

Министерство здравоохранения

От: Главный фтизиатр МЗ РФ <glav_ftiziatr@mail.ru>
Отправлено: 19 марта 2016 г. 13:21
Кому: Гарафитдин Атласович Зайнутдинов; Геннадий Николаевич Гридасов; Гербекова Ирина Джашауовна; Горохов Александр Васильевич; Данилов Алексей Николаевич; Долгова Ирина Викторовна; Евгений Витальевич Подлесный; Залогин Иван Александрович; Канцалиев Анатолий Леонович; Карцевский Александр Валентинович; Князев Александр Викторович; Колинько Александр Андреевич; Министерство здравоохранения; Кузнецов Владимир Вячеславович; Лазуткин Михаил Николаевич; Лапочкина Марина Вячеславовна; Лариса Ивановна Кокорина; Леонид Васильевич Шапльгин; Летникова Людмила Ивановна; Лобжанидзе Арчил Алексеевич; Магомед Русланович Марзиев; Мажаров Виктор Николаевич; Мамаев Ильяс Ахмедович; Марем Якубовна Арапханова; Меньшикова Лариса Ивановна; Михаил Юрьевич Морозов
Тема: Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией
Вложения: Согласование.pdf; Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза 14 марта 2016.pdf

Уважаемые коллеги!

Информируем, что рабочими группами при главном внештатном специалисте фтизиатре Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессоре, И.А. Васильевой, главном внештатном специалисте по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Е.Е. Воронине, руководителе Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, академик РАН, д.м.н., профессоре В.В. Покровском разработана инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией.

С инструкцией можно ознакомиться на сайте Российского общества фтизиатров <http://roftb.ru/>

Приложение на 9 л.


По поручению И.А. Васильевой,

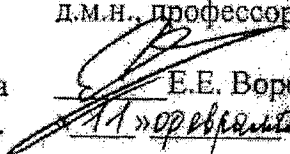
Секретарь-референт главного фтизиатра
Минздрава России
Соловьева Ольга Геннадьевна,
тел. 8-499-748-30-26


«Согласовано»
Главный внештатный
специалист фтизиатр
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., профессор

«Согласовано»
Главный внештатный
специалист по
диагностике и лечению
ВИЧ-инфекции
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., профессор

«Согласовано»
Руководитель
Федерального научно-
методического Центра
по профилактике
и борьбе со СПИДом,
академик РАН,
д.м.н., профессор


И.А. Васильева
«17» апреля 2016 г.


Е.Е. Воронин
«17» апреля 2016 г.


В.В. Покровский
«17» апреля 2016 г.

Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией

Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией предназначена для врачей Центров по профилактике и борьбе со СПИД, врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов, организаторов здравоохранения, участвующих в системе оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией.

В Российской Федерации отмечается рост числа больных сочетанной туберкулез/ВИЧ инфекцией. Среди всех больных туберкулезом, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях РФ, в 2014 г их число составило 12,7%. Ежегодный рост регистрации новых случаев сочетанной инфекции (ТБ/ВИЧ) связан с высокой распространенностью обеих инфекций в популяции и высокой частотой активации латентного туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Для предотвращения развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекции помимо мероприятий направленных на предотвращение инфицирования их микобактериями туберкулеза и своевременно начатой антиретровирусной терапии применяется и — назначение противотуберкулезных противотуберкулезных препаратов - химиопрофилактика туберкулеза (ХП)

Целью ХП туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов является снижение риска развития туберкулеза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ).

Термин «латентная туберкулезная инфекция» употребляется в отношении пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза при отсутствии признаков активности туберкулезного процесса по клиническим, лабораторным и рентгенологическим данным.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2014) взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, при неизвестном или положительном результате туберкулиновой кожной пробы (ТКП), и при малой вероятности наличия активного ТБ, независимо от уровня иммуносупрессии следует назначить профилактическое

«Согласовано»
Главный внештатный
специалист фтизиатр
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., профессор

И.А. Васильева
« ____ » _____ 2016 г.

«Согласовано»
Главный внештатный
специалист по диагностике
и лечению ВИЧ-инфекции
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., профессор

Е.Е. Воронин
« ____ » _____ 2016 г.

«Согласовано»
Руководитель
Федерального научно-
методического Центра по
профилактике
и борьбе со СПИДом,
академик РАН,
д.м.н., профессор

В.В. Покровский
« ____ » _____ 2016 г.

Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией

Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией предназначена для врачей Центров по профилактике и борьбе со СПИД, врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов, организаторов здравоохранения, участвующих в системе оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией.

