабилна комуникационна мрежа, за да могат социалните работници да имат лесна връзка със специализирания медицински персонал, в случай на възникнали проблеми в общността, които те не могат да посрещнат.

11.5. Заключение

Предоставянето на лечение и обществена подкрепа за пациентите с DR-TB е постижимо и в страни с оскъдни ресурси. Подходът може да варира, в зависимост от ресурсите и организацията на дейността на местно ниво. Добре обучени социални работници, чиято дейност се мониторира и оценява, могат да играят важна роля в справянето с DR-TB. Неспазването на лечението е един от основните фактори, водещи до неблагоприятни последствия при пациенти с DR-TB. Пациентите може да не се придържат към лечението поради много причини, а много от тях произтичат от социално-икономически ограничения. Това може да се преодолее, ако на пациентите се предложи пълен пакет услуги, включително обучение за заболяването, DOT, социално-икономическа помощ, емоционална подкрепа, справяне с нежеланите реакции и системи за мониториране, за да се подобри спазването на лечението. Политическа воля е необходима за интегриране на обществените инициативи в дейностите на Националната програма за контрол на туберкулозата.

12. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ СЛЕД НЕУСПЕХ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО ЗА MDR-TB

12.1. Цели

12.1.1. Да се определи клиничният подход при подозрение за неуспех от лечението за MDR-TB.

12.1.2. Да се посочат показанията за прекратяване на лечението на пациенти, при които режимът на Категория IV е неефективен.

12.1.3. Да се предоставят палиативни грижи при пациенти, при които са изчерпани всички терапевтични възможности за лечение на MDR-TB.

12.2. Оценка на пациентите с риск за неуспех от лечението

Всички пациенти, при които има клинични, рентгенологични или микробиологични доказателства за прогресиране на заболяването или възобновяване на симптоматиката след четвъртия месец от лечението, трябва да се считат за пациенти с повишен риск за неуспех от лечението.

При тези болни се препоръчва следният подход:

12.2.1. Да се извърши обстоен преглед на медицинската документация, за да се установи дали пациентът е спазвал лечението.

12.2.2. Да се преразгледа лечебният режим по отношение анамнезата за предшестващ прием на противотуберкулозни лекарствени продукти, контактните на болния и всички данни от ТЛЧ. Ако режимът се прецени като неадекватен, да се изработи нов.

12.2.3. Необходимо е да се анализират резултатите от микробиологичните изследвания. Често данните от микроскопските и културелните изследвания неоспоримо доказват неефективността на лечението. Едно единствено положително културелно изследване при наличието на иначе добро клинично повлияване може да се дължи на лабораторно замърсяване или грешка. В такъв случай, ако следващите културелни изследвания са отрицателни или ако броят на колонии намалява, това означава, че положителният резултат не е равнозначен на неуспех от лечението. Положителните резултати от микроскопско изследване при отрицателни културелни изследвания могат да се дължат на нежизнеспособни микобактерии и не са белег за неуспех от лечението. Последователните отрицателни резултати от микроскопски и културелни изследвания при пациенти с клинични и рентгенологични признаци за прогресиране на процеса дават основание да се смята, че пациентът не е с MDR-TB, а с друго заболяване.

12.2.4. Медицинският персонал е длъжен да провери дали пациентът действително е приемал всички назначени лекарствени продукти. Трябва да се проведе разговор с болния в отсъствие на сътрудника, осъществяващ DOT.

12.2.5. Необходима е отделна среща със сътрудника, осъществяващ DOT, на която да се изясни възможно ли е манипулирането му от страна на пациента. Ако съществуват такива подозрения, на пациента с предполагаем неуспех от лечението трябва да се назначи друг наблюдаващ лечението.

12.2.6. Да се изключат съпътстващи заболявания (напр. хронична диария), водещи до намаляване абсорбцията на лекарствените продукти или до потискане на имунитета (напр. HIV инфекция).

12.2.7. При наличие на възможност се обсъжда хирургично лечение.

При отсъствие на ефект от лечението е необходима преоценка и изработване на нов лечебен режим. При пациентите, които на четвъртия месец от лечението

остават с положителни микроскопски или културелни изследвания, но се отчита добро клинично и рентгенологично повлияване, не се препоръчват промени на лечебната схема. Винаги при промяна на режима поради неуспех се започва нов лечебен режим (с поне 4 ефективни противотуберкулозни лекарства) и се обсъждат и други възможности – най-често хирургично лечение. Трябва да се избягва включване на един или два лекарствени продукти към неефективната терапевтична схема. Промени в лечението може да се направят още след 4-6 месеци след началото му, ако не се постига конверсия на резултатите от микробиологичните изследвания или ако има клинично влошаване.

12.3. Показания за прекратяване на лечението

Необходими са 3-4 месеца, за да се оцени доколко промяната в плана за лечение е ефективна. Ако пациентът продължи да се влошава въпреки предприетите мерки, следва да се обсъди неуспех от лечението. Няма показател, който единствено да подкрепи наличието на неуспех. Въпреки че липсва точно определение за неуспех, в хода на лечението съществува момент, в който става ясно, че пациентът няма да се подобри. Признаците за неуспешно лечение може да включват:

12.3.1. Положителни микроскопски или културелни изследвания след 8-10 месеца лечение;

12.3.2. Прогресиране на рентгенологичните промени и двустранно белодробно ангажиране, без възможност за хирургично лечение;

12.3.3. Висока степен на резистентност (често XDR-TB), без възможност за добавяне на два допълнителни лекарствени продукта;

12.3.4. Общо влошаване на клиничното състояние, което обикновено включва загуба на тегло и дихателна недостатъчност.

Не е необходимо да са налице всички признаци, за да се приеме неуспех от режима на лечение. Въпреки това, ако всички те са налице, твърде вероятно е да не се постигне излекуване.

Епидемиологичното определение за неуспех от лечението при регистриране на крайните резултати (виж *Глава 3*) често се различава от клиничното определение, което се използва за прекратяване на лечението на пациента, когато то е неуспешно. Епидемиологичното определение е резултатът, с който пациентът се отбелязва в кохортния анализ за изхода от лечението, докато клиничното решение да се преустанови лечението се взема след изчерпване на всички възможности и излекуването на пациента се смята за много малко вероятно.

12.4. Прекратяване на лечението

Решение за преустановяване на лечението, преценено като неефективно, следва да се приеме, когато експертната комисия, отговаряща за лечението и проследяването на пациентите с DR-TB, прецени, че болният акуратно е приемал всички назначени до момента лекарствени продукти и че няма възможност да се добавят други лекарствени продукти или да се извърши хирургично лечение.

При вземане на решение за прекратяване на лечението или замяна с поддържащ режим със симптоматични лекарствени продукти трябва да се вземат предвид:

12.4.1. Качеството на живот на пациента: лекарствените продукти, използвани за лечение на MDR-TB, имат сериозни нежелани реакции и продължаването на неефективното лечение, въпреки че режимът няма успех, може да причини допълнителни страдания.

12.4.2. Опасността за общественото здраве: продължаването на неуспешното лечение може да засили лекарствената устойчивост на туберкулозния щам при пациента, което ще доведе до развитие на силно резистентни щамове, като XDR-TB, които могат да причинят последваща инфекция на околните.

12.5. Подход към прекратяване на лечението

Решението за прекъсване на лечението трябва да започне с обсъждане от страна на експертната комисия, включително всички лекари, медицински сестри и осъществяващи DOT, т.е. всички участващи в лечението на болния. Когато клиничният екип реши, че лечението трябва да бъде спряно, трябва да се изготви ясен план за поведение при пациента и семейството му. Този процес обикновено изисква многократни посещения на болния и трае няколко седмици. Домашните посещения са оптималната възможност за разговори с членовете на семейството и с пациента в неформална обстановка. Не се препоръчва прекратяване на лечението преди пациентът да разбере и да приеме обосноваността на това решение.

12.6. Палиативно лечение за пациенти, при които всички други възможности за лечение на MDR-TB са изчерпани

Изключително важно е посещенията на медицински персонал да продължат и пациентът да не се почувства изоставен. Поддържащите мерки са описани подробно в насоките на СЗО: „Интегрирано поведение при заболявания при юноши и възрастни“, включени в брошура: „Палиативни грижи: поведение при симптомите и предсмъртни грижи“, СЗО, 2004 (WHO/CDS/IMAI/2004.4). Палиативните грижи са обобщени в Таблица 12.1.

Таблица 12.1. Палиативни грижи

Контрол на болката и облекчаване на симптомите. Парацетамол, или съчетание на Кодеин с Парацетамол могат да облекчат умерената болка. Кодеин помага и за намаляване на кашлицата. При необходимост се добавят и други лекарства, които потискат кашлицата. При възможност трябва да се използват по-силни аналгетици, включително Морфин, за да се поддържа известен комфорт за болния.
Облекчаване на дихателната недостатъчност. Използва се кислород. Морфин също облекчава симптомите на дихателна недостатъчност и може да се прилага при възможност.
Хранене. Най-подходящ е честият прием на храна и в малки количества. Гаденето, повръщането и всички други състояния, които пречат на усвояването на храната, трябва да бъдат овладявани със симптоматични лекарствени продукти.
Регулярни медицински посещения. Регулярните посещения на лекар или медицинска сестра трябва да продължат и след прекратяване на лечението.
Продължаване на симптоматичното лечение. Трябва да се продължи прилагането на всички необходими симптоматични лекарствени продукти, с повлияване на депресията и тревожността при появата им.
Хоспитализация, грижи в хоспис. Смъртта на пациента в дома му е понякога е тежко изпитание за семейството му. При наличие на възможност е желателно да се прудложи настаняване в хоспис в края на живота им за болните, които не могат да разчитат на домашни грижи.

Превантивни мерки. За всички болни се препоръчват грижи за устната кухина, антидекубитални мерки и други. Много важно е регулярното раздвижване дори на болните на легло.

Мерки за контрол на инфекцията. Пациент, който е прекратил противотуберкулозното лечение поради неуспех, често остава заразен за дълго време; поради тази причина трябва да продължи прилагането на мерки за контрол на инфекцията (виж *Глава 14*).

12.7. Заключение

Прекратяването на лечението трябва да се обмисли едва след като са изчерпани всички налични възможности. Спирането му при пациент, при когото терапията за MDR-TB е неефективна, е деликатна ситуация за членовете на семейството и медицинския екип, но е особено драматична за болния. Необходима е силна подкрепа, грижи и съпричастие с пациента и семейството му.

13. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КОНТАКТНИТЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ С MDR-TB

13.1. Цели

Представени са мерките, които трябва да се предприемат по отношение на възрастни и деца, които имат или са имали контакт с пациент с MDR-TB. Най-важните препоръки при осъществяването им са следните:

13.1.1. Обхващането на контактните на пациенти с DR-TB трябва да е приоритет за „Националната програма за контрол на туберкулозата“, а появата на случай с XDR-TB трябва да се разглежда като извънредна ситуация.

13.1.2. Близките контактни на пациентите с DR-TB трябва да бъдат внимателно проследени.

13.2. Общи съображения

Основните причини за разпространение на резистентни микобактерии в обществото и липсата на своевременно лечение на MDR-TB, са:

13.2.1. Неявяване или забавено обхващане на контактните на пациенти с MDR-TB;

13.2.2. Пропуск при получаване на информация от новооткрити пациенти с туберкулоза дали са имали контакт с болен от MDR-TB;

13.2.3. Липса на достъп до лечебни режими с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред.

Близки контактни на пациент с MDR-TB са лицата, които живеят с него в едно домакинство или прекарват дълго време (часове) заедно с него в едно и също затворено помещение. Проучванията показват, че повечето контактни на пациенти с MDR-TB, които развиват активна туберкулоза, обикновено имат DR-TB. Издирването на контактните на болни с XDR-TB трябва да бъде приоритет, с най-висока степен на ангажираност.

Националната програма за контрол на туберкулозата трябва да разглежда появата на случай с XDR-TB като извънредна ситуация!

13.3. Поведение при възрастни контактни на пациенти с MDR-TB с клинична симптоматика

Всички близки контактни на болен с MDR-TB трябва да бъдат издирени,

анкетирани и обхванати с диагностичен минимум изследвания.

