

«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 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 (AkoloC, 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 заболеваний 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, рифампентина 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.

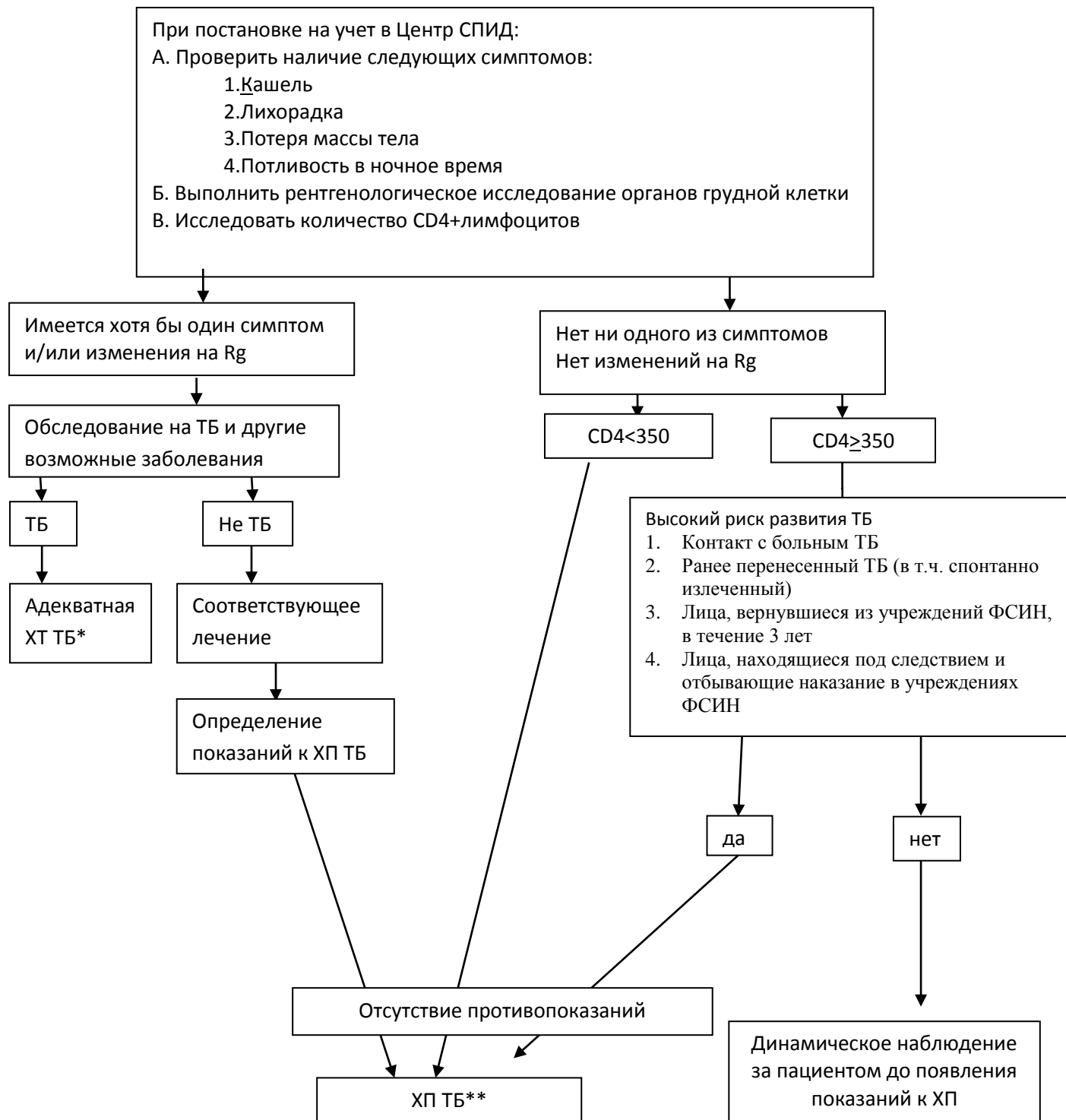
При показаниях к назначению АРВТ и ХП у больных ВИЧ-инфекцией при количестве CD4+лимфоцитов менее 100 клеток/мкл с целью профилактики развития синдрома восстановления иммунной системы первоначально назначается химиопрофилактика туберкулеза, а через 5-7 дней присоединяется антиретровирусная терапия.

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 (Инвираза, 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