В Российской Федерации отмечается рост числа больных сочетанной туберкулез/ВИЧ инфекцией. Среди всех больных туберкулезом, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях РФ, в 2014 г их число составило 12,7%. Ежегодный рост регистрации новых случаев сочетанной инфекции (ТБ/ВИЧ) связан с высокой распространенностью обеих инфекций в популяции и высокой частотой активации латентного туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Для предотвращения развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекции помимо мероприятий направленных на предотвращение инфицирования их микобактериями туберкулеза и своевременно начатой антиретровирусной терапии применяется и – назначение противотуберкулезных противотуберкулезных препаратов - химиопрофилактика туберкулеза (ХП)

Целью ХП туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов является снижение риска развития туберкулеза в результате заражения (первичного или повторного) и/или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ).

Термин «латентная туберкулезная инфекция» употребляется в отношении пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза при отсутствии признаков активности туберкулезного процесса по клиническим, лабораторным и рентгенологическим данным.

Согласно рекомендациям ВОЗ(2014) взрослым и подросткам, живущим с ВИЧ, при неизвестном или положительном результате туберкулиновой кожной пробы (ТКП), и при малой вероятности наличия активного ТБ, независимо от уровня иммуносупрессии следует назначить профилактическое лечение изониазидом в течение не менее 6 месяцев.

Профилактическое лечение также нужно назначать тем, кто получает АРТ, кто ранее лечился от ТБ и беременным женщинам (настоятельная рекомендация, высокое качество научных данных).

Эффективность противотуберкулезной химиопрофилактики у больных ВИЧ-инфекцией с латентной туберкулезной инфекцией доказана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Обзор исследований по проблеме (AkoloС, et al., 2010 г.) показал, что по сравнению с плацебо лечение латентной туберкулезной инфекции (то есть прием каких-либо противотуберкулезных препаратов) снижает риск развития активного туберкулеза на 32% у людей, живущих с ВИЧ в целом, и на 62% у лиц с положительной туберкулиновой кожной пробой. В настоящее время доказано, что проведение ХП изониазидом не увеличивает уровень устойчивости к препарату среди лиц, ранее проходивших профилактическое лечение (BalcellsM., et al, 2006).

Лучшие результаты по снижению риска развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных демонстрируют исследования по одновременному применению АРТ и превентивного лечения противотуберкулезными препаратами (RangakaM.etal),

Организация химиопрофилактики туберкулеза

При постановке на диспансерный учет в территориальный Центр по профилактике и борьбе со СПИДом врач-инфекционист определяет принадлежность пациента к группе риска по туберкулезу (в обязательном порядке выясняет наличие контактов с больными туберкулезом и проводит активный опрос о наличии клинических симптомов, характерных для туберкулеза: лихорадки, кашля, снижения массы тела, ночной потливости). Эти вопросы врач-инфекционист, врач-фтизиатр, а также врач любой другой специальности в обязательном порядке должны задать не только на первичном приеме, но и далее при каждой консультации.

Кроме того, при постановке на диспансерный учет и далее регулярно с частотой установленной Национальными протоколами (рекомендациями) по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией всем пациентам должно быть проведено цифровое флюорографическое или рентгенологическое обследование органов грудной клетки

При выявлении контакта с больным туберкулезом, клинических симптомов или изменений на рентгенограмме, подозрительных на туберкулез, проводится консультация врача-фтизиатра и обследование, направленное на исключение активного туберкулеза (приказ МЗ РФ №951 от 29 декабря 2014 г.).

Консультирование больного врачом-фтизиатром проводится в кабинете скринингового обследования на туберкулез в поликлинике по месту жительства или Центре СПИД.

При отсутствии признаков активного туберкулеза (клинических и рентгенологических) врач-инфекционист или врач-фтизиатр в территориальном Центре по профилактике и борьбе со СПИДом определяет

показания для проведения ХП. Не следует направлять пациентов для проведения ХП в противотуберкулезные учреждения (если в них нет возможности полностью разделить потоки пациентов с ВИЧ-инфекцией и пациентов с туберкулезом) ввиду высокого риска заражения, в т.ч. повторного, с развитием заболевания.

Назначение режима химиопрофилактики проводится врачом-инфекционистом или врачом-фтизиатром по решению Врачебной комиссии после получения письменного информированного согласия пациента.

Показания для проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией:

1. снижение количества CD4+-лимфоцитов до 350 клеток/мкл и менее;
2. положительные внутрикожные пробы с туберкулином, аллергеном туберкулезным рекомбинантным или лабораторные тесты IGRA вне зависимости от выраженности иммунодефицита;
3. принадлежность к группам высокого риска развития туберкулеза вне зависимости от количества CD4+лимфоцитов и реакции на иммунологические тесты.