Ако при контактен се установи активна туберкулоза, задължително се провежда културелно изследване на храчка и ТЛЧ. При невъзможност за своевременни изследвания или докато се изчакват резултатите, се препоръчва да се започне емпиричен режим, основан или на модела на резистентност на източника на инфекция, или на най-честия модел на резистентност, характерен за региона. Забавянето при диагностициране на MDR-TB и започването на лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти без доказана ефективност може да доведе до повишаване на заболяемостта и смъртността, както и неконтролируемо нарастване и разпространение на резистентни туберкулозни щамове.

Ако изследването на контактния възрастен с оплаквания не показва наличие на туберкулоза, може да се използва тест с широкоспектърен антибиотик, непритежаващ активност към туберкулозните бактерии. Ако пациентът продължава да има симптоми, е необходимо да се проведе компютърна томография и/или фибробронхоскопия с бронхоалвеоларен лаваж за микроскопско и културелно изследване. Ако и тези диагностични методи не дават убедителни данни за активно заболяване, а контактният възрастен продължава да има оплаквания и симптоми, е необходимо системно проследяване с ежемесечно повтаряне на физикалното изследване, микроскопско и културелно изследване и по преценка рентгенография на гръден кош.

13.4. Поведение при деца контактни на пациенти с MDR-TB с клинична симптоматика

13.4.1. MDR-TB трябва да се подозира при деца с активна туберкулоза при следните ситуации:

13.4.1.1. Дете в близък контакт с болен с MDR-TB.

13.4.1.2. Дете в контакт с пациент с туберкулоза, който е починал по време на лечението. При починалия може да се подозира, че е бил болен с MDR-TB, ако е бил в контакт с болен с MDR-TB, не е спазвал назначеното лечение или е провеждал повече от два курса противотуберкулозно лечение.

13.4.1.3. Деца с бактериологично потвърдена туберкулоза, които не отговарят на провежданото лечение с противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред, давани под пряко наблюдение.

Диагнозата на туберкулозата при децата е по-трудна, отколкото при възрастните. Симптомите при малки деца може да са неспецифични, напр. хронична кашлица, стридор, спиране на растежа, отпадналост, чести фебрилни състояния. Микробиологичното потвърждение е затруднено поради невъзможност за отделяне на храчки, олигобацилерност, чести извънбелодробни локализации. Въпреки тези затруднения трябва да се положат всички усилия за поставяне на бактериологична диагноза и изследване на лекарствена чувствителност.

13.4.2. Задължителните дейности при контактни деца в семейството на болен с MDR-TB са:

13.4.2.1. Медицински преглед от специалист по детска пневмология и фтизиатрия, включващ: анамнеза и физикален статус.

13.4.2.2. Кожен туберкулинов тест на Манту с пречистен протеинов дериват (PPD) на туберкулин.

13.4.2.3. Рентгеново изследване на гръден кош (компютърната томография е информативна при наличие на хилусна аденопатия).

13.4.2.4. Микроскопско и културелно изследване на храчки и ТЛЧ. Трябва да се

приложат всички възможни методи за постигане на микробиологично потвърждение (и извършване на ТЛЧ): индуцирана храчка, стомашна аспирация, пункция на лимфен възел или друга биологична проба, която може да бъде изследвана с ТЛЧ. (Забележка: стомашната аспирация трябва да се извършва само при наличие на възможност за културелно изследване поради ниската концентрация на туберкулозните бактерии и малката вероятност за позивитиране на микроскопското изследване, както и поради стреса за детето. Културелните изследвания трябва да се заложат в рамките на час след манипулацията, тъй като стомашният сок убива бактериите сравнително бързо). За предпочитане е изследване на индуцирана храчка.

13.4.2.5. Консултация и изследване за HIV (ако единият или двамата родители е с доказана или подозирана HIV инфекция).

Ако размерът на кожния туберкулинов тест на Манту е над 5 мм., но без рентгенови белези и с отрицателно микроскопско изследване на стомашен аспират или храчка, се провежда лечение на симптоматичното дете с широкоспектърен антибиотик, непритежаващ активност към туберкулозните микобактерии. Продължава наблюдението на детето с повторение на микробиологичното изследване, а при нужда и рентгеново изследване, без установена периодичност.

Ако резултатите от клиничните изследвания на детето предполагат голяма вероятност от туберкуозна инфекция или състоянието му се влошава, трябва да се започне емпиричен режим на лечение, основан на модела на резистентност на източника на инфекция.

Деца с MDR-TB, на които е започнат неправилен курс на лечение, могат да страдат от значителни и продължителни усложнения в резултат на неповлияване на активното заболяване, като са възможни доживотна инвалидност или дори смърт. Тъй като децата с туберкулоза може никога да нямат положително микроскопско изследване на храчка, е удачно започването на емпиричен режим на лечение на MDR-TB, основан на данните от ТЛЧ на източника на инфекция. Ако липсва такъв, терапията може да се основава на най-честия модел на резистентност, характерен за региона.

13.5. Химиопрофилактика на контактни на пациенти с MDR-TB

Единствените режими на химиопрофилактика, които са проучени досега, се базират основно на Изониазид и по-малко на Рифампицин. Тъй като по определение MDR-TB е с устойчивост и към двата горепосочени лекарствени продукта, малко вероятно е прилагането им да повлиява латентната инфекция, причинена от щам с MDR-TB, и да предотврати развитието на активно туберкулозно заболяване.

Контактите на пациентите с MDR-TB, при които е диагностицирана латентна инфекция, може да не са инфектирани със същия щам. Някои от тях може да са инфектирани с щамове, чувствителни към Изониазид, особено в регионите с високо бреме на заболяването, където могат да циркулират различни туберкулозни щамове в домовете, училищата, работните места и т.н. Проучвания в региони с високо бреме на туберкулозата са показали, че около 1/2 до 2/3 от членовете на едно домакинство имат един и същ туберкулозен щам, определен с генетично изследване (Степента на съвпадение на щамовете може да е по-висока при деца под 5 години, защото те са по-малко изложени на циркулиращи извън домакинството щамове).

Хората в близък контакт с пациенти с DR-TB трябва да бъдат внимателно

клинично проследявани за период от поне две години. Ако при тях се развие активно заболяване, се препоръчва незабавно започване на лечебен режим за MDR-TB.

Въз основа на събраните до момента доказателства, **СЗО не препоръчва универсалната употреба на лекарствени продукти от втори ред за химиопрофилактика на контактните на MDR-TB.**

14. ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ И КОНТРОЛ НА ИНФЕКЦИИТЕ

14.1. Цели

Основната цел на контрола на MDR-TB е да се намали рискът от разпространяването ѝ сред населението, медицинския персонал и пациентите. Всеки случай на предотвратено разпространение на MDR-TB/XDR-TB означава един потенциален случай на MDR-TB/XDR-TB по-малко.

14.2. Приоритети на контрола на инфекциите

DR-TB се предава по същия начин като чувствителната към лекарства туберкулоза. Пациентите с DR-TB се повлияват по-бавно от лечението и остават по-дълго с положителни микроскопски изследвания на храчка от другите пациенти с туберкулоза. Те могат да заразят по-голям брой хора, с които са в контакт, особено сред уязвимите групи от населението, и с особен риск за местата, където се лекуват пациенти с HIV инфекция.

Контролът на DR-TB инфекция не се различава значително от общите стратегии за контрол на инфекциите при туберкулозата. Въпреки това, поради сериозността на проблема във всяко лечебно заведение, което се занимава с лечение на DR-TB, трябва да се предвижда и системна оценка на риска, за да бъде сигурно, че се спазват всички правила на контрола с цел предотвратяване на предаването на инфекцията сред пациентите и персонала.

Препоръките за контрола на инфекциите и превенцията на DR-TB са същите като тези за предпазване от разпространението на чувствителната туберкулоза, но с малки разлики в приоритетите

Заради дългия период, през който тези пациенти са източник на зараза и крият риск от вътреболнично разпространение на инфекцията, те трябва да бъдат хоспитализирани в отделни сгради на лечебното заведение.

Всяко лечебно заведение за лечение на болни с MDR-TB/XDR-TB трябва да разработи "Програма за контрол на мултирезистентната туберкулозна инфекция", която е част от програмата за контрол на нозокомиалните инфекции (НИ). За целта е задължително да се определи лекар по контрол на инфекциите, по реда на Наредба 2 на Министерство на здравеопазването от 10 януари 2005 г. за организацията на профилактиката и контрола на вътреболничните инфекции (ВБИ).

Контролът върху инфекциите, в частност и върху MDR-TB/XDR-TB, има три компонента: административен контрол, контрол на околната среда (инженерен контрол), и контрол на личната защита на персонала от инфекцията. Административният контрол е най-ефективен и най-евтин и затова има най-голям приоритет на местата с ограничени ресурси.

14.2.1. Административен контрол

Административният контрол включва практики и процедури, за да се открият

своевременно инфекциозните случаи, така че да може да се вземат необходимите предпазни мерки.

Необходимо е със заповед на ръководителя на лечебното заведение да се определи лекар, отговарящ за контрола на инфекциите, и комисия по контрола на инфекциите, чийто членове са представители на ключовите звена в лечебното заведение. Първоначалната задача на комисията е да формулира изчерпателен план за контрол на инфекциите в лечебното заведение, включително програма за обучение на целия персонал за практиките и процедурите по контрола на инфекциите.

Важен аспект на административния контрол е осигуряването на разделяне на потоците на пациентите с известна или предполагаема туберкулоза или DR-TB (особено тези с положително микроскопско изследване на храчки) от другите пациенти, особено тези, които са със намален имунитет.:

14.2.1.2. Ограничаване на местата, където може да има смесване на потоците на пациенти с MDR-TB/XDR-TB и на пациенти с чувствителна туберкулоза, и от пациенти с други заболявания.

14.2.1.3. Създаване на отделни отделения или етажи за пациенти с MDR-TB/XDR-TB. Тези отделения трябва да бъдат разположени далече от отделенията с други пациенти с туберкулоза,

14.2.1.3. Препоръчва се пациентите да са в стаи по един с добра вентилация, където възможността за контакт с други пациенти е минимална.

14.2.1.4. Най-добре е отделенията за лечение на пациенти с MDR-TB/XDR-TB да бъдат в отделна сграда.

14.2.1.5. Пациентите с MDR-TB/XDR-TB не трябва да напускат стаите си, да се разхождат из лечебното заведение за болнична помощ или да посещават места, където има и други пациенти (напр. столови, кафенета, магазини и др. на територията на лечебното заведение).

14.2.1.6. Когато пациенти с MDR-TB/XDR-TB напуснат изолационния сектор (напр. за необходими медицински изследвания или диагностичен преглед), те трябва да носят хирургическа маска за еднократна употреба.

14.2.1.7. Не се разрешават свиждания на пациенти в отделенията/секторите, където се лекува MDR-TB/XDR-TB.

14.2.1.8. Не се разрешава на деца да посещават отделения, в които има пациенти с потвърдена MDR-TB/XDR-TB.

14.2.1.9. Пациенти инфектирани с HIV, се отделят от останалите пациенти в отделни стаи, за да се ограничи вероятно повторно или допълнително заразяване.

14.2.1.10. Пациенти с XDR-TB, независимо дали са HIV позитивни или негативни, се настаняват в отделни отделения (сектори). Предвид високата смъртност, свързана с XDR-TB, се препоръчва изолация на пациента, докато се обезбацили и не е заразен. Принудителната изолация и човешките права са обсъдени в *Глава 18*.

4.2.1.11. В предвидените за амбулаторен прием места в лечебните заведения, инфектираните с HIV лица трябва да бъдат обслужвани отделно от пациентите с DR-TB,.

Административен проблем е продължителността на времето, през което пациентите се лекуват в интензивната фаза в стационарни условия. Това създава риск от болнично разпространение на туберкулозната инфекция. Рискът от предаването на инфекцията на други пациенти и на медицинския персонал намалява, когато се спазват всички мерки за контрол на туберкулозната инфекция.

14.2.2. Контрол на околната среда (инженерен контрол)

Контролът върху околната среда (инженерният контрол) включва контрол на вентилацията, осигуряване на негативно налягане и система с ултравиолетови лъчи.

14.2.2.1. За отделенията за лечение на пациенти с MDR-TB/XDR-TB се изисква осигуряване на вентилация, HEPA филтри, негативно налягане и използване на системи с ултравиолетови лъчи.