К группам больных ВИЧ-инфекцией, имеющих высокий риск развития туберкулеза относятся:

- лица, ранее перенесшие туберкулез (до инфицирования ВИЧ), в том числе спонтанно излеченный;
- лица из контакта с источниками туберкулезной инфекции, в т.ч. лица из очагов смерти от туберкулеза;
- лица, вернувшиеся из учреждений ФСИН в течение 3 лет после освобождения (если они не получали ХП ранее);
- лица, находящиеся под следствием и отбывающие наказание в учреждениях ФСИН.

Больному, уже состоящему на учете в Центре СПИД, но не получавшему ХП ранее, ее назначают при наличии показаний.

Для повышения приверженности пациентов к ХП врачу-инфекционисту или врачу-фтизиатру необходимо провести грамотное консультирование о важности профилактического лечения, длительности его проведения и характеру нежелательных явлений, которые могут появиться в ходе лечения.

В процессе консультирования больному следует разъяснить, как протекает заболевание, обосновать необходимость лечения и подчеркнуть, насколько важно довести курс лечения до конца. Кроме того, пациенту следует объяснить, что ему необходимо обратиться в медицинское учреждение при появлении следующих симптомов: отсутствие аппетита, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в области живота, постоянная усталость или слабость, моча темного цвета, светлый стул или желтуха. Если при возникновении таких симптомов обратиться в медицинское учреждение не удастся, то прием препарата следует немедленно прекратить

Пациенту выдают препараты для профилактического лечения в соответствии с графиком визитов для получения АРВТ. Необходимо наличие обратной связи с пациентом (в течение первого месяца химиопрофилактики не реже 1 раза в 10-14 дней, далее – не реже 1 раза в месяц) для своевременной оценки развития нежелательных явлений, связанных с принимаемыми препаратами, и приверженности терапии.

Противопоказанием к проведению химиопрофилактики туберкулеза является наличие признаков активного туберкулеза.

Химиопрофилактику туберкулеза следует проводить с осторожностью при:

1. хронических заболеваниях печени в стадии декомпенсированного цирроза (класс В и С по шкале Чайлд-Пью);
2. хронической болезни почек 4-5 стадии (для схем с рифампицином);
3. заболеваниях ЦНС с эпилептическим синдромом

При хронических заболеваниях печени в стадии декомпенсированного цирроза (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) вопрос назначения химиопрофилактики и схемы терапии решает консилиум врачей в составе : фтизиатр, гепатолог, инфекционист.

При почечной недостаточности 4-5 стадии противопоказаны рифампицин, рифабутин и рифапентин.

При заболеваниях ЦНС с эпилептическим синдромом противопоказан изониазид.

Режимы химиопрофилактики туберкулеза

Больному ВИЧ-инфекцией может быть назначен один из режимов химиопрофилактики туберкулеза, сопоставимых по эффективности и безопасности:

1. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) – 6 месяцев,
2. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифампицин (10 мг/кг) или рифабутин (5 мг/кг) - 3-4 месяца;
3. изониазид 900 мг и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + рифапентин 900 мг (для пациента с массой тела более 50 кг) один раз в неделю в течение трех месяцев. Рекомендуемые дозы лекарственных средств для третьего режима ХП: изониазид: 15 мг/кг; рифапентин (по массе тела): 10,0–14,0 кг = 300 мг; 14,1–25,0 кг = 450 мг; 25,1–32,0 кг = 600 мг; 32,1–49,9 кг = 750 мг; ≥ 50,0 кг = 900 мг. Пациент делает 12 визитов к врачу (один раз в неделю). Режим ХП, включающий изониазид и рифапентин, должен проводиться под непосредственным наблюдением медицинского персонала (контролируемая ХП). Препарат рифапентин в составе схемы ХП туберкулеза можно

использовать только у больных ВИЧ-инфекцией, не получающих АРВТ, поскольку назначение рифапентина противопоказано при терапии ингибиторами протеазы ВИЧ и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

Для пациентов, инфицированных ВИЧ, контактировавших с больными туберкулезом с известной (задокументированной) устойчивостью МБТ как минимум к изониазиду, рифампицину (МЛУ) возможно назначение индивидуального профилактического лечения противотуберкулезными препаратами резервного ряда сроком не менее 3-х месяцев. ХП препаратами резерва должна назначаться фтизиатром, наблюдающего пациента по контакту, по согласованию с региональным координатором по проблемам сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза и проводиться под непосредственным наблюдением.

При противопоказаниях к назначению рифампицина, рифабутина, рифапентина альтернативными схемами лечения являются :

1. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + пиразинамид (25 мг/кг) - 3-4 месяца.
2. изониазид (5 мг/кг) и витамин В6 (15-25 мг/сутки) + этамбутол (15 мг/кг) - 3-4 месяца

Приоритетным является назначение комбинированных противотуберкулезных препаратов

Длительность ХП должна быть увеличена, если больной ВИЧ-инфекцией продолжает находиться в очаге туберкулёзной инфекции на период существования очага или находится в местах лишения свободы, где проведение химиопрофилактики изониазидом предпочтительно проводить в течение 36 месяцев (в связи с высоким уровнем заболеваемости и возможным риском контакта с больным туберкулезом).

При проведении ХП туберкулеза необходимо контролировать функциональное состояние печени (уровень аминотрансфераз, общего билирубина) через 1 месяц после начала ХП и далее 1 раз в 3 месяца при монотерапии изониазидом, и 1 раз в месяц при комбинированной схеме профилактического лечения. При исходно повышенном уровне аминотрансфераз первое исследование биохимического анализа крови следует провести через 2 недели после начала химиопрофилактики и в дальнейшем ежемесячно.

Основным критерием эффективности ХП является отсутствие случаев развития активного туберкулёза у лиц, получивших ХП, в течение 2-х последующих лет.

Если через 1 год после проведения профилактического курса количество CD4+лимфоцитов у пациента не превышает 350 клеток в мкл следует ежегодно повторять ХП независимо от проведения антиретровирусной терапии вплоть до повышения CD4 выше уровня 350 в мкл.

Алгоритм назначения ХП туберкулеза представлен в Приложении 1.

Химиопрофилактика туберкулеза и антиретровирусная терапия

При показаниях к назначению АРВТ и ХП у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл с целью профилактики развития синдрома восстановления иммунной системы первоначально назначается химиопрофилактика туберкулеза, а через 5-7 дней присоединяется антиретровирусная терапия.

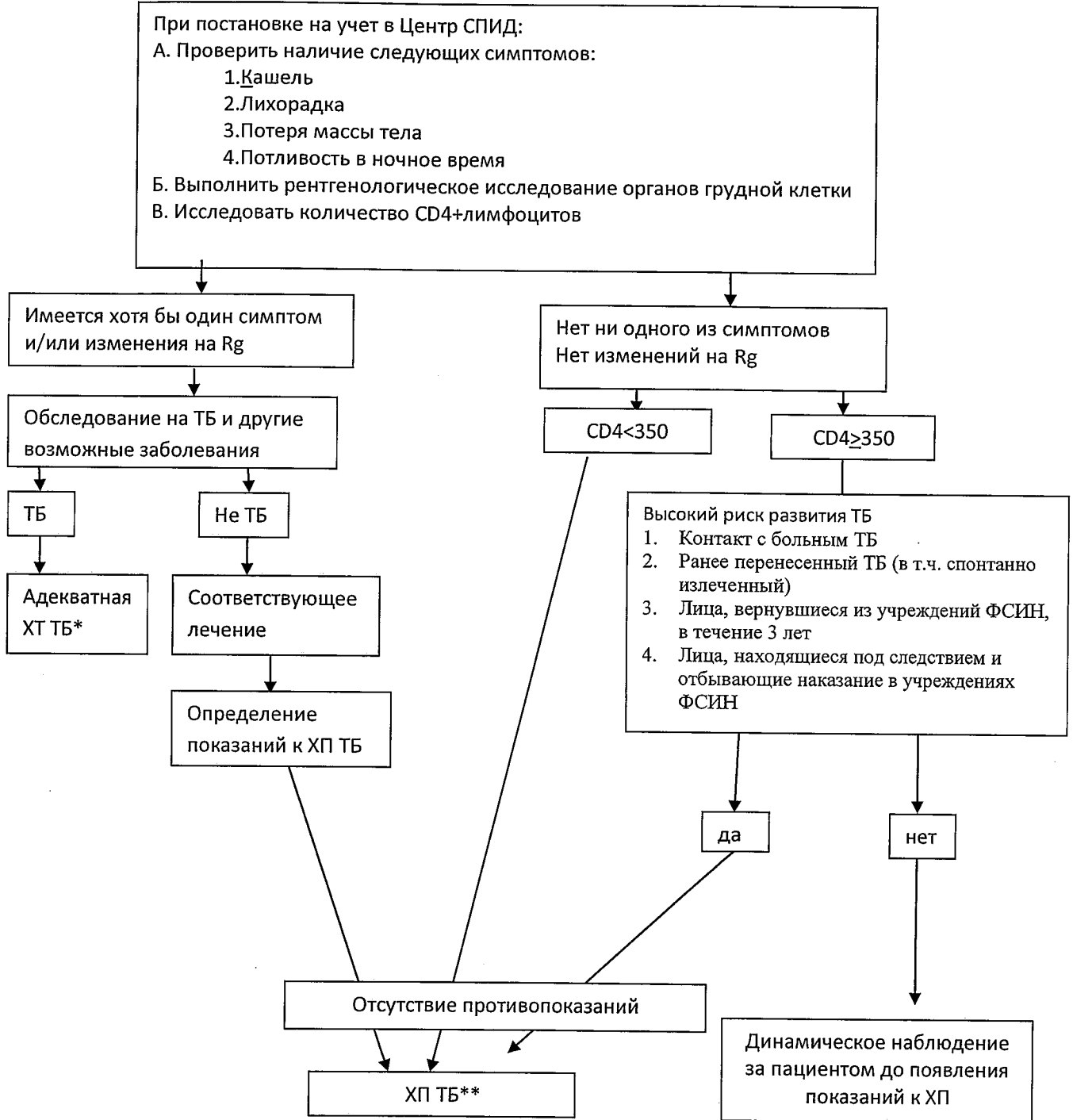
При показаниях к назначению АРВТ и ХП у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл с целью профилактики развития синдрома восстановления иммунной системы первоначально назначается химиопрофилактика туберкулеза, а через 5-7 дней присоединяется антиретровирусная терапия.