14.2.2.2. За отделенията за лечение на пациенти с MDR-TB/XDR-TB се изисква контрол на вентилацията, негативното налягане, филтрирането на въздуха и на системите с ултравиолетови лъчи.

14.2.2.3. Всяка стая за лечение на пациенти с MDR-TB/XDR-TB трябва да има отделна баня и сервизно помещение.

14.2.2.4. Необходимо е да се наблюдават и отбелязват ежедневно посоката на въздушния поток (т. е. негативното налягане) в стаите.

14.2.2.5. Вратите на стаите трябва да се държат затворени, освен когато пациенти, медицински персонал или други определени лица трябва да влизат или излизат.

14.2.2.6. В тези стаи медицинският персонал трябва да влиза с респиратори за еднократна употреба.

14.2.2.7. Ефективността на вентилационната система се допълва от система с ултравиолетови лъчи (УВЛ), която е в горния край на помещението. Препоръчва се ултравиолетовите системи да се ползват в помещения, в които има хора, а не само за стерилизиране на празни помещения, като за целта те трябва да са екранирани.

14.2.2.8. Има вариант ултравиолетовите системи да се използват и във вентилационните тръби или пък в устройства за стерилизиране, движени от вентилатори, окачени на тавана или стените, или в преносими устройства, които могат да се местят от стая в стая.

Инженерният контрол върху средата не трябва да замества административния контрол, те трябва да се осъществяват в синхрон.

14.2.3. Контрол върху респираторния път на предаване на туберкулозната инфекция

Тъй като административният контрол и контролът върху околната среда не могат да гарантират пълна защита, третият начин за предпазване срещу нозокомиална зараза с туберкулоза е използването на лични предпазни средства за създаване на защита от респираторния път на предаване на инфекцията.

Маските, предпазващи от заразяване с туберкулоза, са познати като "респиратори". Те трябва да предпазват от малки (1–5 µm) заразни капчици във въздуха. Средствата за филтрация в маската, през които минава въздухът, трябва да улавят тези частици, но по-важен е фактът, че респираторът трябва да прилепва плътно върху лицето, особено около носа. Идеалният вариант е всеки респиратор да бъде тестван индивидуално. За да се подбере точният модел за всеки, медицинските специалисти трябва да бъдат обучени как да поставят индивидуалните респиратори правилно, за да намалят възможността да се получи пролука между маската и лицето. Личните предпазни средства са изключително необходими за контрола на туберкулозната инфекция, но трябва да се има предвид, че те не могат да се носят постоянно; по-важни са административният контрол, който има за цел да открие и изолира инфекциозните случаи, и контролът върху средата, който може да намали риска и при неподозирани случаи.

14.3. Ролята на бързите тестове в контрола върху инфекцията

Използването на бързи тестове за Рифампицин или други противотуберкулозни лекарствени продукти е отличен метод за откриване на евентуалните носители на DR-TB. Пациенти, които се откриват чрез бързи тестове, могат да бъдат изолирани или отделени веднага (заедно със започнатото правилно лечение). *Глави 4 и 5* дават допълнителна информация за използването на бързи тестове.

15. ЧОВЕШКИ РЕСУРСИ: ОБУЧЕНИЕ И КАДРОВА ПОЛИТИКА

15.1. Цели

Разгледано е развитието на човешките ресурси за програмите за контрол на DR-TB в рамките на Националната програма за контрол на туберкулозата, което включва широк спектър от въпроси: цялостно обучение, въпроси, свързани с кадровата политика и др.

15.2. Общи съображения

Развитието на човешките ресурси, необходими за изпълнение на програмите за контрол на DR-TB, изисква специално планиране в рамките на „Националната програма за контрол на туберкулозата“. Програма, която правилно прилага и ръководи изпълнението на лечебни режими в Категория IV, не може просто да бъде добавена към останалите отговорности на медицинския персонал, който изпълнява стратегията DOTS. Трябва да се гарантира както осигуряване на обучение, така и наличие на достатъчен персонал във всички звена на програмата (клинични, лабораторни, фармацевтични и управленски), за постигане на дългосрочната цел персоналят да има професионална компетентност за изпълнение на програмата.

Гарантирането на достатъчно компетентни специалисти за висококачествено изпълнение на програмата за контрол на DR-TB изисква гъвкаво управление. Тъй като обхватът на действие на програмата се разширява, управлението на човешките ресурси става все по-сложно поради разширяване на изискванията към персонала на всички нива.

15.3. План за развитие на човешките ресурси в програмите за контрол на DR-TB

Много са ограниченията, които пречат на ефективната работа на медицинските специалисти, както е посочено в *Таблица 15.1*. В много случаи трябва да бъде нает допълнителен състав със съответната компетентност, за да се изпълнят дейностите по програмата на централно и периферно ниво. Управленският състав на централно ниво трябва да прецени какви са нуждите от човешки ресурси, за да се изпълнят всички аспекти от програмата. В основата на плана за развитие на човешките ресурси е необходимо да се направят реалистични прогнози въз основа на предварителен анализ, разглеждане на длъжностните характеристики и оценка на натовареността на кадрите. Трябва да се разгледат степента на натовареност на персонала и на системите за поддръжка (напр. транспорт), необходими за DOT, за посещения на медицинските специалисти, за социална подкрепа и за медицинския персонал в лечебните структури и в лабораториите.

Таблица 15.1. Ограничения, наложени от човешките ресурси при изпълнение на програмата за контрол на DR-TB

Обучение/Компетентност	Кадрова политика/Мотивиране
Недостатъчни знания на наличния персонал: - Голяма част от персонала, ангажиран с контрола на туберкулозата, не е обучен - Недостатъчно обучение (обучение на работното място): липса на специфични измерими цели на обучение, липса на обучителни материали, неадекватна продължителност на обучението; недостатъчно използване на адекватни обучителни методи, липса на оценка на усвоените знания - Виждане от страна на обучителите и съответните мениджъри, че всички представени теми са усвоени и ще се реализира по-компетентно изпълнение - Не се обръща внимание на други фактори, влияещи върху поведението на осигуряващите здравни грижи - На обучението се гледа като на ограничена във времето дейност, която не е необходима в случай на 100% осигуреност на лечебната стратегия – „всички вече са обучени” - Недостатъчно обучение преди постъпване на работа	Липса на баланс в човешките ресурси за контрол на туберкулозата: - Липса на баланс в общия брой - Липса на баланс в разпределението - Липса на баланс по отношение на разпределението в градски/селски региони - Липса на баланс в уменията или смесване на уменията (няма съвпадение между типа или нивото на обучение и изискваните умения от здравната система) Недостиг на човешки ресурси за контрола на туберкулозата; Повишени изисквания към наличните човешки ресурси – не само от страна на „Националната програма за контрол на туберкулозата: - Влияние на СПИН - Текучество на персонала - Липса на мотивиране на персонала: ✓ недостатъчни умения (неадекватно/рядко обучение) ✓ липса на подкрепа/липса на контрол ✓ лоша работна среда ✓ ограничени перспективи за професионално развитие ✓ лошо заплащане ✓ голяма натовареност ✓ морални проблеми ✓ болест или обслужване на болен член на семейството - Недостатъчен брой работни места - Отлив на квалифициран персонал - Голямо текучество на персонала

Планът за развитие на човешките ресурси към програмата за контрол на DR-TB трябва да е част от националния план за човешки ресурси. Той трябва да обхваща целия персонал, ангажиран с диагностиката и лечението на DR-TB, пациентите и отговорните структури за ръководството на програмата, както и нормативните документи за регулиране на този процес.

15.3.1. Целите на развитието на човешките ресурси като компонент от програмата за контрол на DR-TB са:

15.3.1.2. Да се гарантира наличието на достатъчен персонал (клиничен и управленски) на всички нива за изпълнение на плана, без това да се отразява върху други дейности по изпълнението на “Националната програма за контрол на туберкулозата”.

15.3.1.3. Да се гарантира, че всички ангажирани в програмата (на всички нива, както в обществената, така и в частния сектор) са компетентни (притежават

необходимите познания, умения и отношение) и са мотивирани за изпълнение на плана.

15.3.2. За да се изготви планът за развитие на човешките ресурси, които да осъществяват изпълнение на програмата за контрол на DR-TB, се препоръчват следните 10 стъпки:

15.3.2.1. Определяне на насока за развитие на човешките ресурси за програмата за контрол на DR-TB в рамките на “Националната програма за контрол на туберкулозата”.

15.3.2.2. Оценка какви кадри са необходими за програмата за контрол на DR-TB и наемане на такива за съответните работни места (клинични, управленски, лабораторни, фармацевтични):

15.3.2.2.1. Определяне на задачите за всяко ниво в системата за изпълнение на програмата за контрол на DR-TB;

15.3.2.2.2. Определяне на задачи за отделните категории медицински специалисти;

15.3.2.2.3. Определяне на необходимото време за изпълнение на тези задачи, особено в периферните нива (където промяната на броя и типа на диагностицираните и лекувани случаи се отразява най-много върху натовареността);

15.3.2.2.4. Преценка на броя на персонала от съответната категория, необходим за предоставяне на текущите дейности по доставка на услуги, и включване на лечението на DR-TB.

15.3.2.3. Оценка на текущото състояние на човешките ресурси на „Националната програма за контрол на туберкулозата”/здравната система, и определяне броя на кадрите за всяко ниво в съответните категории.

15.3.2.4. Определяне на съществуващите пропуски при попълване на персонала в количествен план (повишен брой, допълнителни задължения и отговорности, напр. координатор на лечението на DR-TB или координатор на лабораторната дейност) и по отношение на качеството на наличния състав (при необходими допълнителна квалификация и нови умения) за изпълнение на програмата за контрол на DR-TB.

15.3.2.5. Изготвяне на краткосрочни и средносрочни планове, включващи мерки за набиране на компетентен състав и изготвяне на програми за обучение, въз основа на анализ на задачите за изпълнение. Разглеждат се следните възможности:

15.3.2.5.1. Обучение на работното място (на клинично и управленско ниво):

15.3.2.5.1.1. Начално обучение за прилагане на лечение на DR-TB;

15.3.2.5.1.2. Повторно обучение (за решаване на големи проблеми при изпълнение на дейностите се изискват повече време от необходимото при посещение на наблюдаващ експерт);

15.3.2.5.1.3. Обучение по време на работа (опресняване на знанията: решаване на по-незначими проблеми по време на посещение на наблюдаващ експерт);

15.3.2.5.1.4. Продължаващо обучение (за придобиване на повече умения и знания, без да се повтаря предишно обучение);

15.3.2.5.2. Координация с други програми за обучение на работното място(необходими са мерки за задържане на обучените кадри, за предотвратяване на излишни размествания на персонала и за растеж в кариерата);

15.3.2.5.3. Обучение преди назначаване на работа (основно обучение, необходимо за придобиване на умения, преди да се почне обучението на работното място).

- 15.3.2.6. Разработване на програми за обучение, гарантиращи, че:
 - 15.3.2.6.1. Длъжностните характеристики са основани на анализ на задачите;
 - 15.3.2.6.2. Обучителните курсове/програми имат цели, които се базират на анализа на задачите и длъжностните характеристики;
 - 15.3.2.6.3. Обучителните курсове/програми използват методи и са разпределени във времето така, че да се постигнат целите на обучението;
 - 15.3.2.6.4. Съотношението между участници и фасилитатори във всеки курс позволява да се постигнат целите на обучението;
 - 15.3.2.6.5. Целите на обучението са постигнати;
- 15.3.2.7. Обмисляне на следните теми при планиране и оценка:
 - 15.3.2.7.1. Оценка по време на обучителните курсове:
 - 15.3.2.7.1.1. От страна на участниците – за да се изясни дали курсът отговаря на техните очаквания;
 - 15.3.2.7.1.2. На участниците – за да се изясни дали придобитите знания отговарят на целите на обучението;
 - 15.3.2.7.2. Оценка на работното място:
 - 15.3.2.7.2.1. Супервизия (оценка след обучението) за установяване дали проблемите при изпълнение на задачите се дължат на „липса на умения или липса на желание“;
 - 15.3.2.7.2.2. Проследяване качеството на работата веднага след обучението;
- 15.3.2.8. Осигуряване на мониторинг и оценка с цел:
 - 15.3.2.8.1. Откриване на пропуски в изпълнението от новообучения персонал;
 - 15.3.2.8.2. Определяне на нови човешки ресурси, които имат нужда от обучение (при необходимост от допълнителен персонал, незаети работни места);
- 15.3.2.9. Продължаване на навременното изпълнение на плана за развитие на човешките ресурси с редовно мониториране на изпълнението му;
- 15.3.2.10. Периодична оценка за изпълнение на плана за развитие на човешките ресурси, а при необходимост – ревизиране на плана.

16. УПРАВЛЕНИЕ НА ДОСТАВКИТЕ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛОЗНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ ВТОРИ РЕД

16.1. Цели

Представена е информация за процедурата и управлението на доставките на лекарствени продукти от втори ред, използвани при лечението на DR-TB, както и за механизма GLC.

16.2. Примерен списък на СЗО на основните лекарствени продукти: противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред

Основни лекарствени продукти са тези, които задоволяват здравните нужди на болшинството от населението. Настоящата версия на Списъка на СЗО на основните лекарствени продукти (14-та версия), датира от м. март 2005 г. и включва девет противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред (виж *Таблица 16.1.*). Този списък не ограничава използването на други лекарствени продукти за лечение на DR-TB, целта му е при използването на тези основни лекарствени продукти, съгласно подходящи терапевтични указания, да се посрещнат нуждата от лечение по ефикасен от гледна точка на цената начин.

Таблица 16.1. Противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред, включени в Примерния списък на СЗО на основните лекарствени продукти^a

Канамицин
Циклозерин
Левифлоксацин
Амикацин
Етионамид
Офлоксацин
Капреомицин
Пара-аминосалицилова киселина

^a Въпреки че Ципрофлоксацин засега не е изключен от Примерния списък на СЗО на основните лекарствени продукти и противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред, той не се препоръчва за лечение на която и да е форма на туберкулоза (виж Глава 6).

16.3. Етапи на поведение при използване на противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред

Етапите на поведение при използване на противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред включват шест елемента: избор на лекарствените продукти, количествена оценка на лекарствените потребности, управление на снабдяването, разпределение, гарантиране качеството на лекарствения продукт и осигуряване рационалното му използване.

При избора на лекарствени продукти от втори ред трябва да се имат предвид редица фактори: ефикасност на лекарствените продукти, лечебна стратегия, възможни нежелани реакции и цена на лечението (виж Глава 6).

Точното прогнозиране на потребностите от лекарствени продукти от втори ред, т.е. правилното определяне на количеството необходим лекарствен продукт за определен период от време, е един от елементите, гарантиращи непрекъснатостта на доставките на лекарствения продукт.

Съществуват два основни подхода при прогнозиране на потребностите:

16.3.1. Обикновено най-точен е методът, основан на проучване на предходната употреба, при който планирането на бъдещите нужди се основава на данни за предишна употреба на различни лекарствени продукти. Този метод предполага пълни и точни данни; съобразяване с констатираните липси на лекарствени продукти и очакваните промени в нуждите и употребата. Все пак този метод е препоръчителен само при наличие на установена програма за контрол на DR-TB.

16.3.2. За нови проекти се препоръчва методът, основаващ се на проучване на заболяемостта. При този метод се взимат предвид схемите на лечение (стандартизирани, индивидуални или емпирични) и броя на пациентите, които трябва да бъдат лекувани по всяка от тези схеми. Трябва да се имат предвид и няколко други ключови фактори: наличности на пазара, време за доставка, необходими запаси и срок на годност на лекарствените продукти. Срокът на годност на противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред следва да е по-дълъг от този на на лекарствените продукти от първи ред, като варира от 18 до 36 месеца. Препоръчва се запасите да покриват достатъчно дълъг период от време, който е 2-3 пъти по-дълъг от този на възможно забавяне на доставката.

Трябва да бъде създадена инвентарна система за управление, която да гарантира сигурност на запасите и оптималното им движение, и да бъде точен източник на информация за прогнозиране на търсенето на лекарствени продукти.

Ефикасното управление на снабдяването осигурява наличност на избраните лекарствени продукти, в необходимите количества, в точното време, на достъпни цени и с приемливи стандарти по качество. За повече информация виж ръководството на СЗО за „Принципи на действие за добро фармацевтично снабдяване” (WHO/EDM/PAR/99.5).

Управлението на вноса и разпределението на лекарствени продукти изисква надлежно попълване на всички митнически документи, както и предварително получаване на разрешение за внос от Изпълнителната агенция по лекарствата. Включените формалности зависят от това дали лекарствени продукти вече имат разрешение за употреба в страната вносител.

За да се гарантира качеството на лекарствени продукти, те трябва да се съхраняват и транспортират от доставчика и от „Националната програма за контрол на туберкулозата” при спазване на изискванията за “добра практика на съхранение” и препоръките на производителя по отношение температура и влажност. За по-подробно обсъждане виж „Ръководство за добра практика за съхраняване на лекарствата” на Експертния комитет на СЗО от 2003 г. за спецификациите на лекарствени продукти, Приложение 9 (2).

Частта за осигуряване на качеството на системата за доставка на лекарствени продукти допринася за това всеки използван от пациент лекарствен продукт да бъде безопасен, ефикасен и с подходящо качество. Всички лекарствени продукти, използвани в схемите за лечение на DR-TB, трябва да отговарят на препоръчаните от СЗО стандарти за безопасност, ефикасност и качество. Проектът на СЗО за преквалификация (<http://mednet3.who.int/prequal/>) цели изготвяне на списък на лекарствени продукти от втори ред и на производителите, които отговарят на специфични утвърдени стандарти. Производителите, избрани за доставка на противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред, трябва да отговарят (като минимум) на стандартите на СЗО за “добра производствена практика”, както е определено в „Добра производствена практика за фармацевтичните продукти: основни принципи” на Експертния комитет на СЗО за спецификациите на лекарствени продукти, Приложение 4 (2).

Достъпът до лекарствени продукти от втори ред трябва да бъде съпроводен от мерки за осигуряване на рационална лекарствена употреба. Неправилното използване на лекарствени продукти от втори ред ще доведе до загуба на чувствителност към тях, чрез създаване на разпространяващи се щамове, които са много трудни за лечение с наличните съвременни лекарствени продукти. Таблица 16.2. изброява най-важните елементи, които трябва да се имат предвид при подготовка на план за снабдяване с лекарствени продукти от втори ред за лечение на DR-TB.

Таблица 16.2. Основни елементи при планиране на доставка с противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред

Прогноза за необходимите количества на основата на режимите на лечение, размер на кохортата и темп на постъпване на пациентите
Статут (регистрация) на избраните лекарствени продукти
Етикетиране на опаковките на лекарствени продукти
Митнически регулации за внос на лекарствени продукти

Срок на годност на продуктите
Период от поръчката до доставката на заявения лекарствен продукт
Предвиждане на резерв (2-3 пъти закъснението при доставката)

16.4. Механизъм на GLC

Дълги години Националните програми за контрол на туберкулозата бяха изправени пред редица препятствия в областта на доставката, включително и високата цена на лекарствените продукти от втори ред, липса на местни производители, липса на местен капацитет за прилагане на строга качествена оценка на производителите на лекарства и техните продукти, непостоянна наличност и липса на ръководство за правилно използване на лекарствените продукти от втори ред. За да преодолеят тези препятствия, през 2000 г. СЗО и нейните партньори от „Работната група за спиране на туберкулозата по DOTS-Plus“ създаде механизма на Комитета „Зелена светлина“ (Green Light Committee – GLC). Одобрените от GLC проекти закупуват лекарствените продукти директно от агент(и), договорени от СЗО за доставка на лекарствени продукти. Чрез използване на механизма на GLC, програмите за контрол на DR-TB имат достъп до гарантирани по отношение на качеството лекарствени продукти на специални цени и снабдяване с лекарствени продукти за одобрения брой пациенти. Най-актуална информация за механизма на GLC може да бъде открита на електронната страница на СЗО (<http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/en/index.html>).

Допълнителна информация за лекарствено снабдяване на одобрените проекти се съдържа в следния документ: „Ръководство за управление на доставките за DOTS-Plus проекти, одобрени от GLC“ на СЗО, 2006 (WHO/NTM/TB/2003.328 Rev.2).

17. СИСТЕМА ЗА РЕГИСТРИРАНЕ И СЪОБЩАВАНЕ НА КАТЕГОРИЯ IV

17.1. Цели

Описана е информационната система за записване на необходимата информация за мониториране изпълнението на програмата за контрол на DR-TB и на изхода от лечението на пациентите в Категория IV. Представени са документите и минималният брой променливи за изпълнение и мониториране на лечението в Категория IV.

17.2. Цели на информационната система и на показателите за изпълнение

17.2.1. Целите на информационната система са:

17.2.1.1. Да позволи на мениджърите от различни нива на „Националната програма за контрол на туберкулозата“ да мониторират цялостното изпълнение на програмата (напр. пациентите, започнали лечение и резултатите от лечението), да се проследят тенденциите в откриването на случаите, да се планира лекарствените доставки и да се осигурят изходни данни за програмата и за разработване на политики в областта на контрола на туберкулозата.

17.2.1.2. Да се подпомогнат предоставящите медицински услуги при лечението на отделните пациенти.

17.2.2. Показателите за изпълнение включват:

17.2.2.1. Брой пациенти, при които лабораторно е потвърдена MDR-TB (Форма 05).

17.2.2.2. Брой пациенти с MDR-TB, които са започнали лечение (Форма 05).

17.2.2.3. Междинни резултати от лечението на 6-я месец от началото на лечението на случаите с MDR-TB (Форма 06).

17.2.2.4. Краен изход от лечението на MDR-TB (Форма 07).

17.3. Сфера на обхват на информационната система

Информационната система за лечение на DR-TB е разработена на базата на информационната система за DOTS и е нейно разширение. Формите са разработени по подобие на стандартните форми, които се използват от DOTS програмите.

В същността си информационната система трябва да е съвместима и да позволява сравнение. В зависимост от местните особености формите могат да бъдат променени при необходимост. Могат да се включат допълнителни променливи, които са полезни при определени ситуации.

В същността си информационната система не включва цялата подробна информация, необходима на лечебните заведения при проследяване на отделните пациенти. Тази информация трябва да се съдържа в медицинската документация и други специфични форми, които се използват в болничните отделения или клиники, и зависи от местните особености и практики.

17.4. Главни форми/регистри и поток на информацията

Глава 3 определя регистрационните групи пациенти и изхода от лечението, които се използват при попълването на тези форми.

17.4.1. Формите и регистрите включват:

17.4.1.1. Карта за лечение на Категория IV болен с туберкулоза (Форма 01)

При вземане на решение, че определен пациент трябва да започне лечение в Категория IV, медицинският персонал в съответното лечебното заведение трябва да запише пациента в Регистъра на Категория IV. Трябва да се попълни и посочената *Карта за лечение на Категория IV болен с туберкулоза*, когато пациентът действително започва лечение.

Тази карта е ключов документ за прилагащите DOT, които назначават лекарствата на пациентите ежедневно. Картата трябва да се попълва ежедневно, чрез отбелязване на контрола по приложението на лекарствата. Картата представлява първоначалният източник на информация за попълване и периодично подновяване в Регистъра на Категория IV. Картата или копие от нея трябва да е винаги с пациента за целите на проследяването му (напр. от стационара към амбулаторната структура). Копие на картата може да се използва и за съобщаване на крайния изход от лечението.

Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза съдържа следните раздели:

17.4.1.1.1. Страница 1

17.4.1.1.1.1. **Основна демографска и клинична информация.** Записване на име, адрес, пол, възраст, тегло и локализация на заболяването.

17.4.1.1.1.2. **Регистрационен номер на Категория IV.** Представлява нов уникален идентификационен номер, който се дава на пациента при въвеждането му в Регистъра на Категория IV.

17.4.1.1.1.3. **Дата на регистриране в Категория IV.** Представлява датата на регистриране в Регистъра на Категория IV.

17.4.1.1.1.4. **Регистрационен номер и дата на регистриране в „Туберкулозния регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“.**

17.4.1.1.1.5. **Регистрационна група в зависимост от резултата от предишно противотуберкулозно лечение.** Виж *Глава 3, част 3.5.* за определенията.

17.4.1.1.1.6. **Епизоди на предишно противотуберкулозно лечение.** Изброява се и се описва всяко предшестващо противотуберкулозно лечение и изходът от него. Най-ранното лечение трябва да се обозначи с №1. Използват се приетите съкращения на противотуберкулозните лекарствени продукти, както са представени на тази страница. В тази част трябва да се отбележи и резултатът от предишното лечение.

17.4.1.1.1.7. **Предишно използване на противотуберкулозни лекарства от втори ред.** Документира се прилагане на който и да е от лекарствените продукти от втори ред за повече от един месец със съкращенията им, както са представени на тази страница.

17.4.1.1.1.8. **Информация от изследването за HIV.** Този раздел се попълва за всички пациенти. Ако са изследвани за HIV, се включва датата на изследването и резултатите. Ако са инфектирани с HIV, се записва дали пациентът провежда ART и/или СРТ.

17.4.1.1.1.9. **Срещи на експертната комисия.** Това методично указание препоръчва организирането на периодични срещи на комисията от медицински експерти, ангажирани в предоставянето на грижи за пациентите от Категория IV. Отделено е място за записване на главните решения на експертната комисия.

17.4.1.1.2. Страница 2

17.4.1.1.2.1. **Проследяване на резултатите от микроскопските и културелните изследвания.** Записва се датата на вземане на храчка, номерът на пробата в лабораторния регистър и резултатът от микробиологичното изследване на храчката. „Предшестващ“ се отнася за пробата, която е била повод за регистриране в Категория IV, включително датата и резултатът от изследването на тази проба. Месец „0“ е времето на събиране на проби при започване на режима на Категория IV. Изискванията за мониторирането на микроскопските и културелните изследвания са описани в *Глава 10*.

17.4.1.1.2.2. **Резултати от теста за лекарствена чувствителност (ТЛЧ).** Записват се датите на вземане на храчки, датите и резултатите от всички проведени ТЛЧ.

17.4.1.1.3. Страница 3 и 4

17.4.1.1.3.1. **Режим.** Записва се началният лечебен режим на Категория IV и по-късните промени в него. Използва се един ред за всяка дата, на която лекарственият/те продукт/и се сменя/т. Ако дозата на лекарствения продукт се увеличава прогресивно (напр. започване с 250 mg Етионамид дневно и увеличаване до 2-3 пъти по 250 mg дневно, докато се достигне пълната доза), това се отразява в медицинската документация на пациента (не в лечебната карта).

17.4.1.1.3.2. **Записване на ежедневно наблюдаваното даване на лекарствените продукти.** Отбелязва се с един ред на месец за улесняване

оценката на придържането към лечението. Отбелязва се по една клетка за всеки ден от проведено пълно лечение. Освен това, ако дозата се дава два пъти дневно, клетката трябва да се зачертае с една дебела линия за дозата преди обяд и втора, кръстосваща линия, за следобедната доза; ако се дадат и двете, карето ще съдържа „х“. Тъй като лекарствените продукти може да се дават по различен начин, алтернатива е прилагането на по-подробна схема на даването им, съдържаща по една клетка за всеки предписан лекарствен продукт дневно.

17.4.1.1.3.3. Проследяване на теглото, на рентгенографиите на гръдния кош и на лабораторните данни, включително креатинин, калий, чернодробни функционални изследвания, изследвания на щитовидна жлеза. Препоръките относно интервала на проследяване на тези показатели могат да бъдат открити в *Глава 10*. Теглото трябва да се записва поне веднъж месечно.

17.4.1.1.3.4. Резултат от лечението. *Глава 3, част 3.6.* представя определенията на възможните изходи от лечението. Изходът от лечението се записва при наличие на окончателните бактериологични резултати.

17.4.1.1.3.5. Забележки.

17.4.1.2. Регистър на Категория IV (Форма 02)

„Националната програма за контрол на туберкулозата“ трябва да има два регистъра за туберкулоза: „Туберкулозен регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“ и „Регистър на Категория IV“. В Регистъра на Категория IV се записват всички пациенти, които започват лечение в Категория IV (виж *Глава 3, част 3.1.* за определение на пациентите от Категория IV). Този регистър позволява бърза оценка на пациентите от Категория IV, като съдейства за съставяне на тримесечния отчет и за анализ на започнатото лечение и изхода му.

17.4.1.2.1. „Туберкулозният регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“ е традиционен регистър, използван за изпълнение на програми, прилагащи DOTS, в който първоначално се регистрират всички пациенти с туберкулоза. За да се интегрира лечението от Категории I, II, III и IV, този регистър трябва да се променя по три начина:

17.4.1.2.1.1. Ако при голям брой случаи освен микроскопско се направи и културелно изследване на храчка, датите на събиране на пробите и резултатите от него трябва да се добавят в съответните клетки на регистъра и за началните, и за последващите изследвания.

17.4.1.2.1.2. Трябва да се добавят клетки в регистъра, в които да се записват датите на събиране на пробите и резултатите при провеждане на ТЛЧ.

17.4.1.2.1.3. За всеки пациент, който премине към режим на лечение в Категория IV поради резистентност (без да отговаря на критериите за неуспех от лечението), трябва да има въведен изход от лечението: „Промяна в режим на Категория IV“ в „Туберкулозния регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“.

Когато пациент започва лечение в Категория IV, медицинският персонал в лечебното заведение трябва да запише пациента в „Регистъра на Категория IV“ и да отрази в „Туберкулозния регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“, че пациентът е записан в Категория IV. Датата на регистрация трябва да бъде денят, в който медицинският персонал е записал пациента в „Регистъра на Категория IV“. В някои страни това може да е датата на обсъждане на срещата на Експертната комисия. „Регистърът на Категория IV“ трябва редовно да се актуализира в съответствие с картите за лечение на Категория IV и с лабораторните регистри. Пациентите трябва да бъдат записвани последователно

по датата на регистрация. При започване на ново тримесечие трябва да има ясно разделение (допълнителен ред в регистъра).

Това методично указание препоръчва за пациентите, инфектирани с туберкулозни щамове с резистентност към **H, E, S, Z, H+S, H+E и H+Z, E+S, E+Z, S+Z**, да останат записани в „Туберкулозния регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“, където да се отрази лечебния режим, включително всеки добавен лекарствен продукт от втори ред (виж *Глава 7*).

Пациентите, инфектирани с щамове, резистентни към **R** или **H+E+Z**, или с **моно- и полирезистентни щамове, които могат да преминат в MDR-TB**, трябва да бъдат записани в „Регистъра на Категория IV“.

При някои пациенти, започнали режими от Категория IV, може да се открие чувствителна към лекарствата туберкулоза. В такива случаи пациентът трябва да бъде изведен от лечението в Категория IV и да бъде започнато подходящо лечение с лекарствени продукти от първи ред. Пациентът трябва да бъде зачеркнат в Регистъра на Категория IV (но името му да може да се разчита) и да бъде отбелязано в последната колона, че той/тя има чувствителна към лекарствата туберкулоза. *Всички пациенти, които са прехвърлени, трябва да бъдат регистрирани в „Туберкулозния регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“ (ако те вече са регистрирани в него, изходът от лечението трябва да бъде отбелязан за първоначалната му регистрация (не се прави нова регистрация). Тези пациенти не трябва да бъдат съобщени във Форми 05, 06 и 07 на формите за съобщаване на DR-TB, тъй като те нямат MDR-TB.*

Всеки пациент с моно- или полирезистентност, за когото се прецени, че трябва да бъде съобщен в програмата за DR-TB, не трябва да бъде зачеркнат от Регистъра на Категория IV. Дали пациентът продължава същия режим на Категория IV (което често се прави при програми, използващи стандартни режими) или получава индивидуален режим на основата на ТЛЧ, се документира в лечебната карта и крайният изход от лечението се записва в Регистъра на Категория IV. *Тези пациенти не е необходимо да се съобщават във Форми 05, 06 и 07 на формите за отчитане на DR-TB, тъй като те нямат MDR-TB.*

17.4.1.2.2. В Регистъра на Категория IV се записва следната информация:

17.4.1.2.2.1. Регистрационен номер на Категория IV.

17.4.1.2.2.2. Дата на регистриране в Категория IV.

17.4.1.2.2.3. Име, пол, дата на раждане, адрес (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 1).

17.4.1.2.2.4. Регистрационен номер и дата на регистриране в „Туберкулозния регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“. Всички пациенти трябва да бъдат регистрирани в „Туберкулозния регистър на Областното лечебно заведение за туберкулоза“. Пациент, който по някаква причина никога не е бил регистриран в него, трябва да се регистрира, и номерът и датата на регистрирането му да бъдат прехвърлени в Регистъра на Категория IV.

17.4.1.2.2.5. Локализация на заболяването (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 1). Локализацията е белодробна, извънбелодробна или и двете. Пациент с две локализации на заболяването трябва да бъде класифициран като случай с белодробна туберкулоза.

17.4.1.2.2.6. Регистрационна група (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 1). Описана в *Глава 3, част 3.5*.

17.4.1.2.2.7. Лекарствени продукти от втори ред, получавани повече от месец преди регистрирането (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 1).

17.4.1.2.2.8. Резултат от ТЛЧ (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 2). Дата на вземане на пробата, дата на получаване на резултата от ТЛЧ и самите резултати. Да се запише резултатът от ТЛЧ, поради който пациентът е бил регистриран в Категория IV. Да се проследят резултатите от ТЛЧ, които не са записани в регистъра. Ако пациентът има повече от един ТЛЧ, резултатите се записват в Картата за лечение на Категория IV. Ако ТЛЧ се извършва поетапно (в началото за Рифампицин и Изониазид, след което за другите лекарства от първи ред, последвани от ТЛЧ към лекарства от втори ред), всички резултати за същата проба трябва да бъдат записани в регистъра.

17.4.1.2.2.9. Режим на Категория IV (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 3). Да се отрази началният режим на Категория IV, като се използват съкращенията на лекарствените продукти. Да се включат дозите в милиграми и броят на таблетките.

17.4.1.2.2.10. Дата на начало на лечението в Категория IV (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 3).

17.4.1.2.2.11. Проследяване на резултатите от микроскопските и културелните изследвания (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 2). Записват се резултатите от всички микроскопски и културелни изследвания, дори ако са провеждани по-често от препоръчаните периоди.

17.4.1.2.2.12. Краен резултат от лечението (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 4). Виж Глава 3, част 3.6. с определенията на възможните изходи от лечението.

17.4.1.2.2.13. HIV статус (от Картата за лечение на Категория IV болен с туберкулоза, стр. 1). Дата/и и резултат/и от изследването за HIV, информация за лечение с CPT и ART.

17.4.1.2.2.14. Забележки.

17.4.1.3. Искане за изследване на храчка (Форма 03)

Форма 03 е същата като препоръчаната форма за програмите за DOTS; горната част е за микроскопско изследване, средната част е за културелно изследване, а долната част е за ТЛЧ. Ако се изисква ТЛЧ, трябва да се напише регистрационната група. Резултатите трябва да бъдат съобщени от лабораторията поетапно, веднага след отчитането им.

17.4.1.4. Лабораторен регистър за културелно изследване и тестване за лекарствена чувствителност (Форма 04)

Лабораториите трябва да имат отделни регистри за микроскопски и културелни изследвания на храчки; регионалните лаборатории, извършващи ТЛЧ, трябва да имат допълнителни колони в регистрите на културелни изследвания, предназначени за резултатите от ТЛЧ. Лабораторният регистър за културелно изследване и ТЛЧ трябва да съдържа информация за изследванията на проби от всички суспектни за MDR-TB, включени в регистрационната група (включително с положителни микроскопски изследвания след 3-4 месечно лечение с лекарствени продукти от първи ред) и да бъде попълван надлежно.

Лабораторният регистър трябва редовно да бъде сравняван с Регистъра на Категория IV, за да се гарантира регистрирането на всички потвърдени случаи с MDR-TB в Регистъра на Категория IV.

17.4.2. Отчетите включват:

17.4.2.1. Тримесечен отчет за откриване на MDR-TB и начало на лечение в Категория IV (Форма 05)

Този отчет се използва за оценка на броя на откритите случаи на MDR-TB (разпределение и тенденции) и броя на случаите с MDR-TB, които започват лечение. Отчетът трябва да се прави на тримесечие, в съответствие с установените правила от „Националната програма за контрол на туберкулозата“. Отчетът трябва да бъде направен от лечебната структура, предоставяща грижи за MDR-TB. Тримесечният отчет включва:

17.4.2.1.1. Броя пациенти, с дата на съобщаване на резултата, показващ MDR-TB, влизаща в съответния тримесечен период, взет от „Лабораторния регистър за културелно изследване и ТЛЧ“ (Форма 04). Друга възможност е пациентите да бъдат разделени в регистрационни групи.

17.4.2.1.2. Броя пациенти с MDR-TB, започнали лечение в Категория IV по време на тримесечния период, взет от „Регистъра на Категория IV“ (Форма 02).

Ако е приложимо, трябва да се добави и броят случаи с XDR-TB, регистрирани (след кръстосана проверка на резултатите от ТЛЧ със съобщения тип резистентност) и броят случаи с XDR-TB, започнали лечение за XDR-TB.

Тъй като може да има значително закъснение между регистрирането в Категория IV и започването на лечение в Категория IV, броят на пациентите, започнали лечение през тримесечния период, може да не съвпада с броя на пациентите, открити с DR-TB. Информацията представя приблизителното покритие с лечение. Насърчава се въвеждането на методи за изчисляване на средното забавяне между откриването на DR-TB и началото на лечението.

17.4.2.2. Междинна оценка на изхода на шестия месец от лечението на потвърдените случаи с MDR-TB (Форма 06)

Тъй като са необходими средно две години, преди да са известни крайните резултати от лечението, за „Националната програма за контрол на туберкулозата“ трябва по-осъвременена информация за изхода от лечението. Форма 06 може да се използва за съобщаване на микробиологичния статус (отрицателен, положителен или липса на информация) за пациентите, които продължават лечението на 6-ия месец; за пациентите, които вече са го прекъснали, починали или са прехвърлени, този изход може се приеме като окончателен. Микробиологичните резултати се основават на данни от микроскопското и културелното изследване по време на 5-ия и 6-ия месец от началото на лечението. Ако резултатът от културелното или микроскопското изследване при даден пациент за 5-ия или 6-ия месец е неизвестен, оценката на изхода на 6-ия месец от лечението следва да се счита също за неизвестна.

В този отчет трябва да се включат всички случаи от Регистъра на Категория IV. Формата трябва да бъде попълнена 9 месеца след приключване на лечението на кохортата. Това позволява информацията за културелното изследване на 6-ия месец от лечението да бъде включена за всички пациенти в кохортата. Пример: за пациенти с туберкулоза, които започват лечение през първото тримесечие на годината (от 1 януари до 31 март), формата трябва да е попълнена след 1 януари следващата година.

17.4.2.3. Годишен отчет за изхода от лечението на пациентите с потвърдена MDR-TB, започнали лечение в Категория IV (Форма 07)

Този отчет се прави от централното звено на програмата и показва резултата от лечението по години от провежданото до момента лечение. Всички пациенти се класифицират според предишната употреба на противотуберкулозни лекарствени продукти (липса на предшестващо лечение; предшестващо лечение само с лекарствени продукти от първи ред; и предшестващо лечение с лекарствени продукти от втори ред). Ако е приложимо, трябва да се включат резултатите за пациентите с XDR-TB. Всички данни могат да бъдат взети от лечебните карти и регистъра на Категория IV. Форма 07 се попълва за първи път 24 месеца след като последният пациент от кохортата е започнал лечение. Повечето от пациентите ще са свършили лечението до 24 месеца, което позволява първоначалната оценка на успеха от лечението. Тъй като е възможно някои пациенти да продължат лечението повече от 24 месеца, формата може да бъде попълнена отново на 36 месеца от началото му, което ще се счита за окончателен резултат.

17.5. Поведение при пациенти с неуспех от лечението в Категория II в миналото

При започване на лечение в Категория IV може да има голяма група пациенти, които все още са с положително микроскопско изследване на храчка след наблюдавано лечение в Категория II през предишни години. Възможно е да има и пациенти, които са получили няколко неуспешни лечения, считат се за неизлечими от медицинския персонал, и които са живели с активна форма на туберкулоза без или с неадекватно лечение за определен период от време. Когато „Националната програм за контрол на туберкулозата“ изготвя списъка от пациенти за лечение в Категория IV, горепосочените пациенти трябва да се включат в отделен списък. При стартирането на лечение в Категория IV в страната, такива случаи с доказано активна форма на болестта, трябва да следват процедурите за започване на лечение в Категория IV в страната, като в идеалния случай имат направен ТЛЧ за потвърждаване на MDR-TB при започване на лечението.

Броят пациенти, чакащи лечение в Категория IV, трябва да бъде изчислен с оглед планиране на лекарствените продукти и на други средства. С прогресиране на програмата за лечение в Категория IV броят на хроничните случаи ще става по-малък и вероятно ще включва само пациенти с неуспех от лечението в Категория IV.

17.6. Гарантиране на качеството на системата за регистриране и съобщаване

За да функционира добре информационната система за DR-TB, са необходими адекватно обучение и надзор. За работещия медицински персонал се изискват основни познания за информационната система на DOTS, с допълнително обучение по спецификата на формите за Категория IV.

За гарантиране на добро качество на информацията са необходими редовни посещения с цел супервизия от централното звено в структурите, използващи информационната система. При осъвременяване на информацията изключително полезни са редовните срещи с персонала от различни нива.

Отговарящият за лечението в Категория IV трябва редовно (поне веднъж седмично) да сравнява Регистъра на Категория IV с лабораторните регистри за ТЛЧ във всички лаборатории, провеждащи ТЛЧ, с цел гарантиране, че всички диагностицирани пациенти с MDR-TB са започнали лечение от Категория IV. От

изключителна важност при включването на пациентите с MDR-TB от лабораторните регистри е качеството на ТЛЧ, осъществявани в съответните лаборатории. Диагностицираните пациенти с MDR-TB от лаборатории с недоказано качество (напр. в много частни лаборатории качеството на ТЛЧ много често е неясно), не трябва да бъдат включени в „Лабораторния регистър за културелно изследване и ТЛЧ“ (Форма 04), докато техният ТЛЧ не се потвърди в квалифицирана лаборатория.

17.7. Компютъризирани системи

Записването в системата за регистриране и съобщаване може да се осъществява на ръка. Силно се препоръчва въвеждане на електронна система, тъй като тя гарантира по-доброто качество на информацията, както и анализа на данните, а в същото време премахва необходимостта от копиране и въвеждане на различните форми. Данните за пациента могат да бъдат въведени в електронен вариант на Картата за лечение на Категория IV и да се създадат електронни списъци, подобни на Регистъра на Категория IV. Разпечатаните списъци могат да бъдат сравнени с написания на ръка Регистър на Категория IV, за да се провери качеството на въведената информация в електронната система. Коригираната база данни след това може да бъде използвана за създаване на тримесечните и годишните отчети.

Дори при наличие на компютъризирана система трябва да се запази ръчното въвеждане на данните в Регистъра на Категория IV, тъй няма да е възможно да се нанесат корекции.

18. СПРАВЯНЕ С DR-TB ЧРЕЗ ГРИЖИ ЗА ПАЦИЕНТИТЕ

18.1. Цели

На всеки пациент, при който се предполага или диагностицира DR-TB, трябва да се осигурят качествени грижи, както е посочено в *“Международните стандарти за грижи при туберкулоза”* и *“Хартата на пациентите за грижи при туберкулоза”*. Този нов подход постановява определени права и отговорности за добро сътрудничество между предоставящите грижи и пациентите. Така установеното партньорство ще гарантира осигуряването на лечение при съобразяване с достойнството на пациентите и осъществяване на общата цел – контрол на DR-TB.

18.2. Общи положения

Програмното управление на MDR-TB е изключително предизвикателство и изисква значителни усилия както от медицинските специалисти, така и от пациентите, за постигане на успешен изход от лечението. Продължителността на лечението и сериозните странични ефекти на противотуберкулозните лекарствени продукти от втори ред изискват съвместни усилия, а това може да се осъществи най-добре в условия на взаимно уважение и зачитане.

Това партньорство включва осигуряване на достъп на пациента до информация за ефективни практики при лечението на MDR-TB и достъп до ефикасни лекарствени продукти.

18.3. Документи, определящи грижите за пациента

Всички медицински специалисти, включени в лечението на DR-TB, трябва да бъдат запознати с *“Международните стандарти за грижи при туберкулоза”* (*International standards for tuberculosis care*. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006; http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf) и *“Хартата на пациентите за грижи при туберкулоза”* (*The Patients’ charter for tuberculosis care*. Geneva, World Care Council, 2006; http://www.who.int/tb/publications/2006/istc_charter.pdf). *“Международните стандарти за грижи при туберкулоза”* са преведени на български език и са разпространени сред всички специалисти по пневмология и фтизиатрия със съдействието на Българско дружество по белодробни болести. Със съдействието на Програма “Подобряване на контрола на туберкулозата”, финансирана от Глобалния фонд за борба със СПИН, туберкулоза и малария, предстои превеждане и разпространение на *“Хартата на пациентите за грижи при туберкулоза”* за пациентите и всички предоставящи грижи за тях. Разбирането на грижите за пациентите е в основата на изграждане на по-добри отношения между пациента с DR-TB и медицинския екип за гарантиране на придържането му към лечението, намаляване на стигмата и постигане на по-добри крайни резултати.

18.4. Лично достойнство от първия ден

От първата консултация или преглед, пациентът трябва да бъде убеден да участва с желание в процеса на лечение. Проявата на солидарност и състрадание още при първата среща спомага за адаптиране на пациента към процеса на лечение, който е продължителен.

За да се превърне този първоначален израз на уважение в стил на програмно управление, още при първата консултация пациентите трябва да получат копие с кратката версия на *“Хартата на пациентите за грижи при туберкулоза”* на български език. Тази харта представя правата и отговорностите на пациентите и подпомага обучението им за естеството на заболяването и лечението като база за достигане на добър краен резултат. Тя е ключов елемент на Стратегията за спиране на туберкулозата на СЗО.

Социално-икономическото въздействие на заболяването върху пациентите и техните близки налага да се проведе оценка на средата и на финансовите им ресурси за подпомагане на нуждаещите се. Осигуряването на ваучери за храна и транспорт е инвестиция, която да гарантира придържане на пациента към лечението и готовност за участие в процеса. Това е една от първите стъпки за приобщаване на пациента от страна на медицинския екип, ефективно поощрение и несъмнена проява на зачитане на човешкото достойнство.

18.5. Гарантиране на равностойното положение на пациентите от страна на медицинския персонал

Програмата за контрол на DR-TB трябва да определи член на медицинския екип, който да изпълнява ролята на връзка между пациента и предоставящите грижи, и да определи пациентите, които могат да бъдат ангажирани за гарантиране на равностойно положение на другите пациенти. Необходимо е да се развие социална мрежа в рамките на клиничното поведение, за стимулиране приобщаването на пациентите и намаляване на броя на прекъснатите лечения.

Динамичните взаимоотношения между медицинските специалисти и пациентите трябва да осигурят по-широко участие и подкрепа от общността и институциите за повишаване стандарта на грижите.

Планът за развитие на човешките ресурси, тяхното обучение и мотивация е компонент от „Националната програма за контрол на туберкулозата“. Този план обхваща всички членове на персонала, ангажиран с диагностиката и лечението на MDR-TB, звената и институциите, отговарящи за изпълнението на програмата.

Медицинските специалисти са важна страна за приобщаването на пациентите и са съществен фактор за получаване на съгласие за лечение. Те трябва да бъдат подходящо обучавани на позитивно общуване и взаимодействие с пациентите и с техните семейства.

Определените пациенти – помощници в процеса на подпомагане на новооткрити пациенти с MDR-TB и техните семейства, влияят положително на процеса на контрол и лечение.

В процеса на обучение, занимания и общуване с лицата, които са на лечение, трябва да се ангажират и вече излекувани пациенти. Целта е да се намали психологическото бреме на продължителното лечение и да се повиши здравната информираност на пациентите.

18.6. Грижи чрез общуване с пациента

Висококачествените грижи, насочени към конкретния пациент, изискват промяна в манталитета и в начина на общуване от страна на мултидисциплинарния екип. Дори привидно малка промяна в начина на говорене и обясняване от страна на персонала ще помогне на болните да се справят с предизвикателството на едно дълго и трудно лечение.

Необходимо е да се използва по-често фразата „превенция“ при приобщаване на семействата и общностите, които ще участват в подкрепа на пациентите и програмата.

За пациенти с ограничена грамотност е необходимо да се използват аудио- или визуално онагледяване – информация за заболяването на касети, графични илюстрации, рисунки, диапозитиви и др.

За пациенти с добри интелектуални възможности трябва да се осигури достъпна медицинска литература, вестници, списания, медийни здравни предавания, брошури, презентации и др., с подходяща и разбираема информация за естеството на заболяването и лечението му.

Задължително е организирането на дискуссионни сесии, в които да участват обучени пациенти, които да представят на останалите пациенти възможните рискове при отказ от лечение, справяне с нежеланите странични реакции от лекарствените продукти, необходимостта от задължителна изолация, предпазване на близките от заразяване и др.

18.7. Принудително изолиране и зачитане на човешките права

Лечението на DR-TB, която представлява заплаха за общественото здраве, трябва да бъде балансирано, при спазване на човешките права и достойнството на пациента.

Изолирането на пациентите в България със заразни заболявания е нормативно уредено в Закона за здравето (в сила от 01.01.2005 г., Обн. ДВ. бр. 70 от 10 Август 2004 г.; изм. ДВ. бр. 110 от 30 Декември 2008 г.), чл. 61, ал. 1 на който гласи: *„На задължителна изолация и болнично лечение подлежат лица, болни и*

заразноносителите от холера, чума, вариола, жълта треска, вирусни хеморагични трески, дифтерия, коремни тиф, полиомиелит, бруцелоза, антракс, малария, тежък остър респираторен синдром и **туберкулоза с бацилоотделяне**.”. Пациентите с DR-TB са с бацилоотделяне, т.е. поне с положително културелно изследване, тъй като резистентността при тях е доказана с ТЛЧ на изолирания от него туберкулозен щам. Това означава, че пациентите с DR-TB подлежат на задължителна изолация и болнично лечение.

Задължителната изолация и лечението на болните със заразни заболявания се уреждат административно със заповед на ръководителя на съответното лечебно заведение по предложение на лекуващия лекар (чл. 61, ал. 3 от Закона за здравето).

Мерките по отношение на лицата, подлежащи на задължителна изолация и лечение, са определени в чл. 215 на Закона за здравето: *„Болни от заразна болест, посочена в чл. 61, който откаже задължителна изолация и лечение, се наказва с глоба от 50 до 500 лв. Лицата, отказали да се явят доброволно за изолация и лечение, се довеждат принудително със съдействието на органите на Министерството на вътрешните работи по искане на ръководителя на лечебното заведение за болнична помощ.“*.

СЗО препоръчва принудителното изолиране на лица с DR-TB да се използва само като последна възможност, когато всички други мерки са се оказали неуспешни, и само като временна мярка (*Siracusa principles on the limitation u derogation provisions in the International Covenant on civil u political rights*. New York, United Nations Economic and Social Council, 1985; <http://www.umn.edu/humanrts/instate/siracusaprinciples.html>) .

При необходимост от насилствено изолиране, и то само като временна мярка, пациентите трябва да получат висококачествени грижи с уважение на тяхното достойнство, която включва безплатен достъп до противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред, ефективна лабораторна диагностика с прилагане на ТЛЧ и обществена подкрепа. Пациентите трябва да са ясно информирани на родния им език за възможностите за решението на проблема и за техните права и отговорности, съгласно *“Хартата на пациентите за грижи при туберкулоза”*.

Страхът от насилствено изолиране, без да се зачита достойнството на пациента, създава негативно усещане сред болните и обезсърчава suspectните за туберкулоза да потърсят лекарска помощ за преглед и изследване. Ако условията на изолиране са равнозначни на наказание, ще са нужни много по-големи усилия да се спре разпространението на заболяването.

Насилствено изолиране не се препоръчва докато заболяването не е доказано и на пациента не е предоставена информация по ясен и разбираем начин, в присъствие на равнопоставен подкрепящ и/или член на семейството му.

При случай на XDR-TB, при който не е възможно продължаване на лечението, трябва да се предприемат всички необходими усилия за убеждаване на пациента и неговите близки, че ще се полагат всички необходими палиативни грижи за облекчаване на физическите и психически страдания на тежко болния в последния стадий на неговото заболяване.

Въпреки че на първо място трябва да се осъществи контрол на инфекциите, включително с налагане на изолиране, срещите с близките при прилагане на всички необходими мерки позволява на пациента и неговото семейство да се справи с достойнство със ситуацията.

18.8. Гражданско общество

Във всеки етап от лечението на DR-TB се препоръчва въвличане на гражданското общество – групи за подпомагане на пациентите; неправителствени организации; общности или религиозни организации. Тези организации могат да се ангажират с различни дейности: извършване на услуги за обществено подпомагане; съдействие при откриване на случаи с DR-TB; кампании по превенция; застъпване за предоставяне на повече финансови средства и социални услуги.

18.9. Заключение

За успешното справяне с DR-TB се изисква пациентите да упражняват своите права, да изпълняват своите отговорности и напълно да съдействат при провеждане на тяхното лечение.

Възприемането на подхода за предоставяне на комплексни грижи за пациентите е съществено за лечението на болните и намаляване на разпространението на DR-TB.

Приложение 1

Дозиране на противотуберкулозните лекарства за възрастни въз основа на телесното тегло

Таблицата по-долу показва предложените дози на противотуберкулозни лекарствени продукти за възрастни въз основа на телесното им тегло. За дозирането при деца виж *Глава 8, раздел 8.5*. Докато противотуберкулозните лекарствени продукти обикновено се групират в лекарствени продукти от първи и втори ред, лекарствените продукти в тази таблица са разделени на пет групи въз основа на ефикасността и свойствата на лекарствения продукт (или класовете лекарствени продукти).

Лечение (лекарствен продукт, съкращение) (лекарствена форма)	Телесно тегло			
	< 33 кг	33-50 кг	51-70 кг	> 70 кг (и максимална доза)

ГРУПА 1: Перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред

Изониазид (H) (100 mg)	4-6 mg/kg дневно или 8-12 mg/kg 3 пъти седмично	200-300 mg дневно или 450-600 mg 3 пъти седмично	300 mg дневно или 600 mg 3 пъти седмично	300 mg дневно или 600 mg 3 пъти седмично
Рифампицин (R) (150, 300 mg)	10-20 mg/kg дневно	450-600 mg	600 mg	600 mg
Етамбутол (E) (250 mg)	25 mg/kg дневно	800-1200 mg	1200-1600 mg	1600-2000 mg
Пиразинамид (Z) (500 mg)	30-40 mg/kg дневно	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg

ГРУПА 2: Инжекционни противотуберкулозни лекарствени продукти

Стрептомицин (S) (флакон 1 g)	15-20 mg/kg дневно	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Канамицин (Km) (флакон 1 g)	15-20 mg/kg дневно	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Амикацин (Am) (флакон 1 g)	15-20 mg/kg дневно	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Капреомицин (Cm) (флакон 1 g)	15-20 mg/kg дневно	500-750 mg	1000 mg	1000 mg

ГРУПА 3: Флуорохинолони

Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 mg)	15-20 mg/kg дневно	800 mg	800 mg	800-1000 mg
Левифлоксацин (Lfx) (250, 500 mg)	7.5-10 mg/kg дневно	750 mg	750 mg	750-1000 mg
Моксифлоксацин (Mfx) (400 mg)	7.5-10 mg/kg дневно	400 mg	400 mg	400 mg

ГРУПА 4: Бактериостатични перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред

Етионамид (Eto) (250 mg)	15-20 mg/kg дневно	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Протионамид (Pto) (250 mg)	15-20 mg/kg дневно	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Циклозерин (Cs) (250 mg)	15-20 mg/kg дневно	500 mg	750 mg	750-1000 mg
Теризидон (Trd) (300 mg)	15-20 mg/kg дневно	600 mg	600 mg	900 mg
Пара-аминосалицило- ва киселина (ПАСК) (PAS) (прахчета 4 g)	150 mg/kg дневно	8 g	8 g	8-12 g
Натриева сол на ПАСК (PAS)	Дозирането може да се различава в зависимост от лекарствената форма и указанията на производителя: да се провери дозата, която се препоръчва от производителя.			

ГРУПА 5: Противотуберкулозни лекарствени продукти с неясна ефикасност или неясна роля при лечението на MDR-TB (не се препоръчват от СЗО за рутинно прилагане при пациенти с MDR-TB). Оптималните дози за DR-TB не са установени

Клофазимин (Cfz)	Обичайната доза за възрастни е 100 mg до 300 mg дневно. Някои лекари предпочитат да започнат с 300 mg дневно и да намаляват до 100 mg дневно след 4-6 седмици.
Линезолид (Lzd)	Обичайната доза за възрастни е 600 mg два пъти дневно. Повечето намаляват дозата до 600 mg един път дневно след 4-6 седмици за намаляване на нежеланите реакции.
Амоксицилин/ Клавуланова киселина (Amx/Clv)	Дозировките за DR-TB не са определени добре. Нормалната доза за възрастни е 875/125 mg два пъти дневно или 500/125 mg три пъти дневно. Използвани са дозировки от 1000/250 mg, но прилагането им може да се ограничи от нежеланите реакции.
Теоацетазон (Thz)	Обичайната доза за възрастни е 150 mg.
Имипенем/Циластатин (Ipm/Cln)	Обичайната доза за възрастни е 500-1000 mg венозно на всеки 6 часа.
Кларитромицин (Clr)	Обичайната доза за възрастни е 500 mg два пъти дневно.
Висока доза Изониазид (Висока доза H)	16-20 mg/kg дневно.

Приложение 2

Основни форми, регистри и отчети, използвани при Категория IV

Карта за лечение на Категория IV болен с туберкулоза

Име: _____

№ на регистриране в Категория IV: _____

Дата на регистриране в Категория IV: __/__/__

№ в Областния регистър за туберкулоза: _____

Дата на регистриране в Обл. регистър: _____

Адрес: _____

Държава/Област: _____

Център за лечение: _____

Пол: М/Ж

Възраст: ____ Дата на раждане: __/__/____

Тегло в началото (кг): _____

Локализация: Белодробна / Извънбелодробна /
И дветеАко е извънбелодробна, да се уточни
локализацията: _____

Експертни срещи – дати и решения:

Дата	Решение	Следваща дата

Категория болен	Да се избере само една
Новооткрит	
Рецидив	
Лечение след прекъсване	
Лечение след неуспех на Категория I	
Лечение след неуспех на Категория II	
Прехвърлен	
Друг	

HIV информация

Проведено тестване за HIV: Да/Не/Неизвестно
Дата на тестването: Резултат:
Начало на ART: Да/Не Дата:
Начало на CPT: Да/Не Дата:

Вид на резистентността:
MDR-TB/XDR-TB/
полирезистентност
Започнато лечение:
Потвърдена или подозирана?

Епизоди на предишно противотуберкулозно лечение

№	Дата на начало (ако е неизвестна, да се напише годината)	Режим (да се изпише със съкращения на лекарствата)	Изход

Използвани ли са лекарства от втори ред?

Да
Не

Ако да, да се напишат: _____

Лекарствени съкращения

Лекарства от първи ред

H = Изониазид
R = Рифампицин
E = Етамбутол
Z = Пиразинамид
S = Стрептомицин
(T = Тиацетазон)

Лекарства от втори ред

Am = Амикацин
Km = Канамицин
Cm = Капреомицин
Cfx = Ципрофлоксацин
Ofx = Офлоксацин
Lfx = Левофлоксацин
Mfx = Моксифлоксацин
Gati = Гатифлоксацин
Pto = Протионамид
Eto = Етионамид
CS = Циклозерин
PAS = p-аминосалицилова киселина

Месец на лечение	Микроскопско изследване на хрчка		
	Дата*	Проба №	Резултат
Предшестващ**			
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			

Месец на лечение	Културелно изследване		
	Дата*	Проба №	Резултат
Предшестващ**			
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			

Забележки:

* Всички дати в двете таблици са датите на събиране на хрчка от пациента.

**Датата на събиране на хрчка, чието изследване е довело до регистриране на пациента с MDR-TB (ако е осъществено).

Метод на записване на резултатите от микроскопското изследване

Няма КУБ	0
1 – 9 КУБ на 100 зрителни полета	Оскъден растеж (и се записва броят на КУБ)
10 – 99 КУБ на 100 зрителни полета	+
1 – 10 КУБ на зрително поле	++
> 10 КУБ на зрително поле	+++

Метод на записване на резултатите от културелното изследване

Няма растеж	0
Под 10 колонии	Записва се броят на колонии
10 -100 колонии	+
Над 100 колонии	++
Неизброим или сливащ се растеж	+++

Резултати от теста за лекарствена чувствителност (ТЛЧ)

Дата на събиране на хрчката	Дата на резултата от ТЛЧ	S	H	R	E	Z	Km	Am	Cm	FQ	Pto /Eto	PAS	Cs	Друг	Друг

Метод на записване на резултатите от ТЛЧ:
 Р=резистентен
 Ч=чувствителен
 З=замърсен

Име на пациента _____

РЕЖИМ НА КАТЕГОРИЯ IV (Дата на начало на лечението и дозиране (mg), смяна на дозирането и спиране на лекарства):

[illegible]**ПРИЕМАНЕ НА ЛЕКАРСТВАТА (една линия за месец):**[illegible]

В клетките да се отбелязва:

- √ = пряко наблюдение
- N = не е наблюдавано
- Ø = не са приемани лекарства

Име на пациента:

[illegible]

В клетките да се отбелязва:

- √ = пряко наблюдение
- N = не е наблюдавано
- Ø = не са приемани лекарства

Забележки:

Изход	Да се отбележи един	Дата
Излекуван		
Завършено лечение		
Починал		
Неуспех		
Прекъснал		
Прехвърлен		

Регистър на Категория IV

Уника- лен № в Регистъ- ра на Кат. IV	Дата на въвежда- не в Регистъ- ра на Кат. IV	Име (пълно)	Пол М или Ж	Възраст Дата на раждане ДД/ММ/ ГГГГ	Адрес	№ в Областния регистър за туберкулоза Дата на регистриран е	Локали- зация на заболя- ването (Б/ИБ)	Регист- рацио- нна група*	Резултат от ТЛЧ (Записва се резултатът от ТЛЧ, заради който пациентът е бил регистриран в Кат. IV. Ако ТЛЧ се очаква,той трябва да бъде записан, когато резултатът е известен. Виж картата за лечение за пълно описание на резултатите от ТЛЧ) Р – резистентен, Ч – чувствителен, З - замърсен												Дата на взема- не на проба за ТЛЧ	Приети лекарст- ва от втори ред
									Н	Р	Е	S	Км	См	FQ	Друг	Друг	Друг	Друг			
1																						
				/		/																
2																						
				/		/																
3																						
				/		/																
4																						
				/		/																
5																						
				/		/																
6																						
				/		/																
7																						
				/		/																

- * 1. Нов
 2. Рецидив
 3. След прекъсване
 4. След неуспех от първо лечение
 5. След неуспех от повторно лечение
 6. Прехвърлен (от друго лечебно заведение за Категория IV)
 7. Друг

Резултати от микроскопското (М) и културелното изследване (К) по време на лечението (ако има повече от едно микроскопско или културелно изследване, се записва последният положителен резултат)																					
Причини за записване в Регистъра на Категория IV		Лечение на Категория IV	Начало на лечението Месец 0	Месец 1	Месец 2	Месец 3	Месец 4	Месец 5	Месец 6	Месец 7	Месец 8	Месец 9	Месец 10	Месец 11	Месец 12	Месец 13	Месец 14				
Потвърдена MDR-TB	Подозирана MDR-TB	Режим (с лекарствени съкращения) Дата на начало на лечението	М	К	М	К	М	К	М	К	М	К	М	К	М	К	М	К			
			дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг	дд/мм/гг		
		Дата	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /			
		Дата	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /			
		Дата	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /			
		Дата	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /			
		Дата	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /			
		Дата	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /			

[illegible]

Изход Излекуван Завършил лечението Неуспех Починал Прекъснал Прехвърлен	Туберкулоза / HIV дейности				Забележки
	Тестуване за HIV			ART	
Дата на отчитане на резултата (дд/мм/гггг)	Извършено тестуване (Да/Не/Неизвестно)	Дата на тестуване	Резултат	Да/Не Начална дата	Да/Не Начална дата
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					
/ /					

Метод на записване на резултатите от микроскопското изследване (за нецентрофугирани проби)

Няма КУБ	0
1 – 9 КУБ на 100 зрителни полета	Оскъден растеж (и се записва броят на КУБ)
10 – 99 КУБ на 100 зрителни полета	+
1 – 10 КУБ на зрително поле	++
> 10 КУБ на зрително поле	+++

Метод на записване на резултатите от културелното изследване

Няма растеж	0
Под 10 колонии	Записва се броят на колонииите
10 -100 колонии	+
Над 100 колонии	++
Неизброим или сливащ се растеж	+++

Лекарствени съкращения

Лекарства от първи ред

H = Изониазид
 R = Рифампицин
 E = Етамбутол
 Z = Пиразинамид
 S = Стрептомицин
 (T = Тиаоцетазон)

Лекарства от втори ред

Am = Амикацин
 Km = Канамицин
 Cm = Капреомицин
 Ofx = Офлоксацин
 Lfx = Левофлоксацин
 Mfx = Моксифлоксацин
 Pto = Протионамид
 Eto = Етионамид
 Cs = Циклозерин
 PAS = p-аминосалицилова киселина

Искане за изследване на хрчка (да се попълни от лечебното заведение)

Лечебно заведение _____ Дата _____

Име на пациента: _____

Възраст: _____ Дата на раждане: _____ Пол (да се отбележи един): М / Ж

Адрес (пълен) _____

Причина за изследване (да се избере една): диагноза{ } проследяване{ }

Искано изследване (да се отбележи това, от което има нужда): микроскопско{ } културелно{ } Тест за лекарствена чувствителност{ }

Ако се изисква ТЛЧ, да се уточни регистрационната група: _____

Подпис на искащия изследването: _____

РЕЗУЛТАТИ (да се попълни в лабораторията)**Резултати от микроскопското изследване:**

Дата на събиране	Проба	Лабораторен номер на пробата	Вид*	Резултат (да се отбележи един)				
				Отрицателен	1 - 9	+	++	+++
	1							
	2							
	3							

* вид на хрчката (с примеси на кръв, слузно-гнойна, слюнка)

Дата _____

Изследвана от (подпис) _____

Няма КУБ	0
1 – 9 КУБ на 100 зрителни полета	Оскъден растеж (и се записва броят на КУБ)
10 – 99 КУБ на 100 зрителни полета	+
1 – 10 КУБ на зрително поле	++
> 10 КУБ на зрително поле	+++

Резултати от културелното изследване:

Дата на събиране	Проба	Лабораторен номер на пробата	Резултат (да се отбележи един)					Замърсена
			Отрицателен	1 – 9 колонии	+	++	+++	
	1							
	2							

Дата _____

Изследвана от (подпис) _____

Няма растеж	0
Под 10 колонии	Записва се броят на колонии
10 -100 колонии	+
Над 100 колонии	++
Неизброим или сливащ се растеж	+++

Резултати от ТЛЧ:

Дата на събиране	Лабораторен номер на пробата	S	H	R	E	Z	Km	Am	Sm	Ofx	Друг	Друг

R = резистентен
 Ч = чувствителен
 З = замърсен

Дата _____

Изследвана от (подпис) _____

Попълнената форма (с резултати) трябва да бъде изпратена веднага в лечебното заведение

Лабораторен регистър за културелно изследване и тестване за лекарствена чувствителност (ТЛЧ)

Дата на получава не на пробата	Лабора- торен пореде номер	Вид на получена та проба	Насочващо лечебно заведение	Име на пациента	Адрес на пациента, ако е нов	Пол М / Ж	Регистрати онна група	Дата на събиране на пробата	Дата на инокулир ане на пробата

Лабораторен регистър за културелно изследване и тестване за лекарствена чувствителност

Причина за изследване		Резултат от културелното изследване***	Резултат от потвърдителния тест за <i>M. tuberculosis</i> (положителен или отрицателен)	Изпратена култура за ТЛЧ (Да или Не)	Име на съобщилия резултатите от ТЛЧ	Подпис	Дата на съобщаване на резултатите	Забележки
Диагноза*	Проследяване**							

* Новооткрити пациенти или пациенти, започващи режим на повторно лечение.

** Пациент на лечение за туберкулоза, да се отбележат месеците от лечението, на които се провежда изследване с цел проследяване на лечението.

*** Резултат от културелното изследване, отбелязан по следния начин:

Няма растеж	0
Под 10 колонии	Записва се броят на колонии
10 -100 колонии	+
Над 100 колонии	++
Неизброим или сливащ се растеж	+++

Лабораторен регистър за културелно изследване и тестване за лекарствена чувствителност

R	H	E	S	Km	Cm	Fq	Друг	Друг	Друг	Резултати от ТЛЧ	Име на съобщилия резултатите от ТЛЧ	Подпис	Забележки

Резултатите от ТЛЧ се съобщават като: Ч = чувствителен, Р = резистентен, З = замърсен.

Тримесечен отчет за откриване на MDR-TB и начало на лечение в Категория IV

Име на областта _____ Открити пациенти през _____ тримесечие на година _____	Име на областния координатор _____ Date _____
---	--

1. Брой открити пациенти с MDR-TB/XDR-TB в лабораторията (според датата на резултата за MDR-TB/XDR-TB в лабораторния регистър) през тримесечието:

MDR-TB

XDR-TB

2. Брой пациенти с MDR-TB, започнали лечение в Категория IV през тримесечието

	Новооткрити	На предшестващо лечение с лекарства от първи ред	На предшестващо лечение с лекарства от втори ред
Потвърдени случаи			
Подозрителни случаи			

1^{во} тримесечие: 1^{ви} Януари - 31 Март
 2^{ро} тримесечие: 1^{ви} Април - 30 Юни
 3^{то} тримесечие: 1^{ви} Юли - 30 Септември
 4^{то} тримесечие: 1^{ви} Октомври - 31 Декември

Подпис:

**Междинна оценка на изхода на шестия месец от лечението на потвърдените случаи с MDR-TB
(да се попълни 9 месеца след началото на лечението)**

Име на заведението: _____

Дата на попълване: _____

Тримесечие, през което е започнало лечението: _____

Дата на отчета: _____

Брой започнали лечение	Бактериологични резултати след 6 месеца лечение			Не продължават лечението		
	Отрицателни (микроскопски и културелно отрицателни)	Положителни (микроскопски и/или културелно положителни)	Неизвестни	Починали	Прекъснали	Прехвърлени

**Годишен отчет за изхода от лечението на пациентите с потвърдена MDR-TB,
започнали лечение в Категория IV**
(да се попълни след изтичане на 24 и 36 месеца след крайната дата на годината на лечение)

Година на начало на лечението: _____

Група пациенти	Излеку- вани	Завършено лечение	Неуспех	Прекъс- нали	Почи- нали	Прехвър- лени	Продъл- жават лечението	Общо
Новооткрити								
На предшестващо лечение само с лекарства от първи ред								
На предшестващо лечение с лекарства от първи и втори ред								
Общо								

Съотношение на потвърдените случаи с MDR-TB, започнали лечение за MDR-TB към регистрираните през тримесечието като случаи с MDR-TB и причина за все още незапочнато лечение за MDR-TB

Дата на попълване:

[illegible]

Междинен резултат от лечението на MDR-TB по тримесечия от началото на лечението на случаите с потвърдена MDR-TB

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Тримесечие на начало на лечението на MDR-TB	Колко месеца след началото на лечението се прави преценка	Брой пациенти, започнали лечение за MDR-TB	Микробиологични резултати към времето на преценка			Причина за преустановяване приема на лекарства		
			Отрицателен резултат (микроскопски и културелно отрицателен)	Положителен резултат (микроскопски и/или културелно положителен)	Неизвестен резултат	Починал	Прекъснал лечението	Прехвърлен в друга отчетна единица