При назначении препаратов из группы рифампицинов вместе с АРВТ необходимо обращать внимание на их взаимодействие с антиретровирусными препаратами. Схема лекарственных взаимодействий представлена в Приложении 2.

Ответственность за организацию ХП ТБ пациентам с ВИЧ-инфекцией возлагается на регионального координатора по проблемам сочетанной туберкулез/ВИЧ инфекции.

Министерствам и департаментам здравоохранения субъектов РФ рекомендуется издать внутренние нормативные документы по организации и проведению ХП туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией с указанием ответственных лиц, в составе представителей головных противотуберкулезных учреждений регионов и Центров по профилактике и борьбе со СПИД.

Приложение 1. Алгоритм назначения химиопрофилактики туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ



*ХТ ТБ – химиотерапия туберкулеза
**ХП ТБ – химиопрофилактика туберкулеза

Приложение 2. Взаимодействие рифампицина, рифабутина и антиретровирусных препаратов.

Антиретровирусный препарат	Коррекция режима дозирования	
	Рифампицин	Рифабутин
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Невирапин (NVP)	R – не используется	NVP – 200 мг 2 раза в сутки; Rb – 300 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Этравирин (ETR)	R – не используется	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза Rb – 300 мг/сут. Если ETR применяется вместе с LPV/r, то доза Rb – 150 мг/сут. или 3 раза в неделю.
Эфавиренз (EFV)	R – в стандартной дозе; EFV – 800 в сутки при массе тела 60 кг и более	EFV - в стандартной дозе; Rb – 450 мг/сут. или 600 мг 3 раза в неделю.
Рилпивирин (RPV)	R – не используется	Rb – не используется
Ингибиторы протеазы (ИП)		
Атазанавир (ATV)	R – не используется	ATV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг 1 раз в день.
Индинавир (IDV)	R – не используется	IDV – 1000 мг каждые 8 часов; Rb – 150 мг/сут. 1 раз в день
Лопинавир/Ритонавир (LPV/r)	R – не используется	LPV/r – в стандартной дозе; Rb – 150 мг 1 раз в день.
Нелфинавир (NFV)	R – не используется	NFV - 1000 мг 3 раза в сутки; Rb – 150 мг/сут. 1 раз в день
Саквинавир (Инвираса, SQV)	R – не используется	Не рекомендуется без усиления ритонавириом
Фосампренавир (FPV)	R – не используется	FPV - в стандартной дозе; Rb – 150 мг/сут. 1 раз в день.
Схемы ингибиторов протеазы с усилением ритонавиром	R – не используется	ИП в стандартной дозе; Rb – 150 мг 1 раз в день.
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир (RAL)	R – в стандартной дозе; RAL- 800 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов
Долутегравир (DTG)	R – в стандартной дозе; DTG - 50 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов
Ингибиторы присоединения/слияния		
Маравирок (MVC)	R – в стандартной дозе; MVC – 600 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов В сочетании с ингибитором СУР3А4 (например, ИП/r): MVC – 150 мг 2 раза в сутки
Энфувиртид (ENF)	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов