

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ МОЗ України
від 28.05.2008 № 276

**КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ
НА ПОЄДНАНІ ЗАХВОРЮВАННЯ –
ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ**

Код МКХ-10: A15-A16/B20.0: “Поєднані захворювання - туберкульоз та ВІЛ-інфекція”

Дата наступного оновлення протоколу: 28.05.10 р.

Розробники:

Черенько С.О. — завідувачка відділення фтизіатрії Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, доктор медичних наук

Литвиненко Н.А. — директор ДО “Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом МОЗ України”, старший науковий співробітник відділення фтизіатрії Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, кандидат медичних наук

Тарасенко О.Р. – заступник директора ДО “Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом МОЗ України”, старший науковий співробітник відділення фтизіатрії Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, кандидат медичних наук

Антоняк С.М. — завідувачка відділенням ВІЛ-інфекції ДУ “Інститут епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”

Курпіта В.І. – медичний спеціаліст з ВІЛ/СНІД Бюро ВООЗ в Україні, кандидат медичних наук

Александріна Т.А. – лікар-фтизіатр, кандидат медичних наук

Панасенко Л.М. – завідувачка відділом епідмоніторингу Сумського обласного центру профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу

Павленко О.М. – заступник начальника управління-начальник відділу медичних і соціальних проблем Комітету з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам

Рецензенти:

Фещенко Ю.І. — директор Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського, академік АМН України, доктор мед. наук, професор, Адреса Інституту: 03680, Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. (044) 275 02 04

Щербінська А.М. — директор Українського центру профілактики та боротьби зі СНІДом, доктор мед. наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України Адреса Центру: 03680, Київ, вул. М. Амосова, 10, тел. (044) 275 46 17

Крушинська З. Г. – заступник директора Департаменту організації медичної допомоги – начальник відділу первинної та вторинної медичної допомоги Міністерства охорони здоров’я України Адреса: 01021, Київ, вул. М. Грушевського, 7, тел. (044) 253 80 51

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень _____	2
1. Загальні положення _____	4
2. Епідеміологічні особливості туберкульозу та ВІЛ-інфекції _____	5
2.1. Туберкульоз _____	5
2.2. ВІЛ-інфекція _____	7
2.3. Взаємний вплив ВІЛ-інфекції та туберкульозу _____	8
2.3.1. Вплив ВІЛ-інфекції на розвиток захворювання на туберкульоз _____	8

2.3.2. Вплив туберкульозу на перебіг ВІЛ-інфекції	11
3. Ознаки та критерії діагностики захворювання	11
3.1. Оцінка ризику та діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих	9
3.1.1. Алгоритм оцінки ризику туберкульозу у ВІЛ-інфікованих	14
3.2. Діагностика ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз	14
4. Лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ	13
4.1. Загальні підходи до лікування ко-інфекції ТБ/ВІЛ	14
4.2. Супровід пацієнтів, хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ	15
4.3. Лікування хворих на туберкульоз	15
4.3.1. Побічні реакції на протитуберкульозні препарати та їх ведення	18
4.3.2. Ведення хворих, які перервали лікування	18
4.4. Лікування хворих на ВІЛ-інфекцію	19
4.4.1. Рекомендації щодо початку антиретровірусної терапії	19
4.4.2. Призначення ВААРТ	20
4.4.3. Нефективність лікування	21
4.4.4. Медикаментозні взаємодії АРВ та АМБ препаратів	22
4.4.5. Первинна профілактика котримоксазолом	23
4.5. Тактика ведення пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ в особливих випадках	23
4.5.1. Ниркова недостатність	23
4.5.2. Ураження печінки	24
4.5.3. Жінки репродуктивного віку	24
4.5.4. Вагітні жінки	25
4.5.5. Споживачі ін'єкційних наркотиків	25
4.5.6. Пацієнти на цукровий діабет	26
5. Моніторинг пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ	26
5.1. Контроль протитуберкульозної терапії	26
5.2. Контроль АРТ	26
5.3. Дотримання режиму лікування	28
6. Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування	31
7. Тривалість лікування	31
8. Критерії якості лікування	31
9. Можливі побічні дії і ускладнення	32
10. Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги	32
11. Вимоги до дієтичних призначень і обмежень	32
12. Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації	32
13. Організація медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію	32
14. Рівні надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання - туберкульоз та ВІЛ-інфекцію	32
15. Нормативні посилання	35
16. Додатки	36

Перелік умовних скорочень

АМБТ – антимікобактеріальна терапія	ТБ – туберкульоз
АМБП – антимікобактеріальні препарати	ТЕ – токсоплазмозний енцефаліт
АМБ – антимікобактеріальні	ХТ – хіміотерапія

АРВ – антиретровірусні	ФБС – фібробронхоскопія
АРТ – антиретровірусна терапія	ЦМВ – цитомегаловірус
ВААРТ – високо активна антиретровірусна терапія	АВС – абакавір
ВІЛ — вірус імунодефіциту людини	AZT – зидовудин
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я	CD – cluster of differentiation (кластер диференціювання) – це молекули, які є на поверхні клітин, котрі можуть бути ідентифікованими за допомогою моноклональних антитіл
ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз	CD4 – глікопротеїн, який є на поверхні Т-лімфоцитів хелперів
ВДТБЛ – вперше діагностований туберкульоз легень	ddI – диданозин
ДОТ – контрольоване лікування під безпосереднім наглядом	d4T – ставудин
ДКТ – добровільне консультування та тестування	Е – етамбутол;
ІІ – інгібітори протеаз	EFV – іфавіренц
КСБ – кислотостійкі бактерії	IDV – індинавір
КТ – комп'ютерна томографія	Н – ізоніазид
ЛЖВ – люди, що живуть з ВІЛ/СНІДом	LPV/r – лопановір/ритановір
МБТ – мікобактерії туберкульозу	NVP – невірапін
міс – місяць	NEV – нелфінавір
МРТ – магнітно-резонансна томографія	R – рифампіцин
НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	RTV – ритонавір
ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	SQV – саквінавір
ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція	TDF – тенофовір
ПП – пневмоцистна пневмонія	ЗТС – ламівудин
СІН – споживачі ін'єкційних наркотиків	Z – піразинамід
СНІД – синдром набутого імунодефіциту	

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію (далі Протокол) призначений для лікарів-фтизітрів, лікарів-інфекціоністів, лікарів загальної практики - сімейної медицини, медичних сестер, викладачів та студентів медичних ВУЗів.

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію створений з метою забезпечення хворих якісною медичною допомогою, а відтак продовження тривалості та покращення якості життя зазначеного контингенту громадян України.

Поєднання туберкульозу та ВІЛ-інфекції визначається як “ко-інфекція ТБ/ВІЛ”.

Протокол передбачає вирішення наступних задач:

- встановлення єдиних вимог до профілактичних, діагностичних, лікувальних заходів для хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ;
- уніфікація і оптимізація медичної допомоги хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ;
- забезпечення оптимальних обсягів, доступності і якості медичної допомоги, яка надається хворому в медичному закладі в межах державних гарантій забезпечення громадян медичною допомогою.

Вимоги даного Протоколу можуть бути застосованими для дорослих, які хворіють на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Ко-інфекція ТБ/ВІЛ у дітей у даному Протоколі не розглядається.

В даному Протоколі використовується шкала переконливості доказів даних (додаток 1).

Доказовість А, В.

1. Загальні положення

Останнім часом поєднання ВІЛ-інфекції і туберкульозу все частіше зустрічається в країнах Східної Європи та Азії. За даними ЮНЕЙДС, 2007 р. туберкульоз є основною причиною смерті у ВІЛ-інфікованих, а майже третина із 40 млн. ВІЛ-інфікованих, водночас інфіковані мікобактерією туберкульозу. Крім того, дедалі більш побоювань виникає у зв'язку з тим, що ВІЛ-інфекція буде сприяти поширенню мультирезистентного туберкульозу, оскільки в Східній Європі такий туберкульоз зустрічається в 10 разів частіше, ніж в Африці.

На сучасному етапі Україна віднесена до групи країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз та концентрованою епідемію ВІЛ/СНІДу. Однак, при досить високому загальному рівні захворюваності на туберкульоз у 2007 році (79,8 на 100 тис. населення) і значній поширеності ВІЛ-інфекції (176,2 на 100 тис. населення) в Україні реєструється відносно низький рівень ко-інфекції ТБ/ВІЛ — 5,0 на 100 тис. населення. Це свідчить про значне недовиявлення поєданого захворювання, а відтак, невчасно проведений комплекс медичних та протиепідемічних заходів, спрямованих на утримання епідемічної ситуації під контролем.

Поглиблення проблеми поєднання двох соціально небезпечних захворювань, як туберкульоз та ВІЛ-інфекція, на сучасному етапі визначило боротьбу з ними як

важливий компонент контролю за станом епідемій у світі та країні, суттєву складову комплексної медичної допомоги хворим, їх догляду та підтримки.

Вагомість вказаного підкреслено в Цілях розвитку тисячоліття, які Україна на міжнародному рівні зобов'язалась досягти шляхом виконання завдань Декларації про відданість справі боротьби з ВІЛ/СНІДом, та висвітлено у двох державних цільових програмах, метою яких є стабілізація та позитивні зрушення в епідемічній ситуації з ВІЛ-інфекції та туберкульозу.

Незважаючи на те, що принципи контролю над туберкульозом у ВІЛ-інфікованих лишаються такими ж як і у ВІЛ-негативних пацієнтів, ВООЗ прогнозує, що в країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції кількість випадків туберкульозу буде збільшуватись, оскільки існують фактори, які впливають на зростання рівня поєднаного інфікування населення на туберкульоз та ВІЛ. До таких факторів віднесені:

- гіпердіагностика туберкульозу легень з негативним мазком (через діагностичні труднощі);
- гіподіагностика туберкульозу з позитивним мазком через завантаженість лабораторій;
- недосконале контрольоване лікування;
- низька питома вага виліковування;
- висока питома вага смертності під час лікування;
- висока питома вага перерваного лікування через побічні ефекти протитуберкульозних препаратів;
- висока частота рецидивів туберкульозу;
- високий ризик передачі резистентних форм туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих в умовах протитуберкульозних закладів.

Вплинути на зазначені фактори та виконати поставлені завдання можна лише за умови існування встановленого в країні порядку надання медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію, туберкульоз та тим, що мають поєднані захворювання. Метою розробки такого порядку або єдиної стандартизованої системи надання допомоги хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ є створення Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію.

Затверджений Протокол не передбачає створення нової спеціалізованої або незалежної програми, він встановлює порядок взаємодії між фахівцями протитуберкульозної служби, центрів профілактики і боротьби зі СНІДом та загальнолікарняної мережі в організації виявлення, профілактики та надання медичної допомоги хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

2. Епідеміологічні особливості туберкульозу та ВІЛ-інфекції

2.1. Туберкульоз

Туберкульоз — це інфекційне захворювання, що викликається збудником – мікобактерією туберкульозу (*Micobacterium tuberculosis*), яке характеризується утворенням специфічних гранулом в різних органах і тканинах (специфічне туберкульозне запалення) у поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною, що залежить від форми, фази, локалізації та поширеності патологічного процесу.

Джерело туберкульозної інфекції — хвора людина на легеневий туберкульоз. При кашлі утворюються інфекційні частинки (аерозоль) виділень з нижніх дихальних шляхів діаметром менше 5 мкм, в яких знаходяться мікобактерії туберкульозу (МБТ). За один кашлюковий поштовх утворюється 3000 інфекційних частинок. Інфекційний аерозоль може також утворюватись при розмові, чханні, співі і утримуватись у повітрі тривалий час. Пряме сонячне опромінювання знешкоджує МБТ в інфекційних частинках мокротиння за 5 хвилин.

Шляхи передачі туберкульозної інфекції від хворої людини до здорової відбувається повітряно-крапельним шляхом, переважно в закритих приміщеннях. Зараження відбувається при вдиханні інфекційного аерозолю, який містить частинки 5 та менше мкм. Два фактори визначають ризик проникнення МБТ в легені здорової людини: концентрація інфекційних частинок в повітрі та тривалість експозиції (вдихання зараженого повітря).

В деяких випадках туберкульоз (бичачий вид мікобактерій) може передаватися аліментарним шляхом, наприклад з молоком від хворої на туберкульоз тварини. При такому шляху зараження частіше розвивається туберкульоз кишечника.

Ризик розвитку активного туберкульозу при інфікуванні мікобактеріями туберкульозу

При попаданні МБТ в організм людини захворювання частіше за все не розвивається, оскільки імунна система (Т- лімфоцити та макрофаги) контролює інфекційний процес та не дозволяє розмножуватися збуднику. Активне захворювання розвивається внаслідок розмноження персистуючих в організмі МБТ при зниженні контролю з боку імунної системи.

Інфікування МБТ може відбуватися в будь-якому віці. При попаданні МБТ в організм людина лишається інфікованою протягом життя. В більшості випадків (90%) у людей, не інфікованих ВІЛ, туберкульоз не розвивається. Про наявність туберкульозної інфекції свідчить позитивний туберкуліновий тест.

У залежності від місця інвазії МБТ, вогнище запалення, або первинний афект, може утворюватись в легенях, мигдаликах, кишечнику та ін. У відповідь на утворення первинного афекту розвивається специфічний процес в регіонарних лімфатичних вузлах і формується первинний туберкульозний комплекс, також у результаті первинного ураження може розвиватись туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, плеврит, вогнищевий туберкульоз. Вторинне туберкульозне ураження може виникати ендегенним (реактивація персистуючих форм МБТ в організмі) та екзогенним шляхом (нове, повторне ураження МБТ) і характеризується великим різноманіттям клінічних форм легень та позалегенового туберкульозу.

2.2. ВІЛ-інфекція

ВІЛ-інфекція – хронічна інфекційна хвороба, що розвивається внаслідок інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) та характеризується прогресуючим ураженням імунної системи.

Джерело інфекції – інфікована на ВІЛ людина на всіх стадіях захворювання. Збудник – РНК-вмісний вірус, належить до підродини лентовірусів з родини ретровірусів. Визначають два типи вірусу, які відрізняються структурою геному та серологічними характеристиками: ВІЛ-1, ВІЛ-2. Типи ВІЛ поділяють на субтипи. ВІЛ-1 найпоширеніший тип в усьому світі. ВІЛ-2 поширений переважно в Західній Африці.

Особливістю епідеміологічної характеристики ВІЛ-інфекції є її швидке поширення у світі та країні. За рівнем поширеності ВІЛ-інфекції в популяції загалом та серед уразливих груп розрізняють початкову, концентровану та генералізовану епідемії ВІЛ-інфекції. В Україні зареєстрована концентрована епідемія, котра характеризується високим рівнем поширеності ВІЛ-інфекції серед уразливих груп, до яких відносяться споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН); чоловіки, що мають статеві стосунки з чоловіками; працівники секс-бізнесу.

Шляхи передачі ВІЛ. Існує три основні шляхи передачі ВІЛ:

- парентеральний: при ін'єкційному споживанні наркотиків, переливанні інфікованої крові та її препаратів, трансплантації органів ВІЛ-інфікованого донора; використанні контамінованого ВІЛ медичного та/або косметологічного інструментарію та розчинів (за даними 2006 р. в Україні становить до 50%);
- статевий (гетеросексуальний або гомосексуальний до 40%);
- перинатальний: від інфікованої матері до дитини під час вагітності, пологів та грудному вигодовуванні дитини.

Ризик професійного зараження медичного персоналу ВІЛ під час надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованому пацієнту дуже низький при дотриманні правил інфекційного контролю. У випадку небезпечного контакту з ВІЛ необхідне проведення післяконтактної профілактики. Порядок отримання постконтактної профілактики передбачено відповідними нормативними актами.

ВІЛ не передається при щоденному побутовому контакті, через обійми, розмову, поцілунки, укуси комарів або інших комах.

Імунопатогенез ВІЛ-інфекції. ВІЛ вражає клітини імунної системи, які несуть на своїй поверхні рецептор CD4. Ці клітини найчастіше належать до субпопуляції Т-лімфоцитів. В результаті розвитку хвороби відбувається прогресуюче зниження кількості CD4 Т-лімфоцитів та їх функціональної активності.

Повільно, але неухильно, руйнуються незамінні компоненти імунної системи інфікованої людини, і на певному етапі унеможливорюється ефективна імунна

відповідь не лише щодо ВІЛ, але й по відношенню до інших збудників. Настає фаза опортуністичних інфекцій та злоякісних пухлин. Ускладнення, спричинені опортуністичними інфекціями та/або злоякісними захворюваннями призводять до смерті ВІЛ-інфікованої людини.

Клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, яка прийнята в Україні, представлена у додатку 2.

2.3. Взаємний вплив ВІЛ-інфекції та туберкульозу

Ко-інфекцію ТБ/ВІЛ діагностують у разі захворювання на туберкульоз ВІЛ-інфікованої особи або виявлення ВІЛ-інфекції у хворого на туберкульоз, або коли під час проходження профілактичного або діагностичного обстеження, у пацієнта виявляють обидва захворювання одночасно.

2.3.1. Вплив ВІЛ-інфекції на розвиток захворювання на туберкульоз

Вірус імунодефіциту людини є важливим фактором ризику, що сприяє активації латентної туберкульозної інфекції. Ризик розвитку туберкульозу у ВІЛ-негативних осіб, інфікованих МБТ, становить 5-10% протягом усього життя, тоді як у ВІЛ-позитивних людей він становить 10% на рік.

У ВІЛ-інфікованих реактивація туберкульозу та розвиток вторинного туберкульозу розвивається частіше, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів. Пацієнти з ВІЛ-інфекції більш сприятливі до повторного інфікування особливо у сімейних осередках, закритих колективах та при ув'язненні.

Активний туберкульоз сам призводить до розвитку помірної імуносупресії. В Україні туберкульоз не завжди вказує на виражений ступінь імуносупресії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, тому що може виникати перед інфікуванням ВІЛ або на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції. У той же час розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів погіршує ураження імунної системи, сприяючи прогресуванню інших опортуністичних інфекцій, таких як кандидозний езофагіт, криптококовий менінгіт та, особливо, пневмоцистної пневмонії, які можуть призводити до летальних наслідків. Таким чином, туберкульоз безпосередньо та опосередковано має прямий вплив на рівень смертності серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

2.3.2. Вплив туберкульозу на перебіг ВІЛ-інфекції

Внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції та зниженні рівня CD4 клітин менше 50-80/мкл знижується здатність імунної системи запобігати реактивації туберкульозу та його дисемінації. Туберкульоз легенів є основною клінічною формою туберкульозу у дорослих, проте його клінічні прояви залежать від рівня імуносупресії. Клінічна картина випадків туберкульоз на ранній стадії ВІЛ-інфекції подібна до такої у пацієнтів, неінфікованих ВІЛ. На ранній стадії ВІЛ-інфекції (при кількості CD4 \geq 350 клітин/мм³) частіше виявляють кислотостійкі бактерії (КСБ) в мазку мокротиння й характерні зміни на рентгенограмі легень. На пізніх стадіях ВІЛ-інфекції (при кількості CD4 \leq 200 клітин/мм³) клінічна картина нагадує первинний туберкульоз із негативними результатами мазка

мокротиння, інфільтративними змінами на рентгенограмі без утворення порожнин. У випадку важкого імунодефіциту зростає частота позалегенової форми туберкульозу, у тому числі міліарного.

3. Ознаки та критерії діагностики захворювання

Поєднання туберкульозу та ВІЛ-інфекції, що визначається як “ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ” – це активний легеневий або позалегеновий туберкульоз, який розвивається у ВІЛ-інфікованих осіб. Туберкульоз – це інфекційне захворювання, що викликається збудником – мікобактерією туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*), яке характеризується утворенням специфічних гранул в різних органах і тканинах (специфічне туберкульозне запалення) у поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною, що залежить від форми, фази, локалізації та поширеності патологічного процесу.

Усі ВІЛ-інфіковані пацієнти повинні бути обстежені на наявність або ризик розвитку туберкульозу, а усім хворим на туберкульоз повинно бути запропоновано консультування та тестування на ВІЛ. Основними причинами такої оцінки є:

- ВІЛ-інфіковані пацієнти відносяться до групи ризику стосовно наявності або розвитку активного туберкульозу, як однієї з основних причин смерті;
- ВІЛ-інфекція впливає на перебіг туберкульозу та ефективність лікування;
- активний туберкульоз впливає на перебіг ВІЛ-інфекції та ефективність антиретровірусної терапії;
- туберкульоз може бути одним із проявів III або IV стадії ВІЛ-інфекції, яка потребує призначення лікування.

3.1. Оцінка ризику та діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих

Виявлення хворих на туберкульоз проводиться при обстеженні ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що звернулися за медичною допомогою в регіональний центр СНІДу або в заклади охорони здоров'я загальної мережі зі скаргами і/чи симптомами туберкульозу; діагноз туберкульозу підтверджується фтизіатром; реєстрація випадку туберкульозу здійснюється у регіональному протитуберкульозному диспансері, відповідно до чинного законодавства. Особливу увагу варто приділяти пацієнтам з:

- респіраторними симптомами;
- бронхолегеневими симптомами та симптомами інтоксикації, які тривають понад 2 тижні (таблиця 1);
- відомим контактом із хворим на активний туберкульоз легень в домашніх умовах або близькому оточенні;
- наявності додаткових факторів підвищеного ризику інфікування (споживачі ін'єкційних наркотиків, зловживання алкоголем, перебування в місцях позбавлення волі).

Таблиця 1. Симптомокомплекси, що вимагають обов'язкового обстеження на туберкульоз

Бронхолегеневі симптоми	Симптоми інтоксикації, які тривають понад 2 тижні
Кашель сухий або з виділенням мокротиння понад 2 тижні	Фебрильна, субфебрильна температура
Біль в грудній клітці, що пов'язана з диханням	Схуднення, втрата апетиту, потіння вночі
Кровохаркання, легенева кровотеча	Слабкість

Перелік методів для діагностики туберкульозу представлено у додатку 3.

Особливості туберкульозу залежно від стадії ВІЛ-інфекції відображені у таблиці 2.

Таблиця 2. Особливості туберкульозу на кожній стадії ВІЛ-інфекції (рівень переконливості доказів — А)

Стадія ВІЛ-інфекції	Особливості туберкульозу
I	Типовий перебіг туберкульозу легень: інфільтрати та вогнища у верхніх долях, каверни, фіброз, виявляють КСБ та МБТ у мокротинні
II	Типовий перебіг туберкульозу легень: інфільтрати та вогнища у верхніх долях, каверни, фіброз, виявляють КСБ та МБТ у мокротинні
III	Атиповий перебіг туберкульозу легень: інфільтрати у нижніх долях, немає каверн, не утворюється фіброз, рідко визначають КСБ та МБТ у мокротинні. Атипова гранульома та відсутність типових морфологічних ознак туберкульозу, визначають КСБ та МБТ в уражених органах. Позалегеневі форми туберкульозу
IV	Первинна форма туберкульозу має септичний характер: визначають МБТ у разі засіву крові (міліарний туберкульоз, туберкульозний менінгоенцефаліт)

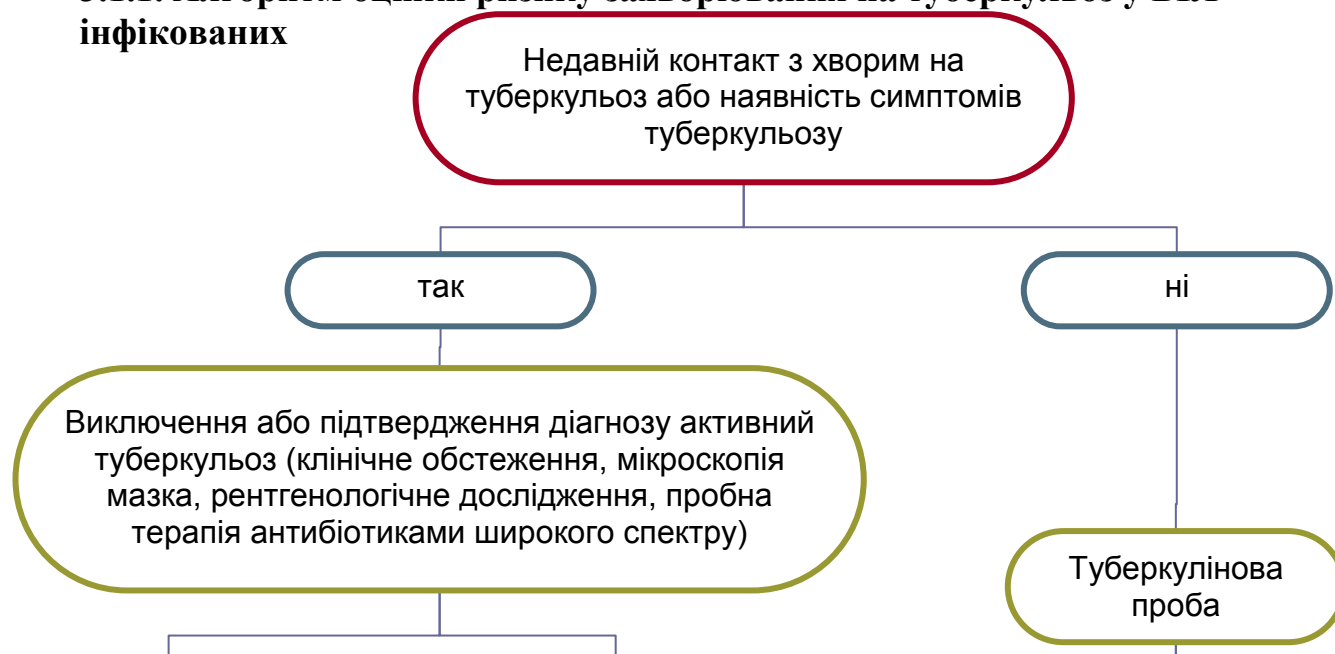
Таблиця 3. Перелік захворювань, із якими проводять диференційну діагностику туберкульозу у ВІЛ-інфікованих

Діагноз	Ознаки
Бактеріальна пневмонія	Гострий початок, позитивна відповідь на антибактеріальні препарати широкого спектра дії
Пневноцистна пневмонія	Непродуктивний кашель із задишкою, що підсилюється, зниження напруження кисню у крові
Рак легень	Вік (після 40 років), бронхо-плевро-пульмональний синдром переважає над інтоксикаційним
Аспергілома	Відсутність КСБ при наявності порожнини з включеннями (симптом персня), кровохаркання

Абсцес легені	Виразений інтоксикаційний синдром, гнилостей запах мокротиння , рентгенологічно: рівень рідини у порожнині
Мікобактеріози	Клінічна та рентгенологічна картина не відрізняється від туберкульозу. При засіві крові на специфічні середовища визначаються атипів мікобактерії
Саркома Капоші	Поєднується із ураженням шкіри і слизових оболонок
Криптококоз	Визначення криптококу у мазках мокротиння або антигену криптококу у мокротинні та/або крові
Нокардіоз	Клінічна та рентгенологічна картини не відрізняється від туберкульозу. Абсцеси у м'яких тканинах та мозку. Діагноз підтверджують гістологічно.

У випадку, якщо у ВІЛ-інфікованого пацієнта не виявлено клінічних симптомів або даних про контакт з хворим на туберкульоз, туберкулінова проба може бути використана для визначення латентної туберкульозної інфекції, котра може розвиватись в активне захворювання на тлі імуносупресії, викликаной ВІЛ-інфекцією. Позитивна туберкулінова проба вказує на попереднє або недавнє інфікування туберкульозом та є показанням для призначення профілактики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Негативна туберкулінова проба, як правило, вказує на відсутність ризику розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих (за винятків випадків вираженої імуносупресії).

3.1.1. Алгоритм оцінки ризику захворювання на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих



3.2. Діагностика ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз

Діагностика ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз здійснюється шляхом проведення первинного обстеження на ВІЛ та поглибленого дослідження, після якого визначається тактика надання медичної, психологічної та соціальної допомоги хворому на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Кожному пацієнту на активний туберкульоз повинно бути запропоноване тестування та консультування щодо ризику інфікування ВІЛ. Дана процедура повинна бути включена до переліку стандартних (рутинних) для кожного закладу, де надається допомога хворим на туберкульоз. Медичні працівники повинні пояснити пацієнту важливість проходження тестування для прийняття відповідних рішень про подальше ефективне лікування. Пацієнт має право відмовитися від проходження обстеження на ВІЛ.

Первинне обстеження пацієнта на ВІЛ повинно включати:

- передтестове консультування. Метою передтестового консультування хворого на туберкульоз є формування правильного підходу до пацієнта, встановлення з ним довірливих відносин, інформування з питань ВІЛ-інфекції, усвідомлення ним важливості знання ВІЛ-статусу, від якого залежить порядок призначення лікування хворого та отримання інформованої згоди пацієнта на проведення тесту на ВІЛ-інфекцію. Під час передтестового консультування з пацієнтом варто обговорити високу ймовірність виявлення ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз, про вплив несвоєчасного виявлення ВІЛ-інфекції на прогресування перебігу обох захворювань та можливий негативний прогноз;
- серологічне дослідження крові методом імуноферментного аналізу та/або швидких тестів для виявлення антитіл на ВІЛ з підтвердженням результату відповідно до чинного законодавства;
- післятестове консультування. Метою післятестового консультування хворого на туберкульоз є повідомлення йому результату дослідження на ВІЛ. Особливістю цього консультування є необхідність наголошення на важливості профілактичних заходів, дотримання режиму лікування незалежно від ВІЛ-статусу та доцільності подальшого отримання послуг ДКТ у разі негативного статусу. У разі позитивного результату тесту на ВІЛ необхідно оцінити здатність пацієнта

прийняти результат, передбачити надання психологічної підтримки, розроблення плану подальшого обстеження, лікування та поведінки пацієнта на період лікування, а також поінформувати його про те, що туберкульоз – виліковне захворювання і від результатів його лікування залежить подальший перебіг ВІЛ-інфекції, якість та тривалість життя.

Перед- та післятестове консультування хворих на туберкульоз рекомендовано проводити з дотриманням загальних вимог Порядку добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію (протоколу), затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.05 № 415 та зареєстрованому в Міністерстві юстиції України 22.11.05 за №1404/11684.

У разі встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції реєстраційну карту ВІЛ-інфікованої особи (форму № 502-1/о) заповнює відповідальна особа закладу охорони здоров'я незалежно від форм власності та підпорядкування, яке здійснює диспансерний нагляд за ВІЛ-інфікованими особами у встановленому наказом МОЗ України та Держкомстату України від 24.12.04 № 640/663 “Про затвердження форм первинної облікової документації та форм звітності з питань ВІЛ-інфекції/СНІД та інструкцій щодо їх заповнення”, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 19.01.05 за № 62/10342.

У разі отримання позитивного тесту необхідно спільно зі спеціалістами регіонального центру СНІДу провести поглиблене обстеження хворого для визначення стадії ВІЛ-інфекції та необхідності призначення антиретровірусного лікування відповідно до Національного клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України від 4.10.06 № 658.

Клінічне обстеження хворих на туберкульоз з позитивним тестом на ВІЛ здійснюють фтизіатри спільно із фахівцями регіонального центру СНІДу за наступним порядком:

- оцінка клінічного стану та персональних особливостей пацієнта, які б могли впливати на вибір терапії (анамнез захворювання на туберкульоз, методи контрацепції, стан печінки та нирок);
 - фізикальне обстеження;
 - аналіз крові з визначенням формули;
 - визначення кількості CD4 клітин;
 - визначення вірусного навантаження;
 - тест на вагітність у жінок;
 - серологічні тести для визначення маркерів гепатитів В та С, особливо у хворих на туберкульоз, які є ін'єкційними споживачами наркотиків;
 - визначення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) в крові та білірубину (рівень АлАТ, який перевищує контрольні значення більше ніж в 3 рази буде впливати на вибір антимікобактеріальних та антиретровірусних препаратів);
 - інші обстеження залежно від стану хворого;
 - консультації спеціалістів.

4. Лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ

Основним питанням, яке постає перед лікарем при призначенні лікування хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, є коли і яке лікування необхідно призначати. Кінцевою метою терапії є досягнення вилікування туберкульозу та стабілізації перебігу ВІЛ-інфекції у хворого шляхом застосування режимів антимікобактеріальної (АМБТ) та антиретровірусної терапії (АРТ), які дають можливість знизити рівень захворюваності та смертності від туберкульозу та ВІЛ-інфекції, вплинути на переривання ланцюга епідемічного процесу, максимально пригнітити реплікацію ВІЛ, відновити функцію імунної системи, продовжити та підвищити якість життя ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульоз.

4.1. Загальні підходи до лікування ко-інфекції ТБ/ВІЛ

В організації лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ дотримуються наступних підходів:

- лікування активного туберкульозу клінічно та епідеміологічно більш важливо, ніж лікування ВІЛ-інфекції, тому лікування пацієнтів з ко-інфекцією переважно розпочинають з призначення протитуберкульозної терапії;
- лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів проводиться за тими ж схемами та тривалістю, що і у ВІЛ-негативних пацієнтів;
- якщо пацієнт вже отримує АРТ, її продовжують, а при необхідності проводять корекцію лікування з урахуванням сумісності АРВ та АМБ препаратів;
- після завершення основного курсу АМБТ протирецидивне профілактичне лікування не застосовується;
- профілактичне лікування котримоксазолом запобігає смерті від інших інфекцій у ко-інфікованих пацієнтів.

Лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ проводиться:

- у разі виявлення туберкульозу легень із бактеріовиділенням — у протитуберкульозних закладах;
- у разі виявлення туберкульозу різної локалізації без бактеріовиділення:
 - на період отримання інтенсивної фази лікування в умовах протитуберкульозного стаціонару, диспансеру/кабінету (амбулаторно) або в регіональних центрах СНІДу залежно від перебігу і ступеню важкості захворювань;
 - на період підтримуючої фази основного курсу хіміотерапії – в закладах охорони здоров'я загальної мережі або в регіональних центрах СНІДу під безпосереднім наглядом медичних працівників (ДОТ) за умови курації процесу лікування районним фтизіатром.

Відповідальність за організацію протитуберкульозного лікування та ведення облікових форм покладається на районного фтизіатра відповідно до наказу МОЗ України від 09.06.06 №384 “Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз”.

Для проведення контрольованого лікування на амбулаторному етапі та забезпечення супроводу ВІЛ-інфікованих пацієнтів можуть залучатися неурядові та громадські організації.

4.2. Супровід пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ

Супровід пацієнтів включає постійний моніторинг за станом здоров'я пацієнта, забезпечення контролю під час отримання АМБТ на амбулаторному етапі із забезпеченням соціального супроводу, підготовку до АРТ, попередження та лікування опортуністичних інфекцій та супутніх захворювань, періодичне консультування, формування прихильності до лікування, психологічну та соціальну підтримку, скерування для забезпечення послідовності надання допомоги в повному обсязі.

Важливою є організація супроводу ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульоз пацієнтів командою, із залученням медичних (лікар, медична сестра), соціальних працівників, психологів, консультантів неурядових організацій за принципом «рівний-рівному», які працюють разом, в єдиному інформаційному просторі. До команди медичних працівників поряд з лікарем-інфекціоністом та фтизіатром доцільно, за потреби, також включати лікаря-офтальмолога, невропатолога, гінеколога, дерматолога, психіатра, нарколога. Відповідно до міжнародних рекомендацій та галузевих вимог велика роль у забезпеченні супроводу пацієнта надається медичній сестрі, яка забезпечує під безпосереднім наглядом виконання вимог терапії. Зокрема, при лікуванні на туберкульоз медична сестра зобов'язана дотримуватись наступних вимог:

1. Бути присутньою під час вживання хворим антимікобактеріальних препаратів і переконатися, що хворий проковтнув препарати та запив їх водою.
2. Відразу після вживання хворим добових доз препаратів медсестра у присутності хворого повинна зробити відмітку у «*Медичній картці лікування хворого на туберкульоз (ТБ 01)*» про прийом препаратів.
3. Категорично заборонено роздати усім хворим препарати, а потім робити відмітки про їх вживання у «*Медичній картці лікування хворого на туберкульоз (ТБ 01)*».

Активну участь у соціально-психологічному супроводі ВІЛ-інфікованого хворого на туберкульоз пацієнта повинні приймати громадські організації, організації людей, що живуть із ВІЛ/СНІДом (ЛЖВ), соціальні працівники та психологи державних медичних установ (якщо такі передбачені штатним розкладом).

Перед призначенням АМБТ або АРТ лікар повинен провести з пацієнтом обговорення методу лікування та переконатися у формуванні прихильності до лікування як туберкульозу, так й ВІЛ-інфекції.

4.3. Лікування хворих на туберкульоз

Лікування туберкульозу є життєво значущим для ВІЛ-інфікованих пацієнтів і повинно розпочатися одразу після встановлення діагнозу туберкульозу. Перелік дозування антимікобактеріальних препаратів наведено в Додатку 4.

Стандартні режими основного курсу хіміотерапії залежать від диспансерної групи хворого на туберкульоз. Основний курс хіміотерапії — це тривале безперервне комбіноване лікування антимікобактеріальними препаратами, який включає інтенсивну та підтримуючу фазу. Стандартний курс лікування проводять із використанням протитуберкульозних препаратів I ряду (ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, піразинаміду, етамбутолу), а при наявності стійкості МБТ до цих препаратів, використовують режими хіміотерапії із застосуванням препаратів II ряду та резерву.

Визначення випадку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих, клінічної та диспансерної категорії, необхідних для призначення відповідного режиму хіміотерапії відповідає чинним нормативним актам (наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 385 "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз"; наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 384 "Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз") та представлено у додатку 5.

Вибір відповідного режиму хіміотерапії залежить від результатів бактеріоскопічного дослідження до початку лікування, попереднього курсу протитуберкульозної терапії та ступеню тяжкості хвороби (таблиця 4).

Таблиця 4. Категорії та схеми лікування
(рівень переконливості доказів — А)

Категорія лікування		Інтенсивна фаза (щоденно) ^a	Підтримуюча фаза (щоденно) ^a
1	4-компонентний режим призначається хворим на вперше діагностований туберкульоз легень з бактеріовиділенням з нетяжкими формами, без бактеріовиділення з поширеним процесом, з нетяжкими формами позалегеневого туберкульозу	2 HRZE	4 HR

	5-компонентний режим призначають хворим на тяжкі поширені форми (процес виходить за межі 1 долі) деструктивного туберкульозу легень з великими (4 см та більше) або численними (3 і більше) деструкціями незалежно від розміру, казеозну пневмонію; а також тяжкі форми туберкульозу з ознаками генералізації (міліарна форма)	2 HRZES 1HRZE	3HRE2HR
2	призначають при повторному лікуванні туберкульозу: “Рецидив”, “Лікування після перерви”, “Лікування після невдачі”, “Інші”	2 HRZES 1 HRZE	5 HRE
3	призначають хворим з новими випадками з обмеженим туберкульозом легень та негативним мазком мокротиння; а також обмеженими формами позалегенового туберкульозу	2 HRZE	4 HR
4	призначають хворим на хронічний туберкульоз: „невдача лікування” після повторного курсу або хворі, яких виключили з категорії I, II, III через резистентність МБТ до антимікобактеріальних препаратів	Лікування проводять відповідно до результатів тесту медикаментозної чутливості МБТ або за ДОТС плюс програмою.	

^a Лікування, яке включає рифампіцин, вимагає контролю за прийомом препаратів. Якщо неможливо забезпечити контроль за проковтуванням рифампіцину, препарат не призначають у підтримуючу фазу. Замість рифампіцину призначають етамбутол, тривалість підтримуючої фази подовжується до 6 міс – 6HE. Для забезпечення контрольованого прийому рифампіцину у пацієнтів, котрі живуть далеко від кабінетів контрольованого лікування, рифампіцин замінюють на рифапентин, який має пролонговану дію і дозволяє відвідувати кабінет контрольованого лікування 2 або 1 раз на тиждень. При цьому пацієнту видають ізоніазид на руки для самостійного прийому щоденно, окрім днів відвідування кабінету, коли пацієнт прийме усі ліки під контролем медичного працівника.

Особливості лікування різних категорій хворих, правила переходу від інтенсивної до підтримуючої фази, а також ведення пацієнтів, у яких виявили медикаментозну резистентність МБТ до антимікобактеріальних препаратів відповідають “Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз”, затвердженому наказом МОЗ України від 09.06.06 №384, та представлені у додатку 6.

Лікування позалегенових форм туберкульозу проводиться за стандартними режимами відповідно до категорії (таблиця 5). Тривалість лікування подовжують до 10 місяців за рахунок 7 місячної підтримуючої фази хіміотерапії у хворих на менінгоенцефаліт, міліарний туберкульоз, туберкульоз хребта.

Таблиця 5. Розподіл позалегенового туберкульозу за тяжкістю для визначення категорії

<i>Категорія I Тяжкі форми: 5 компонентний режим хіміотерапії</i>	<i>Категорія III Нетяжкі форми: 4-компонентний режим хіміотерапії</i>
Міліарний туберкульоз	Туберкульозний плеврит
Туберкульоз нервової системи і мозкових	Туберкульозний перикардит

оболонок	
Туберкульоз периферичних лімфатичних вузлів	Інші форми позалегенового туберкульозу (див. класифікацію)
Туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	

Для лікування туберкульозних перикардитів та менінгітів рекомендується додаткове призначення кортикостероїдів (таблиця 6).

Таблиця 6. Лікування хворих на позалегеновий туберкульоз за допомогою ад'ювантних стероїдів (рівень переконливості доказів — В)

Призначення	Симптоми, покази та рекомендації (запропоновані дози преднізолону)
Туберкульозний менінгіт	Запаморочення, втрата свідомості, неврологічні ускладнення, порушення нормального обігу церебральної рідини: 60 мг щодня протягом 1–4 тижнів *
Туберкульозний перикардит	60 мг щодня протягом 1–4 тижнів* 30 мг щодня протягом 5–8 тижнів*
Туберкульозний плеврит	При великих розмірах та гострих симптомах застосовується 40 мг щодня протягом 1–2 тижнів*
Туберкульоз надниркових залоз	60 мг щодня протягом 1–4 тижнів*
Туберкульоз гортані	При наявності обструкції дихальних шляхів, що загрожує життю пацієнта застосовується 30 мг щодня протягом 1–2 тижнів*
Реакція на антимікобактеріальні препарати	При тяжкій реакції гіперчутливості на протитуберкульозні препарати застосовується 30 мг щодня протягом 1–2 тижнів*
Туберкульоз сечостатевої системи	Для запобігання утворенню рубців сечового міхура застосовується 20 мг щодня протягом 1–2 тижнів*
Туберкульоз лімфатичних вузлів	При значному збільшенні лімфатичних вузлів з ефектом здавлення застосовується 20 мг щодня протягом 1–2 тижнів*

* потім поступово по 5 мг знизити дозу за кілька тижнів (2 – 4)

4.3.1. Побічні реакції на антимікобактеріальні препарати та їх ведення

Більшість хворих на туберкульоз завершує лікування без будь-яких значних побічних реакцій на препарати. Протягом лікування необхідно проводити моніторинг АЛТ (1 раз в місяць). Пацієнти з серйозними побічними реакціями повинні проходити лікування у стаціонарі. Їх перелік та лікування наведено у Додатку 7.

Виникнення деяких побічних реакцій можна запобігти. Наприклад, периферична невропатія може виникнути на тлі прийому ізоніазиду особливо на тлі вагітності, зловживання алкоголем, цукрового діабету, хронічних уражень печінки, за умови неповноцінного харчування. Пацієнтам призначається піридоксин 20-40 мг на день, разом з прийомом антимікобактеріальних препаратів.

4.3.2. Ведення хворих, які перервали лікування

Дії при перериванні лікування у пацієнтів з ко-інфекцією не відрізняються від таких дій, що застосовуються для хворих туберкульоз, не інфікованих ВІЛ. При

реєстрації хворого на туберкульоз, що розпочинає лікування, необхідно приділити достатньо часу для зустрічі з пацієнтом (а також при можливості з членами його родини) для надання інформації та консультування. Необхідно записати адресу пацієнта та іншу відповідну інформацію (наприклад, адресу чоловіка/дружини або партнера, батьків, місця роботи або навчання) тощо.

Важливо визначити потенційні проблеми, які можуть виникнути у пацієнта в інтенсивній фазі лікування та призвести до переривання хіміотерапії. Послідовність дій при перериванні лікування туберкульозу викладено у додатку 8. Планування виписки (у випадку стаціонарного періоду лікування), амбулаторне лікування та визначення результатів лікування при ко-інфекції ТБ/ВІЛ відбувається відповідно до наказу МОЗ України від 09.06.06 № 385 "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз" та наказу МОЗ України від 09.06.06 р. № 384 "Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз". Визначення результатів лікування наведено у додатку 9.

4.4. Лікування хворих на ВІЛ-інфекцію

Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) передбачає застосування комбінації трьох антиретровірусних препаратів (АРВ-препаратів) і дає можливість максимально пригнітити реплікацію ВІЛ, відновити функцію імунної системи. ВААРТ є невід'ємним компонентом надання комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим. Призначення АРТ пацієнтам, які хворі на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, завжди вимагає індивідуального підходу відповідно до клінічного протоколу АРТ ВІЛ-інфекції та даного протоколу.

4.4.1. Рекомендації щодо початку антиретровірусної терапії

У більшості пацієнтів з ко-інфекцією туберкульозу діагностується III або IV стадія ВІЛ-інфекції. Відповідно до національних та міжнародних рекомендацій при ВІЛ-інфекції на цих стадіях показана антиретровірусна терапія. У той же час, якщо пацієнт отримує або потребує протитуберкульозного лікування не рекомендується розпочинати лікування двох інфекцій одночасно та за можливості відкласти початок АРТ. Вказана стратегія:

- спрощує курацію пацієнта;
- допомагає уникнути взаємодії між АРВ та антимікобактеріальними препаратами;
- допомагає уникнути посилення токсичної дії препаратів;
- обмежує ризик виникнення синдрому відновлення (реконституції) імунної системи;
- мінімізує ускладнення режиму лікування для пацієнта: які препарати та проти якого захворювання необхідно приймати;
- підвищує прихильність до лікування.

Таблиця 7. Стратегія початку ВААРТ у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (рівень переконливості доказів — В)

Критерії	АМБТ	ВААРТ
Позалегеновий туберкульоз незалежно від кількості CD4	Починати негайно	Починати після досягнення задовільної переносимості антимікобактеріальної

клітин; Легеневий туберкульоз CD4 < 100 кл/мм ³		терапії , але не раніше ніж через 2 тижні від початку протитуберкульозного лікування (від 2 тижнів до 2 місяців)
Легеневий туберкульоз CD4 клітини – 100- 200 кл/мм ³	Починати негайно	Через 2 міс від початку антимікобактеріальної терапії (після завершення інтенсивної фази) визначити кількість CD4 клітин і якщо їх кількість не зросла > 200 кл/мм ³ , призначати ВААРТ
Легеневий туберкульоз CD4 клітини > 200/мм ³	Починати негайно	Починати ВААРТ після завершення курсу антимікобактеріальної терапії при зниженні CD4 <200 кл/мм ³ , або при наявності інших показань до призначення ВААРТ
Легеневий туберкульоз CD4 клітини > 350/мм ³	Починати негайно	Проводити плановий моніторинг CD4, вирішувати питання про початок АРТ відповідно до протоколу АРТ

4.4.2. Призначення ВААРТ

Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) є стандартом лікування ВІЛ-інфекції. Перелік антиретровірусних препаратів наведено у додатку 10. Вона передбачає призначення щонайменше трьох препаратів з відмінною антиретровірусною активністю: як правило, двох класів. Режим АРТ першої лінії/ряду призначають пацієнтам, які ніколи не отримували ВААРТ. Схема АРТ другої лінії рекомендована тільки у разі доведеної невдачі лікування. Основними факторами, які впливають на вибір режиму для лікування пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ є:

- активність препаратів;
- наявність побічних реакцій та токсичності;
- простота прийому для підвищення прихильності до лікування.

Проведення АРТ разом з антимікобактеріальною терапією потребує ретельного спостереження за пацієнтами через:

- взаємодію рифампіцину та деяких антиретровірусних препаратів;
- необхідність прийому великої кількості таблеток;
- важливості досягнення високої прихильності до лікування;
- наявної токсичної дії препаратів;
- ризик розвитку синдрому відновлення (реконституції) імунної системи.

Таблиця 8. Режими першої лінії ВААРТ, рекомендовані для лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (рівень переконливості доказів — А)

Режим ВААРТ	Комбінація класів АРВ препаратів	Комбінація препаратів
Основний	1 ННІЗТ + 2НІЗТ	EFV + AZT ¹ (TDF) + 3TC ² (FTC)
Альтернативний	3 НІЗТ	ABC + AZT + 3TC

¹ При вираженій анемії ($Hb \leq 80$ г/л) та/або лейкопенії (загальна кількість лейкоцитів $\leq 1,5 \times 10^9$ /л) рекомендовано призначати d4T або TDF замість AZT.

² ЗТС та FTC вважаються взаємозамінними препаратами через їхні профілі активності, переносимості та мутацій. Кожен з них наведений у цій таблиці як відображення фіксованих комбінацій

Особливості призначення режиму EFV + AZT + ЗТС (таблиця 8):

- не потребує зміни дози рифампіцину;
- необхідно збільшити дозу EFV до 800 мг на добу (якщо вага пацієнта понад 60 кг);
- EFV суттєво знижує дозу метадону, що важливо пам'ятати при лікуванні споживачів ін'єкційних наркотиків, які отримують замісну підтримуючу терапію (ЗПТ), та може потребувати збільшення дози препаратів ЗПТ.
- EFV протипоказан вагітним жінкам внаслідок його можливого тератогенного ефекту

Особливості призначення режиму ABC + AZT + ЗТС (таблиця 8):

- не потребує зміни дози рифампіцину;
- може призначатися вагітним жінкам;
- у перші 6 тижнів лікування у 5% пацієнтів може розвинутися реакція гіперчутливості до ABC (може загрожувати життю при продовженні прийому ABC на тлі симптомів реакції гіперчутливості), в цьому випадку необхідно припинити прийом усіх АРВ препаратів до зникнення симптомів і ніколи надалі не поновлювати прийом ABC (поширені побічні ефекти АРВ препаратів, їх клінічні прояви, діагностика і тактика ведення пацієнтів наведені у додатках 12 та 13).

4.4.3. Неефективність лікування

Відповідь на АРТ можна оцінити за регресуванням клінічних симптомів, збільшенням кількості CD4 клітин, та зменшенням рівня вірусного навантаження через 24 та 48 тижнів від початку ВААРТ. У зв'язку з вищезазначеним виділяють клінічну, імунологічну та вірусологічну неефективність. Детально оцінка відповіді на АРТ та показання до зміни схеми терапії представлено в Клінічному протоколі антиретровірусної терапії дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України від 04.10.06 № 658, та наведено у додатку 11.

Туберкульоз, який виник на фоні ВААРТ без інших ознак імунодефіциту, не є критерієм неефективності лікування. Пацієнтів недоцільно переводити на режим 2 лінії АРТ.

Якщо пацієнт отримує режим АРТ 2 лінії і на цьому фоні потребує антимікобактеріальної терапії із застосуванням рифампіцину (або рифабутину), внаслідок діагностування туберкульозу, необхідно розглянути питання про збільшення дози інгібітора протеази (ІП) або збільшити дозу ритонавіру (інший ІП, який застосовується в якості бустеру-підсилювача основного ІП). Не можна використовувати ІП без ритонавіру в якості підсилювача-бустера.

Таблиця 9. Режими другої лінії ВААРТ, рекомендовані для лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, які отримують рифампіцин для лікування ТБ (рівень переконливості доказів — А)

Режими ВААРТ 2 лінії	Комбінація класів АРВ	Комбінації АРВ препаратів
----------------------	-----------------------	---------------------------

	препаратів	
Основний	2 ІІ (один з ІІ - бустер в збільшеній дозі)+2НІЗТ	LPV/r+RTV ¹ +ABC+ddI або LPV/r+RTV ¹ +3TC+ddI або LPV/r+RTV ¹ +TDF+ddI
Альтернативний	ІІ + НІЗТ ±ННІЗТ	LPV/r ² + ddI ±EFV(NVP)

¹ RTV – 300 мг ритонавіру двічі на день для збільшення дози бустеру. Альтернативою є збільшення дози як основного ІІ, так і бустеру (наприклад, збільшення дози LPV/r до 600мг/150 мг двічі на добу (3 таблетки кожні 12 годин))

² Дозу LPV/r в комбінації з EFV необхідно збільшити до 600мг/150 мг двічі на добу (3 таблетки кожні 12 годин)

Особливості призначення режиму LPV/r+RTV +ABC (TDF)+ddI (таблиця 9):

- перевагу слід надавати комбінації ddI+ABC;

– якщо ddI призначається одночасно з TDF, доза першого повинна бути скорегована у зв'язку з підвищенням панкреатотоксичності та негативним впливом на імунну відповідь. Доза ddI при одночасному призначенні TDF складатиме:

- 250 мг один раз на день для пацієнтів з вагою понад 60 кг;
 - 125-250 мг один раз на день для пацієнтів з вагою менше 60 кг;
- якщо пацієнт отримував LPV/r 2 таблетки двічі на добу (400/100 мг кожні 12 годин) необхідно додати ритонавір 300 мг двічі на добу з ретельним моніторингом показників печінкових проб та рівня ліпідів.

Особливості призначення режиму LPV/r +ddI±EFV(NVP) (таблиця 9):

– дозу LPV/r в комбінації з EFV необхідно збільшити до 600мг/150 мг двічі на добу (3 таблетки кожні 12 годин).

4.4.4. Медикаментозні взаємодії АРВ та АМБ препаратів

Рифампіцин активує ферментну систему цитохромів Р-450 печінки, які метаболізують ННІЗТ та ІІ. Це призводить до зниження рівня концентрації ННІЗТ та ІІ в крові, неповного пригнічення реплікації вірусу та ризику формування медикаментозної резистентності. Рифампіцин до 75% знижує рівень ІІ, тому при лікуванні рифампіцином необхідно корегувати дози цих препаратів, суворо не рекомендовано застосування ІІ без бустеру (ритонавіру), рекомендовано збільшення дози ритонавіру - бустеру . В сполученні з рифампіцином не рекомендовано застосування препарату нелфінавір класу ІІ, тому що він не підсилюється бустером – ритонавіром.

ННІЗТ та ІІ у свою чергу можуть посилювати або пригнічувати ферментну систему цитохромів Р-450 печінки, що призводить до збільшення концентрації рифампіцину. У випадку призначення рифампіцин з ННІЗТ та ІІ, необхідно використовувати тільки щоденний режим.

Незважаючи на складну взаємодію рифампіцину та АРВ препаратів на ферментну систему цитохромів печінки та наявні протипоказання для одночасного призначення препаратів, рифампіцин залишається препаратом вибору для лікування хворих на туберкульоз. Це пов'язано, що через 6 міс лікування хворих на туберкульоз схемами, які містять рифампіцин, частота виникнення рецидивів туберкульозу ВІЛ-інфікованих пацієнтів стає такою ж низькою як і у пацієнтів без ВІЛ-інфекції.

Рифампіцин не впливає на рівень НІЗТ, які не метаболізуються системою цитохромів, тому корекція їх дози не потрібна.

Якщо пацієнт отримує режим АРТ 2 лінії, як безпечну альтернативу рифампіцину, можна використовувати рифабутин у дозі 150 мг через день або 3 рази на тиждень особливо за неможливості корекції дози ІІІ, проте вартість рифабутину значно вища. В сполученні з рифабутином суворо не рекомендовано застосування ІІІ без бустеру (ритонавіру).

4.4.5. Первинна профілактика ко-тримоксазолом

Якщо у пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ лікування туберкульозу розпочинається на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції існує високий ризик невдачі лікування. Смерть пацієнта може бути пов'язана як з прогресуванням туберкульозу, так і внаслідок розвитку опортуністичних інфекцій, перш за все пневмоцистної пневмонії (ІІІ) або токсоплазмозного енцефаліту (ТЕ). Таким чином, профілактика ІІІ та ТЕ за допомогою ко-тримоксазолу [триметоприм/сульфаметоксазолу (ТМП/СМК)] є невідкладним та обов'язковим заходом лікування пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ.

Пацієнтам з $CD4 < 200/\text{мм}^3$ або при наявності ІІІ та ІV клінічної стадії ВІЛ-інфекції одночасно з антимікобактеріальною терапією (якщо вона показана) призначають ко-тримоксазол [триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК)] поки рівень $CD4$ клітин не стабілізується вище $200/\text{мм}^3$ щонайменше протягом 3 міс (краще 4-6 міс).

Рекомендується прийом 2 таблеток ТМП/СМК (160 мг триметоприму та 800 мг сульфаметаксазолу) один раз на день.

Дотримання режиму лікування котримоксазолом дуже важливе, тому під час лікування туберкульозу котримоксазол призначають під безпосереднім наглядом медичних працівників одночасно з прийомом антимікобактеріальних препаратів.

4.5. Тактика ведення пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ в особливих випадках

4.5.1. Ниркова недостатність

- Ізоніазид, рифампіцин та піразинамід практично повністю виводяться жовчю або метаболізуються до нетоксичних сполук. Відповідно у випадку ниркової недостатності вказані препарати можна призначати у звичайних дозах за рекомендованими схемами лікування (таблиця 10).
- При важкій нирковій недостатності ізоніазид необхідно призначати одночасно з піридоксином для профілактики периферичної нейропатії.
- Стрептоміцин та етамбутол виводяться нирками. Вказані препарати необхідно застосовувати у менших дозах та при ретельному щомісячному контролі функції нирок (рівень креатиніну).

- Якщо пацієнт отримує схему АРТ з призначенням тенофовіру, необхідним є ретельний моніторинг функції нирок через його нефротоксичність (обов'язковим є дослідження кліренсу креатиніну).

Таблиця 10. Рекомендовані схеми лікування хворих на туберкульоз у випадку ниркової недостатності^a
(рівень переконливості доказів — В)

Схеми лікування	Інтенсивна фаза	Фаза продовження
Схема вибору	HRZ 2 місяці	HR 4 місяці
Альтернативна схема (якщо можливий контроль функції нирок)	HRZE 2 місяці	HR 4 місяці

^a Ниркова недостатність – підвищення рівня креатиніну до 130–160 мкмоль/л.

4.5.2. Ураження печінки

- Ізоніазид, рифампіцин та піразинамід можуть призводити до розвитку медикаментозного (токсичного) гепатиту .
- Серед вказаних препаратів піразинамід має найвищу гепатотоксичність, за ним слідує рифампіцин, котрий менше ушкоджує клітини печінки, проте може призвести до розвитку холестатичної жовтяниці.
- Пацієнтам з захворюваннями печінки призначення піразинаміду протипоказане. Альтернативні схеми лікування хворих на туберкульоз наведені у таблиці 11.
- Для своєчасного виявлення будь-якого погіршення функції печінки необхідно регулярно оглядати пацієнта та досліджувати активність ферментів печінки; частота обстеження залежить від стану пацієнта.

Таблиця 11. Рекомендовані схеми лікування хворих на туберкульоз при захворюваннях печінки^a
(рівень переконливості доказів — В)

Схеми лікування	Інтенсивна фаза	Фаза продовження
Схема вибору	SHRE 2 місяці	HR 6 місяців
Перша альтернативна схема	SHE 2 місяці	HE 10 місяців
Друга альтернативна схема	RE 9 місяців	

^a Якщо рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) втричі вищий верхньої межі норми, а також діагностовано хронічний гепатит або цироз печінки.

4.5.3. Жінки репродуктивного віку

- Рифампіцин та деякі АРВ-препарати (переважно ІІ) знижують рівень естрогенів в крові; при цьому відповідно знижується ефективність пероральних контрацептивів, які містять естроген.
- У випадку використання надійних методів контрацепції жінка з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ може отримувати стандартне протитуберкульозне лікування та ті ж схеми

АРТ, що й чоловіки, включаючи іфавіренц. Якщо не можливо гарантувати надійну контрацепцію призначення іфавіренцу протипоказане, у даному випадку рекомендується використання схем з абакавіром.

- Для профілактики суперінфікування іншим штамом ВІЛ або збудниками ПСШ усім жінкам з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ рекомендують використання презервативів.

4.5.4. Вагітні жінки

- Для вагітних показання для призначення антимікобактеріальної терапії такі самі, як у інших пацієнтів.
- Більшість протитуберкульозних препаратів першого ряду безпечні для вагітних за виключенням стрептоміцину, який має ототоксичну дію на плід. Вказаний препарат не можна використовувати в період вагітності (за винятком пацієток з менінгітом).
- EFV протипоказаний вагітним жінкам внаслідок його можливого тератогенного ефекту.
- У випадку якщо жінка вирішує залишити вагітність та народжувати дитину їй призначається курс АРВ терапії для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, відповідно до наказу МОЗ України від 04.10.06 №658 “Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії у дорослих та підлітків”.
- При відповідному проведенні антимікобактеріальної терапії та АРТ спостереження за лікуванням вагітних проводять на підставі загальних рекомендацій для дорослих пацієнтів.

4.5.5. Споживачі ін'єкційних наркотиків

Ведення СН с ко-інфекцією ТБ/ВІЛ досить складне завдання, вирішення якого потребує додаткових заходів у зв'язку із наступним:

- взаємодія антимікобактеріальних та АРВ-препаратів з нелегальними наркотиками приводить до підвищення гепатотоксичності;
- рифампіцин знижує рівень метадону в крові на 33–68%, що може викликати абстинентний синдром та потребуватиме підвищення дози метадону;
- СН мають підвищений ризик одночасного інфікування вірусами гепатиту В та/або С і можливою взаємодією препаратів для лікування хворих на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію з препаратами для лікування гепатитів;
- ймовірність порушення режиму лікування у СН вище;
- доступ цієї категорії пацієнтів до медичних послуг часто обмежений, що призводить до несвоєчасної діагностики як ВІЛ-інфекції так і туберкульозу.

Необхідна тісна взаємодія з програмами зниження шкоди для надання СН ефективних послуг, включаючи інформаційно-освітні програми, скринінг, хіміопротекцію туберкульозу та прийом препаратів під контролем медичного працівника, а також виявлення СН, які ухиляються від лікування.

Необхідно пам'ятати, що:

- особам, які отримують замісну терапію метадоном, протипоказане призначення рифампіцину у комбінації з АРВ препаратами класу ІІІ;
- альтернативою у таких випадках може бути призначення рифабутину у дозі 150 мг 3 рази на тиждень у поєднанні з АРВ препаратами класу ІІІ.

4.5.6. Пацієнти на цукровий діабет

Рифампіцин може знижувати концентрацію оральних цукрознижуючих препаратів. У зв'язку з чим рекомендується збільшити дозу останніх.

5. Моніторинг пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ

5.1. Контроль антимікобактеріальної терапії

У більшості пацієнтів лікування туберкульозу є ефективним (за винятком випадків медикаментозної стійкості МБТ) і приблизно з 2-3-го тижня їхній стан починає покращуватися. Проте, при виявленні туберкульозу на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції або при пізньому встановленні діагнозу обох інфекцій на тлі лікування, можуть спостерігатися клінічні або рентгенологічні ознаки прогресування туберкульозу.

Протягом перших 2–4 тижнів лікування хворих на туберкульоз доцільніше проводити у стаціонарі для забезпечення повноцінного спостереження за пацієнтом, включаючи лабораторне обстеження 1 раз на тиждень, у тому числі визначення АЛТ (щонайменше через 4 тижні від початку лікування). Гепатотоксичність антимікобактеріальних препаратів спостерігається у 5–10% пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ.

Необхідно регулярно оцінювати можливість пацієнта ковтати таблетки та дотримуватись ним режиму прийому препаратів. У виняткових випадках причиною неефективності лікування може бути порушення всмоктування препаратів через хронічну діарею. У такому випадку необхідно забезпечити парентеральне введення антимікобактеріальних препаратів. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів всмоктування рифампіцину може порушуватися і за відсутності діареї. При виражених побічних ефектах з боку шлунково-кишкового тракту (їх частота у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією сягає 10%) можливо призупинити АРТ до припинення симптомів, не перериваючи при цьому лікування туберкульозу.

У випадку ефективного лікування після завершення підтримуючої фази антимікобактеріальна терапія припиняється. На даний час відсутня доказова база щодо доцільності прийому антимікобактеріальної терапії для профілактики рецидивів.

Прогноз щодо туберкульозу за умови виконання призначень сприятливий, за винятком:

- пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом, який потребує комплексного лікування у протитуберкульозних закладах;
- пацієнтів, які розпочали лікування туберкульозу на пізній стадії ВІЛ-інфекції.

5.2. Контроль АРТ

Контроль АРТ повинен включати спостереження за динамікою клінічних симптомів, імунологічними та вірусологічними показниками, токсичністю та побічними ефектами АРВ-препаратів. Після початку АРТ, особливо у пацієнтів з вираженим імунодефіцитом, може розвиватися синдром відновлення імунної системи. Клінічне загострення симптоматики після початкового покращення відмічається майже у третини пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ, які розпочинають АРТ. Як правило загострення симптоматики спостерігається через 2 місяці від початку АРТ, проте у деяких пацієнтів і через 5 діб. Вважають, що синдром відновлення імунної системи виникає внаслідок посилення місцевого запалення через покращення імунної відповіді після призначення АРВ препаратів. Синдром частіше зустрічається при короткому проміжку між початком протитуберкульозної терапії та АРТ, а також при низьких показниках CD4 .

Найчастішими проявами синдрому відновлення імунної системи є:

- виражена лихоманка;
- збільшення периферичних та лімфовузлів межистіння;
- збільшення вогнищ або приєднання ураження ЦНС;
- погіршення рентгенологічної картини легень.

Діагноз синдрому відновлення імунної системи можна поставити лише після виключення інших причин погіршення стану пацієнта, зокрема неефективності протитуберкульозної терапії. У більшості випадків синдром не потребує припинення АРТ або додаткових втручань. При важкому перебігу, наприклад, при здавленні трахеї збільшеними лімфатичними вузлами або при прогресуванні ураження легень слід призначити короткий курс кортикостероїдів, наприклад, преднізолон в дозі 20–60 мг/добу протягом 2–3 тижнів з наступним поступовим зниженням дози протягом 1 місяця до відміни препарату.

Перелік токсичних побічних ефектів АРВ-препаратів та їх лікування наведено у додатках 12 та 13.

Таблиці 12. Порядок спостереження за пацієнтами, які отримують ВААРТ та антимікобактеріальну терапію

Оцінка	Тижні				Місяці									
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Анамнез туберкульозу та ВІЛ-інфекції	x													x
Фізикальне обстеження	x	x	x	x	x			x						x
Супутні захворювання	x				x			x						x
Лабораторні дослідження: - гемоглобін - лейкоцити та формула - АЛТ (білірубін, АСТ за можливості) - креатинін - загальний аналіз сечі	x	x	x	x	x			x						x
Кількість CD4	x			x				x			x			x

Вірусне навантаження (якщо доступне)	х							х						х
Гінекологічний огляд	х							х						х
Рентгенограма органів грудної клітки	х													х
Тест на вагітність	х													х
Мазок мокротиння ^а	х			х		х	х			х				х
Прихильність (до АРТ та АМБТ)	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х	х

^а Проводиться в кінці 3-го та 8-го місяця лише при використанні 8-місячних схем протитуберкульозної терапії.

5.3. Дотримання режиму лікування

Досягнення найкращих результатів лікування як туберкульозу, так й ВІЛ-інфекції можливе лише за умови формування надзвичайно високого рівня прихильності до лікування.

Прихильність до лікування означає, що пацієнт:

- вчасно приймає ліки;
- завершує повний курс антимікобактеріальної терапії, як інтенсивної, так і підтримуючої фази, яка проводиться переважно в амбулаторних умовах;
- дотримується рекомендацій щодо дієти під час призначення АРТ;
- дотримується призначеного лікарем режиму лікування (безперервність для ВААРТ, кратність прийому ліків, інші спеціальні рекомендації).

Низький або недостатній рівень прихильності до лікування небезпечний для хворого і для популяції в цілому у зв'язку з ризиком розвитку збудників стійких до дії препаратів, що ускладнюватиме лікування, прогноз відносно життя та сприятиме поширенню епідемічного процесу. З економічної точки зору, наявність стійких штамів призведе до почастищення випадків застосування антимікобактеріальних препаратів другого ряду, схем ВААРТ другого ряду та схем порятунку, які загалом є значно дорожчими.

Низький рівень прихильності корелює також з підвищеним ризиком прогресування захворювання й, таким чином, збільшує витрати на лікування опортуністичних інфекцій, госпіталізацію, непрацездатність, догляд за важким хворим.

Перешкоди до формування високої прихильності та стратегії її покращення представлені у Національному клінічному протоколі антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України від 04.10.06 № 658, та наведені у додатку 14.

6. Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування

Виліковування туберкульозу. Поліпшення імунологічного стану та зменшення вірусного навантаження. Зменшення смертності від ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ (додаток 9).

7. Тривалість лікування

Термін основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії становить 6-8 місяців для пацієнтів з новими випадками ко-інфекції (2-3 місяців в стаціонарі 4-5 місяців – амбулаторно). Лікування подовжують до 10 місяців за рахунок 7

місячної підтримуючої фази хіміотерапії у хворих на менінгоенцефаліт, міліарний туберкульоз, туберкульоз хребта. Термін лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз становить 24 місяці (6 місяців в стаціонарі, 18 місяців амбулаторно). Антиретровірусне лікування проводять пожиттєво.

8. Критерії якості лікування

Одужання від туберкульозу та відсутність ознак прогресування ВІЛ-інфекції (клінічних та імунологічних).

9. Можливі побічні дії і ускладнення

Можливі побічні дії препаратів згідно з фармакологічними властивостями (додатки 7 та 11).

10. Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги

Хворі потребують постійного диспансерного нагляду з обстеженням не менш як 4 рази на рік у фахівця, який здійснює систематичне спостереження за пацієнтами на ВІЛ-інфекцію та 2 рази на рік у фтизіатра.

11. Вимоги до дієтичних призначень і обмежень

Повноцінне раціональне харчування, збагачене білками та вітамінами. Відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

12. Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Післявиліковування туберкульозу пацієнти приступають до праці. Не рекомендується перебування під прямими сонячними променями, переохолодження та перегрівання. Хворі на хронічні хіміорезистентні форми туберкульозу направляються на МСЕК у зв'язку із стійкою втратою працездатності.

13. Організація медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію

Надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію здійснюється у закладах охорони здоров'я загального профілю, протитуберкульозних установах, центрах профілактики та боротьби зі СНІДом.

В закладах охорони здоров'я загального профілю або регіональних центрах СНІДу здійснюється виявлення туберкульозу в осіб, які звертаються за медичною допомогою із симптомами туберкульозу (розділ 3.1, таблиця 1), а також контрольоване лікування у підтримуючу фазу хіміотерапії після виписки із стаціонару.

Діагностику туберкульозу та ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз здійснюють в протитуберкульозних установах та закладах охорони здоров'я загального профілю (розділ 3.1.1. та 3.2.).

Лікування та профілактику туберкульозу та ВІЛ-інфекції здійснюють в протитуберкульозних установах та центрах профілактики та боротьби зі СНІДом (Розділ 4).

14. Рівні надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію

Первинний рівень: туб. кабінети та кабінети інфекційних захворювань в центральних районних лікарнях, фельдшерсько-акушерські пункти у сільській місцевості, дільничні лікарні, сільські лікарські амбулаторії.

Вторинний рівень: районні та міські протитуберкульозні диспансери/туберкульозні лікарні; районні та міські центри профілактики та боротьби зі СНІДом, центри надання замісної терапії.

Третинний рівень: регіональні протитуберкульозні диспансери, регіональні центри профілактики та боротьби зі СНІДом, Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України, ДУ “Інститут епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”.

Обсяги медичної допомоги в протитуберкульозних закладах

Діагностика туберкульозу. Діагностика туберкульозу проводиться в протитуберкульозних диспансерах/туберкульозних лікарнях (вторинний - третинний рівень надання медичної допомоги).

Обов'язкові діагностичні обстеження (додаток 3) можуть здійснюватися в протитуберкульозних закладах вторинного і третинного рівнів як амбулаторно, так і в умовах стаціонару. Додаткові діагностичні обстеження проводять в протитуберкульозних установах 3 рівня (додаток 3).

В обласних протитуберкульозних диспансерах додаткові обстеження включають фібробронхоскопію, пробну протитуберкульозну терапію, туберкулінодіагностику, прискорені культуральні методи виявлення МБТ (ВАСТЕС), ПЛР (при їх наявності), торакоскопічне обстеження (при наявності).

В Національному інституті фтизіатрії і пульмонології, окрім вказаних додаткових обстежень, проводять комп'ютерну томографію легень, трансторакальну та трансbronхіальну біопсію легень та внутрішньогрудних лімфовузлів, імунологічне дослідження крові.

Діагностика ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз здійснюється шляхом добровільного консультування тестування в протитуберкульозних закладах (розділ 3.2).

Лікування туберкульозу. Лікування туберкульозу проводять в протитуберкульозних закладах та центрах профілактики та боротьби зі СНІДом усіх рівнів за стандартними схемами хіміотерапії під безпосереднім наглядом медичних працівників. В протитуберкульозних закладах вторинного–третинного рівнів проводять інтенсивну і підтримуючу фази хіміотерапії. В закладах охорони здоров'я первинної ланки проводять тільки підтримуючу фазу хіміотерапії. В центрах профілактики та боротьби зі СНІДом проводять лікування в інтенсивну фазу позалегеневих форм туберкульозу, лікування хворих на легеневий туберкульоз здійснюють тільки в підтримуючу фазу на амбулаторному етапі лікування (розділ 4.3., табл. 4).

Лікування ВІЛ-інфекції. Лікування ВІЛ-інфекції проводять в центрах профілактики та боротьби зі СНІДом та в протитуберкульозних закладах усіх рівнів за стандартними схемами антиретровірусної терапії під наглядом фахівця, який здійснює систематичне спостереження за пацієнтами на ВІЛ-інфекцію (розділ 4.4.2, табл. 8; розділ 4.4.3, табл. 9). При одночасному застосуванні протитуберкульозної та антиретровірусної терапії лікування туберкульозу проводять під безпосереднім наглядом медичних працівників за проковтуванням таблетованих лікарських засобів.

Амбулаторно-поліклінічна допомога хворим на туберкульоз

Амбулаторно-поліклінічні заклади — основна ланка по виявленню туберкульозу. На цьому етапі проводиться також лікування хворих на туберкульоз у підтримуючу фазу основного курсу хіміотерапії та проведення антиретровірусної терапії як у протитуберкульозних диспансерах, центрах профілактики та боротьби зі СНІДом так і у закладах охорони здоров'я загального профілю. У закладах охорони здоров'я в сільській місцевості можливе проведення контрольованого лікування лише після призначень фтизіатра і фахівця, який здійснює систематичне спостереження за пацієнтами на ВІЛ-інфекцію.

Хворі з обмеженими формами туберкульозу без бактеріовиділення можуть лікуватися амбулаторно протягом основного курсу хіміотерапії за умови забезпечення контрольованості лікування в протитуберкульозних диспансерах, центрах профілактики та боротьби зі СНІДом (під наглядом районного фтизіатра).

Антиретровірусну терапію після завершення основного курсу хіміотерапії пацієнти отримують в регіональних центрах профілактики та боротьби зі СНІДом.

Стационарне лікування

Стационарне лікування здійснюється в протитуберкульозних диспансерах 2 і 3 рівнів. Хворі на туберкульоз госпіталізуються для проведення інтенсивної фази лікування до припинення бактеріовиділення і досягнення клініко-рентгенологічного покращання. Підтримуючу фазу лікування можна проводити амбулаторно за умови забезпечення контрольованості лікування. За соціальними показниками хворих можна утримувати у стаціонарі протягом усього курсу хіміотерапії (харчування та проживання).

Хворі на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією можуть проходити стационарне лікування інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії в центрах профілактики та боротьби зі СНІДом при позалегенових формах туберкульозу і наявності інших опортуністичних інфекцій, які потребують лікування.

Санаторне лікування

Санаторне лікування надається хворим на туберкульоз на підтримуючому етапі основного курсу хіміотерапії для забезпечення його контрольованості та за соціальними показниками (харчування та проживання). Крім того, санаторне

лікування застосовують для реабілітації хворих на туберкульоз після завершення основного курсу хіміотерапії.

15. Нормативні посилання

При підготовці даного клінічного протоколу використані наступні документи та джерела літератури:

1. Наказ МОЗ України від 09.06.06 № 385 "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз".
2. Наказ МОЗ України від 09.06.06 № 384 "Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз".
3. Наказ МОЗ України від 24.05.06 № 318 "Протокол про впровадження DOTS-стратегії в Україні".
4. Наказ МОЗ України від 19.08.05 № 415 "Про удосконалення добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію", зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 22.11.05 № 1404/11684.
5. Наказ МОЗ України від 12.12.2003 р. № 580 "Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД"
6. Наказ МОЗ України від 15.12.00 № 344 "Про затвердження методичних рекомендацій з удосконалення медичної допомоги дорослим, хворим на ВІЛ-інфекцію" (розділ „Профілактика туберкульозу”) зі змінами від 15.12.04.
7. World Health Organization. TB/HIV A clinical manual. – Geneva, 2004. – 210 p.
8. World Health Organization. Management of Tuberculosis and HIV Coinfection. Clinical Protocol for the WHO European Region. – Copenhagen, 2006 – 33p.
9. Бартлетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. – Балтимор, Мэриленд, Соединенные Штаты Америки, 2005-2006. – 463 с.
10. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. – Geneva, 2004. – 220 p.
11. WHO/IUATLD. Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. – Geneva, 2006. – 217 p.
12. World Health Organization. TB/HIV a clinical manual. Second edition. – Geneva, 2004. – 210 p.
13. World Health Organization. Interim policy on collaborative TB/HIV activities. – Geneva, 2004. – 14 p.
14. World Health Organization. Guidelines for HIV surveillance among tuberculosis patients/ Second edition. – Geneva, 2004. – 32 p.
15. World Health Organization. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities. – Geneva, 2004. – 50 p.

Додаток 1**Критерії рівня доказовості лікування**

- I a Доказова база ґрунтується на результатах мета-аналізу або рандомізованих контрольованих досліджень
- I в Доказова база ґрунтується на результатах щонайменше одного рандомізованого контрольованого дослідження
- II Доказова база ґрунтується на результатах щонайменше одного контрольованого дослідження або іншому типі квазі-експериментальних досліджень
- III Доказова база ґрунтується на результатах неекспериментальних описувальних досліджень (наприклад порівняльних, кореляційних або по типу випадок-контроль)
- IV Доказова база ґрунтується на результатах звітів експертних груп, практичного клінічного досвіду фахівців

Шкала переконливості доказів даних

- A Безпосередньо ґрунтується на доказах категорії I
- B Безпосередньо ґрунтується на доказах категорії II або екстраполюється з доказів категорії I
- C Безпосередньо ґрунтується на доказах категорії III або екстраполюється з доказів категорій I та II
- D Безпосередньо ґрунтується на доказах категорії IV або екстраполюється з доказів категорій I, II та III

Додаток 2**Клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (ВООЗ, 2006 р.)****КЛІНІЧНА СТАДІЯ I**

Безсимптомний перебіг

Персистуюча генералізована лімфаденопатія

КЛІНІЧНА СТАДІЯ II

Помірна немотивована втрата ваги тіла до 10% від попередньої або розрахованої
Рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, середній отит, тонзиліт, фарингіт)

Оперізуєчий лишай

Ангулярний хейліт

Рецидивуючий афтозний стоматит

Папульозний сверблячий дерматит

Себорейний дерматит

Грибкові ураження нігтів

КЛІНІЧНА СТАДІЯ III

Важка немотивована втрата ваги (понад 10% від попередньої або розрахованої)

Немотивована хронічна діарея тривалістю понад 1 міс.

Немотивована персистуюча лихоманка (інтермітуюча або постійна) тривалістю понад 1 міс.

Кандидоз (молочниця) ротової порожнини

Волосиста лейкоплакія язика

Туберкульоз легень

Важкі бактеріальні інфекції (пневмонія, менінгіт, емпієма, гнійний міозит, артрит або остеомієліт, бактеріємія, важкі запальні захворювання малого таза ін)

Гострий некротизуючий виразковий гінгівіт або некротизуючий виразковий періодонтит

Немотивовані анемія (менше 80 г/л), нейтропенія (нижче $0,5 \times 10^9/\text{л}$) або хронічна (тривалістю понад 1 міс.) тромбоцитопенія (до $50 \times 10^9/\text{л}$)

КЛІНІЧНА СТАДІЯ IV

Синдром виснаження (ВІЛ-кахексія)

Пневмоцистна пневмонія

Рецидивуючі бактеріальні пневмонії

Хронічна інфекція, викликана вірусом простого герпесу (носогубної, генітальної або аноректальної локалізації тривалістю понад 1 міс.) або вісцеральні ураження будь-якої локалізації

Кандидоз стравоходу

Позалегеневий туберкульоз

Саркома Капоші

Цитомегаловірусна інфекція (ретиніт або ураження інших органів)

Церебральний токсоплазмоз

ВІЛ енцефалопатія

Позалегеневий криптококоз (включаючи менінгіт)

Дисемінований нетуберкульозний мікобактеріоз
Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)
Криптоспоридіоз (з діареєю тривалістю понад 1 міс.)
Хронічний ізоспороз
Дисеміновані мікози (кокцидіомікоз, гістоплазмоз)
Рецидивуюча бактеріємія, викликана нетифоїдними сальмонелами
Лімфома (головного мозку або В-клітинна неходжкінська)
Інвазивний рак шийки матки
Вісцеральний лейшманіоз
ВІЛ-асоційована нефропатія
ВІЛ-асоційована кардіоміопатія

Додаток 3

Перелік обстежень, які застосовують для діагностики туберкульозу

Обов'язкові обстеження	Додаткові обстеження (в медичних установах 3 рівня)
Збір скарг і анамнезу	Комп'ютерна томографія органів грудної клітки
3-х разовий аналіз мокротиння або іншого біологічного матеріалу методом мікроскопії за Цілем-Нільсеном	Фібробронхоскопія із забором промивних вод для мікроскопічного та бактеріологічного дослідження та біопсією уражених ділянок
Оглядова рентгенографія органів грудної клітки. Томографія уражених частин легень	Трансторакальна або трансbronхіальна або відкрита пункційна біопсія легень; біопсія збільшених лімфовузлів із забором матеріалу для мікроскопічного та бактеріологічного дослідження
3-х разовий аналіз мокротиння або іншого біологічного матеріалу методом посіву	Торакоскопія з біопсією плеври з забором матеріалу для мікроскопічного та бактеріологічного дослідження
	Патогістологічне дослідження біопсійного матеріалу (у разі підозри на позалегеневий ТБ)
	Фіброскопічні методи дослідження при ураженні конкретних органів та систем (гастро-; колоно- лапароскопія)
	УЗД органів черевної порожнини
	Прискорені бактеріологічні методи виявлення МБТ: ВАСТЕК
	Молекулярно-генетичні лабораторні методи: тести ампліфікації нуклеїнових кислот (ПЛР)
	Пробна антимікобактеріальна терапія
	Туберкулінодіагностика (проба Манту)

Процедура діагностики туберкульозу передбачає виконання наступних стандартів, які її регламентують:

- усі пацієнти, які мають кашель з виділенням мокротиння 2-3 та більше тижнів, повинні бути обстежені у відношенні туберкульозу;
- у всіх пацієнтів з підозрою на легеневий туберкульоз (дорослі, підлітки, діти, в яких можливу зібрати мокротиння) необхідно взяти трьохкратно аналіз мокротиння для проведення мікроскопії за Цілем-Нільсеном;
- у всіх пацієнтів з підозрою на позалегеневий туберкульоз (дорослі, підлітки, діти) необхідно взяти біологічний матеріал з прогнозованого місця локалізації туберкульозу для проведення мікроскопічного дослідження, бактеріологічного та патогістологічного дослідження;

- всі пацієнти, які мають результати рентгенологічного дослідження органів грудної клітки з підозрою на туберкульоз, повинні здати мокротиння для мікробіологічного дослідження;
- діагностика легеневої форми туберкульозу з негативним мазком мокротиння повинна спиратися на наступні критерії: як мінімум 3 негативних мазка мокротиння, результат рентгенологічного дослідження та відсутність позитивної динаміки на адекватне лікування антибіотиками широкого спектра дії;
- діагностика туберкульозу внутрішньогрудних лімфатичних вузлів з негативним результатом дослідження мазка мокротиння базується на клінічних ознаках туберкульозу та результатах рентгенологічного дослідження грудної клітки.

Мікроскопія мазка за Цілем-Нільсеном

Мазок фарбують карбол фуксином Ціля і досліджують під мікроскопом із застосуванням імерсійної системи не менше 10 хвилин (прийнято дивитися 300 полів). Якщо в пофарбованому мазку міститься не менш 5 КСБ в одному полі зору, ймовірність висіву мікобактерій дуже висока. Щоб виявити *Micobacterium tuberculosis* (тобто КСБ) методом мікроскопії їхня кількість у 1 мілілітрі досліджуваного матеріалу повинна бути 1000000 мікроорганізмів.

Окрім мокротиння на КСБ досліджують біопсійний матеріал шляхом його відбитку на скельці з подальшим забарвленням за Цілем-Нільсеном.

Забір мокротиння для дослідження методом мікроскопії:

- мокротиння збирається у стерильні контейнери (одноразові пластикові або багаторазові скляні) із широким горлом та кришкою, що закручується;
- мокротиння збирається на відкритому повітрі або у спеціальному приміщенні для збору мокротиння, яке вентилується, бажано рано вранці;
- перший аналіз мокротиння пацієнт збирає та здає при відвідуванні лікувального закладу;
- пацієнту видається контейнер додому (для здачі другого аналізу), щоб він зібрав мокротиння вранці;
- другий аналіз мокротиння, зібраного вранці, пацієнт приносить із дому;
- третій аналіз мокротиння пацієнт збирає та здає при відвідуванні лікувального закладу.

Якісні мазки мокротиння отримують із матеріалу, який доставляється в лабораторію відразу ж після його збирання. Зібраний матеріал до доставки в лабораторію повинен зберігатися в умовах холодильника. Період зберігання/транспортування мокротиння в лабораторію не повинен перевищувати 3-4 дні. Більш тривале зберігання не рекомендується, оскільки вірогідність отримання вірного результату значно знижується.

Правила забору матеріалу для дослідження на КСБ та МБТ

Матеріалом для дослідження можуть бути біологічні рідини, тканини, гній.

Ці матеріали поділяють на 2 групи:

- проби, які взяті в асептичних умовах (біопсійний матеріал під час хірургічних втручань плевральна рідина, ліквор, синовіальна рідина, асцитична рідина, кров, кістковий мозок) - біологічні рідини або біопсійний матеріал поміщають у

стерильний контейнер із дотриманням правил асептики. Якщо в матеріалі можуть утворюватись згустки, у контейнер заздалегідь вносять стерильний 10% розчин щавелекислого натрію з розрахунку 0,01–0,02 мл на 1 мл зразка біологічної рідини або розчин гепарину 0,2 мл на 1 мл зразка. Зібраний матеріал слід направити в лабораторію протягом 1-6 годин;

– проби, які взяті без дотримання правил асептики (гній, виділення, сеча) - біологічні матеріали поміщають у стерильний контейнер, який не містить консервантів. Якщо планується транспортування біопсійного матеріалу або гною, в контейнер слід додати ізотонічний розчин хлориду натрію для попередження висихання зразка, або помістити його в термоконтанер із льодом, де буде зберігатись постійна температура 4–15°C. Зібраний матеріал слід направити до лабораторії протягом 1-6 годин. Перед забором сечі пацієнт повинен помити статеві органи миючими засобами, а зразок сечі зразу ж помістити в холодильник. Збирається 3 зразки сечі вранці із середньої порції.

Правила приготування відбитку лімфатичного вузла або іншого біопсійного матеріалу для забарвлення за Цілем-Нільсеном

Видалений лімфатичний вузол розрізається, зріз (або біопсійний матеріал) кладуть на скельце та щільно проводять по його поверхні. Дають висохнути при кімнатній температурі (3-5 хвилин). Загортають у папір та надсилають у лабораторію, яка проводить дослідження за Цілем-Нільсеном.

Бактеріологічне дослідження мокротиння

Посів мокротиння здійснюється на селективні середовища Левенштейна-Йенсена. Ріст мікобактерій виявляють через 4-8 тижнів.

Сучасним бактеріологічним методом є ВАСТЕС-960 MGIT — бактеріологічна система на основі рідкого поживного середовища, яка дозволяє одержати ріст мікобактерій через 10-18 днів. Вона заснована на виявленні МБТ по споживанню O₂ у процесі їх життєдіяльності, який реєструється індикатором. ВАСТЕС-систему використовують для посіву крові на МБТ у пацієнтів з лихоманкою неясного генезу.

Тести ампліфікації нуклеїнових кислот

Метод дозволяє виявляти збудника туберкульозу навіть при вмісті десятків чи сотень мікроорганізмів у 1 мл досліджуваного матеріалу. Ампліфікується генетичний локус мікобактерії туберкульозу. У порівнянні з бактеріологічними методами виявлення МБТ, тести ампліфікації швидкі, відносно дешеві й безпечні. Найпоширенішим методом в Україні є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).

Вказані методи мають високу діагностичну цінність при підтвердженні туберкульозної етіології менінгоенцефаліту, плевриту, перикардиту, туберкульозу жіночих статевих органів та ін.

Туберкулінодіагностика (проба Манту)

Результати проби Манту з 2 туберкуліновими одиницями оцінюють через 48–72 год після внутрішньошкіряного введення туберкуліну. Негативний і сумнівний результати проби (при розмірі інфільтрату менш 5 мм) свідчать про відсутність інфікування туберкульозом або виражене пригнічення імунітету. Туберкулінова гіперергія (при розмірі папули 21 мм і більш у дорослих, 17 мм і більш у дітей, наявності везикули, некрозу, регіонарного лімфангіту), а також виражена позитивна реакція (при розмірі інфільтрату більш 14 мм) характерні для хворих на

активний туберкульоз. Туберкулінодіагностика як метод діагностики туберкульозу важлива у ВІЛ-інфікованих осіб, однак негативний результат проби Манту при значному пригніченні імунітету ($CD4 < 200$ клітин в mm^3) не виключає наявності туберкульозу.

Особливості реакції на туберкулін залежно від стадії ВІЛ-інфекції

I-II стадії ВІЛ-інфекції:

- реакція на туберкулін типова;
- при інфікуванні або активному захворюванні виявляють позитивні або гіперергічні проби. Негативні проби — при відсутності інфікування *M. tuberculosis* або тяжких поширених формах туберкульозу.

Пізнні стадії (III-IV) ВІЛ-інфекції:

- реакція на туберкулін нетипова;
- у 70% пацієнтів можуть визначатися негативні туберкулінові проби незалежно від інфікування *M. tuberculosis*, наявності активного захворювання. Частина пацієнтів (30%) позитивно реагують на туберкулін при інфікуванні *M. tuberculosis* або наявності активного туберкульозу.

Додаток 4

Основні протитуберкульозні препарати та рекомендовані дози*
(рівень переконливості доказів — А)

Препарати	Рекомендовані дози в мг/кг	
	Щоденно	Три рази на тиждень
Ізоніазід (H)	5 (4 – 6)	10 (8 – 12)
Рифампіцин (R)	10 (8 – 12)	10 (8 – 12)
Піразинамід (Z)	25 (20 – 30)	35 (30 – 40)
Стрептоміцин (S)	15 (12 – 18)	15 (12 – 18)
Етамбутол (E)	15 (15 – 20)	30 (20 – 35)
Рифапентін (Rp)**	–	–

*Всі антимікобактеріальні препарати, крім рифампіцину, необхідно приймати один раз на день, приблизно за 30 хвилин після їди (рифампіцин до їди).

** Рифапентін (препарат пролонгованої дії) приймають в дозі 10 мг/кг (0,45-0,6 г) на один прийом в інтенсивну фазу 2 рази на тиждень, в підтримуючу – 1 раз на тиждень.

Наявні форми випуску протитуберкульозних препаратів

Препарат	Форма	Доза
Окремі препарати		
Ізоніазід (H)	Таблетки, ампули, сироп	100 мг, 200 мг, 300 мг, 10%-5,0
Рифампіцин (R)	Капсули, амп.	150 мг, 300 мг
Піразинамід (Z)	Таблетки	400 мг, 500 мг
Етамбутол (E)	Таблетки	400 мг
Стрептоміцин (S)	Порошок для ін'єкцій у флаконі	1 г
Рифапентін (Rp)	Капсули	150 мг
Комбіновані протитуберкульозні препарати з фіксованими дозами		
HR	Таблетки	75 мг + 150 мг 150 мг + 150 мг
HE	Таблетки	150 мг + 400 мг
HRZ	Таблетки	75 мг + 150 мг + 400 мг
HRZE	Таблетки	75 мг + 150 мг + 400 мг + 275 мг

Кількість таблеток на прийом

Схеми лікування	Вага у кг			
	30-39	40-54	55-70	>70
Інтенсивна фаза (щоденно)				
HRZE (75мг+150мг+400мг+275мг)	2	3	4	5
HRZ (75мг+150мг+400мг)	2	3	4	5
Категорія II додати S (1г) на два міс	0,5	0,75	1	1
Підтримуюча фаза				
HR щоденно (75мг+150мг)	2	3	4	5
Категорія II додати E (400мг)	1,5	2	3	3
HR три рази на тиждень(150мг+150мг)	2	3	4	5
Категорія II додати E 400мг	2	4	6	6

Додаток 5

Визначення випадку туберкульозу

Новий випадок (вперше виявлений) – хворий на вперше діагностований туберкульоз, який ніколи не лікувався антимікобактеріальними препаратами або лікувався менше 1 місяця.

Рецидив може бути зареєстрований у хворого, який успішно закінчив повний курс антимікобактеріальної терапії та вважався вилікованим, або закінчив основний курс лікування з результатом «лікування завершено» і у нього повторно виявляється активний туберкульозний процес.

Лікування після перерви виявляється у пацієнта, який знову почав лікування після перерви більшої, ніж 2 місяці, незалежно від того залишився мазок позитивним чи дослідження мокротиння дало негативний результат.

Невдача лікування реєструється у хворого, у якого зберігається або з'являється бактеріовиділення (за мазком або за посівом) на 5-му місяці або в пізніші терміни лікування.

Переведений – це хворий, який переведений з іншої адміністративної території або з іншого відомства та зареєстрований для продовження лікування.

Інший (вказати) – це хворий на туберкульоз, який почав антимікобактеріальну терапію, але не відповідає критеріям для вказаних типів пацієнтів. Наприклад, тяжко хворому (з кровохарканням), без бактеріоскопічних досліджень чи рентгенографії легень порожнини лікар призначає специфічну антимікобактеріальну терапію “*ex juvantibus*”, оскільки не виключена наявність активного туберкульозу.

Хронічні випадки – це хворі, які є позитивними за мазком або бактеріологічним дослідженням в кінці курсу повторного лікування, приблизно через 2 роки неефективного лікування.

Клінічна та диспансерна категорія обліку хворого

До **1-ї категорії** відносяться **нові випадки** з бактеріовиділенням (**ВДТБ МБТ+**), а також хворі з іншими (тяжкими та поширеними) формами захворювання різних локалізацій без бактеріовиділення (**ВДТБ МБТ-**).

Під *поширеною формою* розуміють поширення процесу на 2 і більше сегменти легень чи 2 і більше органи. До *тяжких випадків* туберкульозу (у разі відсутності бактеріовиділення) слід віднести перебіг коли є виражена туберкульозна інтоксикація, яка супроводиться фебрильною температурою тіла, деструкцією легень та існує загроза життю хворого.

До **2-ї категорії** відносяться будь-які випадки легеневого і позалегеневого туберкульозу, що реєструють для повторного лікування (хворих лікували раніше більше 1 місяця): **рецидив** туберкульозу різної локалізації з бактеріовиділенням (**РТБ МБТ+**) та без бактеріовиділення (**РТБ МБТ-**); **лікування після перерви** з бактеріовиділенням (**ВДТБ ЛПП МБТ+**) та без бактеріовиділення (**ВДТБ ЛПП МБТ-**), **невдача лікування, інший**.

До **3-ї категорії** відносяться хворі з **новими випадками** (вперше діагностованим туберкульозом) без бактеріовиділення (**ВДТБ МБТ-**), з обмеженим процесом у

легенях (з ураженням не більше 2 сегментів) та позалегеневим туберкульозом, який не віднесено до 1-ї категорії.

До **4-ї категорії** відносяться хворі з **хронічним туберкульозом** різної локалізації з бактеріовиділенням та без бактеріовиділення; хворі на мультирезистентний туберкульоз.

Додаток 6

Планування виписки

Беручи до уваги те, що пацієнти виписуються із стаціонару та переводяться на амбулаторне лікування або можуть переводитися з одного медичного закладу в інший, необхідно докласти всіх зусиль для здійснення безперервного лікування і його контролю.

Завідувач або лікуючий лікар стаціонарного відділення, де перебуває пацієнт, зв'язується по телефону з районним фтизіатром та інформує його про дату виписки. Вони разом районним фтизіатром (з урахуванням побажання хворого) намічають план амбулаторного лікування після виписки із стаціонару. Якщо пацієнт переводиться з району, то районний фтизіатр несе відповідальність за заповнення всіх необхідних для переведення паперів і занесення результатів лікування «Журнал реєстрації випадків туберкульозу в районі (ТБ 03)», у тому районі, де пацієнт був зареєстрований з самого початку.

«Виписка з історії хвороби або амбулаторної картки (ТБ 09)» є доповненням до «Медичної картки лікування хворого на туберкульоз (ТБ 01)» і містить в собі додаткову необхідну інформацію про пацієнта, яка відсутня у картці. Ця форма обов'язково заповнюється лікуючим лікарем при виписці хворого зі стаціонару чи переведенні хворого, який лікувався амбулаторно, в інший стаціонар чи заклад охорони здоров'я.

На кожного хворого, який знаходився на лікуванні у стаціонарі чи амбулаторно, потрібно заповнити 3 копії «Виписки з історії хвороби або амбулаторної картки (ТБ 09)» для зберігання:

- у хворого, який вибуває зі стаціонару чи амбулаторного лікування;
- у закладі охорони здоров'я, що виписав хворого;
- у закладі охорони здоров'я, до якого хворий переводиться для подальшого лікування.

Пацієнт може бути виписаним зі стаціонару тільки у разі забезпечення йому контрольованого лікування на амбулаторному етапі. При виписці зі стаціонару лікуючий лікар надсилає виписку районному фтизіатру та до реєстру (регіональний протитуберкульозний диспансер, який реєструє усі випадки туберкульозу в регіоні).

Якщо пацієнт не з'явився в диспансер протягом 3-х діб його розшукує районний фтизіатр за допомогою медичної сестри. Працівник реєстру (регіонального протитуберкульозного диспансеру), у свою чергу, контролює чи з'явився пацієнт до районного фтизіатра та контролює дії фтизіатра по розшукуванню пацієнта.

Амбулаторне лікування

Під час фази продовження лікування проводиться амбулаторно під безпосереднім спостереженням медичного працівника (лікаря, фельдшера чи медсестри) відповідно до вимог чинного законодавства.

Відповідальність за проведення амбулаторного лікування несе районний фтизіатр, на якого покладено наступні функції:

- призначення амбулаторного контрольованого лікування;
- направлення до дільничного терапевта, лікаря загальної практики – сімейної медицини або фельдшера (або родичем у разі неможливості проведення

контрольованого лікування в медичних закладах) для проведення контрольованого лікування хворих та забезпечення медичних працівників протитуберкульозними препаратами 1 раз на місяць;

- консультування хворих 1 раз на місяць та частіше за потребою (у разі виникнення небажаних побічних реакцій або зміни перебігу захворювання);
- завершення основного курсу хіміотерапії та звітування про результат лікування;
- диспансерне спостереження за пацієнтами після завершення основного курсу хіміотерапії.

«Медична картка лікування хворого на туберкульоз (ТБ 01)» буде використовуватися протягом усього курсу лікування та заповнюється лікарем чи медсестрою. Під час кураторських візитів фтизіатр адміністративної території (Автономної Республіки Крим, області, міста, району) повинен періодично перевіряти *«Медичні картки лікування хворого на туберкульоз (ТБ 01)»*.

Якщо карта не заповнена чи в ній відсутня інформація, то фтизіатр адміністративної території (Автономної Республіки Крим, області, міста, району) повинен заповнити карту разом з медичним працівником, щоб переконатися, що співробітник закладу охорони здоров'я розуміє процедуру заповнення *«Медичної картки лікування хворого на туберкульоз (ТБ 01)»*.

Основним критерієм закінчення основного курсу антимікобактеріальної терапії є припинення бактеріовиділення на тлі загоєння деструкції та каверн, або клініко-рентгенологічної стабілізації процесу, в т.ч. із загоєнням порожнини розпаду або зі збереженням залишкової порожнини.

Результат лікування реєструється у відповідному стовпці *«Журналу реєстрації випадків туберкульозу в районі (ТБ 03)»*.

Додаток 7

Побічні ефекти від антимікобактеріальних препаратів I ряду

Препарат	Побічні ефекти		Методи реєстрації	Методи корекції
	Часті	Рідко зустрічаються		
Н		Запаморочення, головний біль, ейфорія, порушення сну, парестезії, психози, периферичні неврити, серцебиття, порушення функції печінки, гепатит, алергічні реакції (еозинофілія, дерматит)	Огляд і опитування, загальний та біохімічний аналіз крові, огляд невропатолога	Призначення вітамінотерапії (перш за все вітаміну В6), гепатопротекторів, перехід на інтермітуючий прийом
Р		Диспепсичні явища (біль в животі, нудота, блювота, втрата апетиту), гепатотоксичні реакції (у тому числі лихоманка), гостра ниркова недостатність, міалгії, артралгії, гематологічні порушення, анафілактичні реакції	Огляд і опитування, загальний та біохімічний аналіз крові	Припинити прийом у разі анафілактичного шоку, гострої ниркової недостатності. Тимчасово припинити прийом при гепатиті, гематологічних реакціях. Гепатотропна терапія при гепатотоксичних реакціях, гепатиті. Антигістамінна терапія при алергічних реакціях
З	Диспепсичні явища (нудота, анорексія, блювота), почервоніння шкіри	Гепатит, артралгія, алергічні реакції (дерматит, еозинофілія)	Огляд і опитування хворого, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові	При вираженій реакції відміна препарату. Призначення антигістамінних препаратів, гепатопротекторів. Інтермітуючий прийом
Е		Ретробульбарний неврит, погіршення гостроти зору, крововилив у сітківку, запаморочення, головний біль, парестезії, диспепсичні явища, утруднення виділення харкотиння, підвищення його в'язкості	Огляд і опитування хворого. Огляд окуліста, невропатолога	Припинити прийом, призначити вітаміни групи В, відхаркуючі засоби
С	Шум та дзвін у вухах, погіршення слуху	Нефротоксичність, хитка хода, запаморочення, ністагм, нестійкість у позі Ромберга, підвищення артеріального тиску	Огляд і опитування хворого, аудіометричний контроль та контроль функції вестибулярного апарату, аналіз сечі	Відміна препарату (повна або тимчасова). Зменшення дози, інтермітуючий прийом. Призначення антигістамінних препаратів, вітамінотерапії

Додаток 8

Дії при перериванні лікування туберкульозу

Переривання на період менше одного місяця				
<ul style="list-style-type: none"> • Розшукати пацієнта • Вирішити проблему, що викликала переривання • Продовжити лікування і компенсувати прийом втрачених доз 				
Переривання на період від одного до двох місяців				
Дія 1		Дія 2		
<ul style="list-style-type: none"> • Розшукати пацієнта • Вирішити проблему, що викликала переривання Зробити 3 мазка мокротиння та продовжити лікування, очікуючи на результати	Негативний мазок чи ПЛТБ	Продовжити лікування і продовжити, щоб компенсувати прийом втрачених доз		
	Один або більше позитивних мазків	Лікування проводилось < 5 місяців	Продовжити лікування і продовжити, щоб компенсувати прийом втрачених доз	
		Лікування проводилось > 5 місяців	Категорія I: розпочати лікування за категорію II Категорія II: переглянути (можливо хронічне захворювання)	
Переривання більше двох місяців				
<ul style="list-style-type: none"> • Зробити 3 мазки мокротиння • Вирішити проблему, що викликала переривання <ul style="list-style-type: none"> • Не продовжувати лікування до отримання результатів тесту медикаментозної чутливості 	Негативний мазок чи ПЛТБ	Клінічне рішення на індивідуальній основі – перересстрація, продовження лікування або відмова від подальшого лікування		
	Один або більше позитивних мазків	Категорія I	Розпочати лікування за категорію II	
		Категорія II	Переглянути Категорію (можливо хронічне захворювання)	

Додаток 9

Визначення результатів лікування

Ефективність лікування хворих 1,2,3 клінічної категорії хворих Вилікування (за мазком; за посівом)

Вилікування – це досягнення припинення бактеріовиділення, підтверджене мазком і/або бактеріологічним дослідженням, та клініко-рентгенологічної стабілізації після завершення призначеного повного курсу антимікобактеріальної терапії.

Пацієнт з негативними результатами бактеріологічного дослідження мокротиння (за мазком або посівом) в останній місяць лікування та принаймні один раз при попередніх дослідженнях та який отримав всі дози препаратів, передбачені режимом лікування, вважається *вилікуваним за мазком чи посівом, тобто вилікуванням підтвердженим мазком чи посівом*.

Якщо в кінці лікування було зроблено посів, то треба зачекати його результат. Іншими словами, хворий може бути вилікуваним «За Мазком» тільки в тому разі, якщо в кінці лікування не було отримано результату посіву (посів «проріс»), або взагалі посів не було зроблено.

Вилікування клініко-рентгенологічне

Вилікування, яке підтверджене клініко-рентгенологічними даними, або вилікування клініко-рентгенологічне, передбачає загоєння деструкції чи каверни (якщо вони були).

Лікування завершене – це досягнення *клініко-рентгенологічної стабілізації* (відсутність подальшої позитивної динаміки залишкових змін, у тому числі залишкових порожнин, при порівнянні результатів рентгено-томографічних досліджень, виконаних з інтервалом в 3–6 місяців, клініко-рентгенологічної стабілізації) після завершення призначеного повного курсу антимікобактеріальної терапії.

Таким, що завершив лікування, вважається пацієнт:

- в якого до початку лікування був негативний результат дослідження мокротиння за мазком і за посівом;
- який мав до початку лікування позитивний мазок та/або посів мокротиння, який завершив курс лікування, але не має необхідного числа негативних аналізів мазків та(або) посівів на 5-му місяці й пізніше.

Невдача лікування (за мазком; за посівом; клініко-рентгенологічна)

Невдача лікування – це збереження або поява бактеріовиділення, підтвердженого мазком і(або) посівом або відсутня клініко-рентгенологічна стабілізація після призначеного повного курсу антимікобактеріальної терапії понад 5 місяців.

Якщо в кінці лікування було зроблено посів, то треба зачекати його результат.

Іншими словами, хворий може мати результат «Невдача лікування за Мазком» тільки в тому разі, якщо в кінці лікування не було отримано результату посіву (посів «проріс»), або взагалі посів не було зроблено.

Невдача лікування клініко- рентгенологічна вважається тоді, коли бактеріовиділення (за мазком або посівом) відсутнє, але зберігається каверна чи деструкція із засівом, інфільтрацією, клінічно із кровохарканням чи спонтанним пневмотораксом тощо, тобто клініко-рентгенологічно туберкульозний процес зберігається активним, хоча бактеріовиділення відсутнє (M–, K–).

У разі «Невдачі лікування» хворий потребує негайної перереєстрації в Категорію 2 і початку режиму повторного лікування.

Помер - хворий помер з будь-якої причини до закінчення призначеного повного курсу антимікобактеріальної терапії. У цих випадках диференціюють «смерть від туберкульозу» і «смерть від інших причин».

Перерване лікування. Цей результат реєструється у разі, коли хворий перервав лікування на два і більше місяця. Записавши «галочкою» (✓) цей результат дописують цифру – на скільки днів хворий перервав лікування.

Вибулим або Переведеним вважається хворий, який виїхав з адміністративної території або переведений з одного відомства в інше (наприклад: звільнений з в'язниці, де почав лікування) і остаточний результат лікування якого невідомий.

Додаток 10

Дози та форми випуску АРВ-препаратів для дорослих та підлітків

Препарат*	Рекомендована доза
<i>НІЗТ</i>	
Абакавір (ABC)	300 мг 2 рази на добу
Диданозин (ddI)	400 мг один раз на добу (250 мг, якщо маса тіла <60 кг) або 200 мг 2 рази на добу
Ламівудин (3TC)	150 мг 2 рази на добу або 300 мг один раз на добу
Зидовудин (AZT)	300 мг 2 рази на добу
Ставудин (d4T)	30 мг 2 рази на добу
Тенофовір (TDF)	300 мг один раз на добу
<i>ННІЗТ</i>	
Іфавіренц (EFV)	600 мг один раз на добу
Невірапін	200 мг один раз на добу в перші два тижні лікування, потім 200 мг 2 рази на добу
<i>ІІІ</i>	
Лопінавір/ритонавір (LPV/r)	400/100 мг 2 рази на добу
Лопінавір/ритонавір+ Ритонавір ((LPV/r +RTV); в сполученні з рифампіцином	400/400 мг 2 рази на добу або 600/150 мг 2 рази на добу

*Спектр препаратів розширюється за рахунок розробки та реєстрації нових АРВ препаратів.

Форми випуску АРВ-препаратів для дорослих та підлітків

Препарат	Форма випуску	Доза діючої речовини
Монокомпонентні		
Абакавір	Таблетки	300 мг
	Капсули з уповільненим вивільненням	250, 400 мг
Диданозин	Капсули кишково розчинні	250, 400 мг
Ламівудин	Таблетки	150 мг
Зидовудин	Таблетки	300 мг
	Капсули	100 мг
	Розчин для в/в введення	10 мг/мл
Ставудин (d4T)	Капсули	30 мг
Тенофовір	Таблетки	300 мг
Іфавіренц	Таблетки,	600 мг
	капсули	200 мг
Невірапін	Таблетки	200 мг
Лопінавір/ритонавір	Таблетки, капсули	200 мг/50 мг, 133,3 мг/33,3 мг
Ритонавір	Капсули	100 мг

Комбіновані препарати з фіксованою дозою		
Зидовудин + ламівудин	Таблетки	300 мг + 150 мг
Зидовудин + ламівудин + абакавір	Таблетки	300 мг + 150 мг + 300 мг
Тенофовир + емтрицитабін	Таблетки	300 мг + 200 мг

Додаток 11

Невдача АРТ

Невдача АРТ визначається за наступними критеріями: вірусне навантаження, рівень клітин CD4, а також на підставі клінічних даних.

Вірусологічна невдача

- Нездатність досягти зменшення вірусного навантаження до рівня нижче 50 копій/мл через 24 тижня лікування розцінюється як вірусологічна невдача.
- На ризик вірусологічної невдачі вказує вірусне навантаження на рівні вище 1000 копій на 4-8 тижні АРТ.
- Якщо через 24 тижні лікування вірусне навантаження лишається визначальною (вище 50 копій/мл), необхідно виключити наступні причини вірусологічної невдачі лікування: низький рівень прихильності, недостатня концентрація АРВ препарату внаслідок порушення всмоктування чи лікарських взаємодій.
- При проведенні АРТ необхідний ретельний контроль та підтримка прихильності, оцінка та прогнозування лікарських взаємодій, а при можливості-здійснення моніторингу терапевтичних рівнів антиретровірусних препаратів.
- Якщо вищенаведених причин вірусологічної невдачі не виявлено, слід розглянути можливість зміни схеми АРТ, тобто призначення схеми другого ряду.
- Треба прийняти до уваги, що так звані «бліпи» вірусного навантаження - незначні підвищення вірусного навантаження з рівня нижче порогу чутливості тест системи приблизно до 1000 копій/мл, можуть мати місце без виникнення стійкого штаму вірусу, проте вказують на необхідність обговорення з пацієнтом прихильності до лікування. В такій ситуації також може бути корисним моніторинг терапевтичних рівнів АРВ препаратів. «Бліп» підлягає контролю через 2-4 тижні.
- У випадку встановленої вірусологічної невдачі лікування, ключовим питанням є, наскільки небезпечно продовження попередньої схеми АРТ. У першу чергу підлягають зміні схеми на основі ННЗТ: застосування неефективної схеми вже за кілька тижнів може спричинити розвиток стійкості до інших компонентів схеми (НЗТ) і значно обмежити терапевтичний вибір щодо наступних схем лікування.
- Вірусне навантаження є найпершим індикатором успіху або невдачі лікування.

Дещо запізнюється по відношенню до вірусного навантаження відповідь зростання кількості лімфоцитів CD4 (або його відсутність). Таким чином, вірусне навантаження слід розглядати у сукупності з рівнем клітин CD4. У деяких випадках (особливо при застосуванні комбінації TDF+ddI) має місце парадоксальна реакція: наявність вірусологічної ефективності у поєднанні з погіршенням імунологічного показника CD4. У випадку вірусологічно ефективної АРТ на фоні імунологічної або клінічної невдачі лікування, доцільність зміни схеми АРТ не є доведеною. Подібні випадки вимагають залучення національних експертів з АРТ для реалізації індивідуального підходу до лікування.

Імунологічна невдача

- Якщо визначення вірусного навантаження не є доступним, як показник успіху або невдачі лікування слід використовувати відповідь зростання кількості клітин CD4.
- Нездатність підвищити рівень клітин CD4 більше ніж на 50 клітин/мм³ протягом першого року АРТ вважається імунологічною невдачею. (В середньому приріст рівня клітин CD4 становить 100-150 клітин/мм³ на рік у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, тобто „наївних”).
- Якщо рівень клітин CD4 не підвищився протягом 9 місяців від початку АРТ, слід обміркувати можливість призначення АРТ другого ряду. У такій ситуації досить цінним є визначення вірусного навантаження. Вірусне навантаження нижче порога чутливості тест системи свідчить про доцільність збереження призначеної схеми, вірусне навантаження > 50 копій/мл вказує на імунологічну невдачу та необхідність призначення схеми другого ряду та/або перевірки прихильності пацієнта.
- Якщо рівень клітин CD4 не підвищився за шість місяців, слід повторно оцінити та забезпечити прихильність до лікування.

Клінічна невдача

- Про клінічну невдачу свідчить розвиток опортуністичної інфекції або пов'язаного з ВІЛ захворювання після достатньо тривалого проведення АРТ (*обережно*: протягом перших трьох місяців лікування це може бути проявом синдрому відновлення імунної системи, особливо у разі початку АРТ при рівні CD4 < 50 клітин/мм, див. розділ 11). Велику цінність для прийняття рішення стосовно схеми другого ряду в подібних клінічних ситуаціях має показник вірусного навантаження.

Маркери невдачі схеми АРТ

	Вірусологічна невдача	Імунологічна невдача	Клінічна невдача
Маркер	Вірусне навантаження	рівень CD4	Інфекція (асоційована з ВІЛ)
Час від початку АРТ	24 тижні	48 тижнів	48 тижнів
Показник	> 50 копій/мл	Збільшення менше ніж на 50 клітин/мкл	Опортуністична інфекція (слід виключити синдром відновлення імунної системи)

Додаток 12

Поширені побічні ефекти препаратів АРТ та тактика ведення пацієнтів

Препарат	Побічні ефекти	Примітки	Тактика ведення пацієнта
AZT	Супресія кісткового мозку: • анемія та/або нейтропенія/або тромбоцитопенія	Контроль загального аналізу кров через 2 тижні від початку терапії, потім – щомісяця протягом 6 місяців, далі-- 1 раз на 3 місяці (якщо ситуація стабільна)	При вираженій анемії (Hb ≤ 80 г/л) та /або лейкопенії (загальна кількість лейкоцитів ≤ 1,5-2 x 10 ⁹ /л) заміна AZT на d4T . Для корекції анемії застосовувати еритропоетин; лейкопенії - гранулоцитарний або гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
	Розлади ШКТ: • нудота • блювання • діарея	Розлади ШКТ легкого ступеня розвиваються відносно часто, але майже завжди після першого місяця прийому препарату стан пацієнта покращується	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту, симптоматичне лікування Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі - кожні 3 місяці для диференційної діагностики нудоти, блювання в якості проявів гепатотоксичності
	Розлади ЦНС: • головний біль • міалгії • втомлюваність • безсоння	90% пацієнтів здатні переносити ці побічні ефекти	Якщо пацієнт не може їх переносити, замініть AZT на d4T
	Потемніння нігтьових пластинок	Немає уражень шкіри	Рекомендувати не надавати цьому значення
ЗТС	Добре переноситься		
ddI	Панкреатит	Ризик підвищується у поєднанні з d4T; поєднання суворо не рекомендується при вагітності	У випадку вираженості відмінити препарат
	Периферична нейропатія	Ризик підвищується у поєднанні з d4T, поєднання суворо не рекомендується при вагітності	Симптоми звичайно зникають протягом 2—3 тижнів після скасування препаратів Призначити інший препарат класу НІЗТ, позбавлений нейротоксичної дії (наприклад, AZT, ABC)
ABC	Розлади ШКТ: • нудота • блювання • діарея • анорексія	Розлади ШКТ легкого ступеня розвиваються досить часто, але майже завжди після першого місяця прийому препарату стан пацієнта покращується	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту, симптоматичне лікування Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі-- кожні 3 місяці для диференційної діагностики нудоти, блювання в якості проявів гепатотоксичності
	Розлади ЦНС: • головний біль	90% пацієнтів здатні переносити ці побічні ефекти	Якщо пацієнт не може їх переносити, замініть ABC на інші НІОТ
	Реакція гіперчутливості: • підвищення температури тіла в сполученні з гострим порушенням дихання та розладом ШКТ	Важкий побічний ефект!	Негайно припинити прийом ABC та всіх препаратів АРТ
TDF	Розлади ШКТ	Розлади ШКТ розвиваються не часто, мало даних	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту, симптоматичне лікування

Препарат	Побічні ефекти	Примітки	Тактика ведення пацієнта
	Нефротоксична дія	Мало даних. Частіше в осіб із попереднім ураженням нирок Рідко: побічний ефект може бути важким (тубулярна недостатність)	Контролювати рівні креатиніну в крові, враховувати анамнез. Проводити симптоматичну терапію. В разі необхідності призвести корекцію дози: TDF через день (потрібне визначення кліренсу креатиніну). Відміна TDF необхідна у випадку важкої ниркової тубулярної недостатності). На підставі результатів спостереження кількох хворих, є повідомлення про необхідність гемодіалізу у випадку виникнення ускладнень.
EFV	Розлади ЦНС: • запаморочення • безсоння • патологічні сновидіння • зміни особистості	Ці побічні ефекти зустрічаються у 50% пацієнтів, але зазвичай послаблюються і зникають протягом 2-3- тижнів.	Рекомендувати прийом препарату перед сном. Не рекомендований прийом перед сном важкої їжі із високим вмістом жирів. У випадках важких розладів ЦНС, важкої депресії, суїцидальних тенденціях показана заміна EFV на LPV/rtv, або NFV.
NVP	Токсична дія на печінку	Реєструється у 12,5% пацієнтів, які приймають NVP. При наявності у пацієнта вірусних гепатитів В і С ризик гепатотоксичних ефектів значно зростає.	Приймати початкову дозу протягом перших двох тижнів (1 таблетка на день), після чого збільшити її до терапевтичної. Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі - кожні 3 місяці. Якщо АЛТ підвищується > норми в 6-8 разів, необхідно тимчасово припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів доти, доки АЛТ не знизиться до прийнятної рівня, потім розпочати нову схему АРТ на основі III. Можна спробувати схему з EFV. Для корекції порушень застосовувати гепатопротектори.
	Висипка	Виникає в 15-30% випадків. Відміна вимагається в 7% випадків. Рідкісні випадки синдрому Стивенса-Джонсона.	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту. Необхідно диференціювати з алергічною реакцією на інші препарати (котримоксазол, антибіотики та інші). При появі макульозної, папульозної висипки або сухого лущення шкіри прийом NVP слід продовжувати, але не збільшувати дозу до зникнення висипки. При появі пухирців, виразок, мокнучих ділянок з лущенням або вогнищ ураження слизових оболонок, або лихоманки слід припинити АРТ, в подальшому заміна NVP на III.
LPV/rtv	Розлади ШКТ: • діарея • підвищення активності печінкових трансаміназ • порушення обміну ліпідів • гіперглікемія з інсулінорезистентністю	Розлади ШКТ різного ступеню виникають у 15-25% випадків. Важка діарея зустрічається рідко. Підвищення АЛТ >5 разів-- у 10% випадків. Порушення ліпідного обміну та інсулінорезистентність є віддаленими побічними ефектами, виникають при тривалому прийомі препарату.	У випадку діареї-приймати достатньо рідини, не допускати зневоднення, застосовувати антидіарейні препарати Контролювати рівень АЛТ - 1 раз на 3 місяці. Для корекції гіпертрансфераземії застосувати гепатопротектори Контроль ліпідів 1 раз на 6 місяців та глюкози крові 1 раз на 3 місяці. У випадку непереносимості - заміна LPV/rtv на препарат класу НІЗТ: EFV або NVP, або III: NFV.

Додаток 13
Серйозні побічні реакції від АРВ препаратів:
клінічні прояви, діагностика і тактика ведення пацієнтів

Побічна реакція	Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
Гострий гепатит, некроз печінки (загрожує життю)	NVP (2%), частіше якщо CD4 >250 мкл ¹ у жінок, та >400 мкл ¹ у чоловіків, рідше EFV; ще рідше AZT, ddI, d4T (<1%); інгібітори протеази (ІП): частіше всього RTV у випадку використання в терапевтичній дозі, а не в якості бустеру	Жовтяниця, гепатомегалія, симптоми розладів ШКТ, втомлюваність, втрата апетиту; підвищення АЛТ/АСТ. Гепатит, спричинений прийомом NVP, може супроводжуватися симптомами алергічної реакції (висипка, загальні симптоми, лихоманка, еозинофілія) Зазвичай розвивається в перші 6-18 тижнів лікування, рідко – через 48 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярно визначати рівень АЛТ, АСТ, білірубіну – через два тижні після початку лікування, потім щомісячно протягом 6 місяців, надалі - кожні 3 місяці при стабільній ситуації • Симптоматична терапія • Негайно припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів • NVP слід відмінити, в подальшому, коли клінічний стан хворого та лабораторні показники повернуться до норми, розпочати нову схему АРТ на основі ІП
Гострий панкреатит	ddI + d4T >ddI >d4T ddI – 1-7%, рідше за умов підбору дози; ризик підвищується при зловживанні алкоголю	Нудота, блювання, болі в животі, підвищений рівень ліпази	<ul style="list-style-type: none"> • Регулярно визначати рівень панкреатичних амілази і ліпази у сироватці крові • Симптоматична терапія, знеболення, парентеральне харчування • Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів <p>Після перерви почати нову схему АРТ з новим НІЗТ, який не здійснює токсичної дії на підшлункову залозу (наприклад, AZT, TDF, ABC)</p>
Лактацидоз (загрожує життю)	ddI + d4T >ddI >d4T >AZT Всі нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (НІЗТ)	Перші клінічні прояви лактацидозу можуть бути найрізноманітнішими: у продромальному періоді можуть розвиватися загальна слабкість та втомлюваність, розлади ШКТ (нудота, блювання, діарея, болі в животі, гепатомегалія, втрата апетиту і немотивована втрата ваги), розлади дихання (прискорене дихання, задишка) або неврологічні симптоми (включаючи м'язову слабкість), панкреатит, поліорганні ураження 1-10 на 1 000 пацієнто-років для ddI та d4T	<ul style="list-style-type: none"> • Контроль рівня молочної кислоти при наявності клінічних симптомів • Контроль рівня ЛДГ, АЛТ, електролітів при наявності симптомів • Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів та нормалізації стану хворого; після повного припинення АРТ симптоми можуть зберігатися тривало (місяці) або посилюватися • Патогенетична синдромальна терапія (бікарбонат натрію, інфузійна терапія, ШВЛ при

Побічна реакція	Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
			<p>вираженій дихальній недостатності, гемодіаліз)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тіамін і рибофлавін • При поновленні АРТ заміна на інші НІЗТ: АВС, ТДФ, ЗТС, ФТС, або призначення схеми, що включає 1 ІІ + 1 ННІЗТ (тобто схема без НІЗТ)
<p>Реакція гіперчутливості (загрожує життю)</p>	<p>АВС та NVP</p>	<p>АВС: <u>Гострий початок:</u> спектр клінічних проявів включає підвищення температури, втомлюваність, міалгії, нудоту й блювання, діарею, болі в животі, фарингіт, кашель, задишку; може з'являтися висипка; оскільки такі симптоми характерні для більшості поширених інфекційних захворювань, розвиток реакції гіперчутливості перш за все слід припустити у випадку, коли після початку прийому АВС гостро виникають порушення дихання, що супроводжуються розладом ШКТ 5%, зазвичай у перші 6 тижнів лікування</p> <p>NVP: <u>Загальні симптоми:</u> підвищення температури, міалгії, артралгії, гепатит, еозинофілія, можлива висипка</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Не починати разом з іншими препаратами, які можуть спричинити висипку (ННІЗТ) • Нагляд за станом шкірних покривів • Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів. На фоні прийому препарату реакція гіперчутливості посилюється і може призвести до смерті хворого • Призначити підтримуючу терапію (антигістамінні препарати, кортикостероїди) • Не можна ніколи надалі поновлювати прийом АВС (або NVP) через небезпеку анафілактичних реакцій та смерті хворих • Після зникнення симптомів поновлюють АРТ, замінивши АВС на інший НІЗТ: AZT, TDF, або d4T, якщо реакція гіперчутливості пов'язана з АВС; якщо вона пов'язана з NVP, призначити схему, що містить ІІ, або схему на основі НІЗТ (3 НІЗТ)
<p>Виражена висипка/синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз</p>	<p>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ): NVP, EFV NVP – 1% EFV – 0,1%</p>	<p>Висипка звичайно з'являється в перші 2-4 тижні лікування. Характерна еритематозна, макулопапульозна висипка із злиттям елементів, найбільш виражена на тулубі та руках, може супроводжуватися сверблячкою. Температура підвищується не у всіх пацієнтів</p> <p>Синдром Стивенса-Джонсона, чи токсичний епідермальний некроліз, що загрожує життю хворого, розвивається у 1% хворих, які отримують NVP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Моніторинг стану шкіри, температури тіла, часті відвідування • Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів • Припинити прийом NVP і ніколи його не поновлювати, якщо висипка супроводжується загальними симптомами (підвищенням температури), чи спостерігаються важкі ураження шкіри (з ураженням слизових оболонок чи по типу кропив'янки), чи синдром

Побічна реакція	Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
			<p>Стівенса-Джонсона (токсичний епідермальний некроліз)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Після зникнення симптомів відновити АРТ, призначивши препарати іншого класу (наприклад, 2 НІЗТ і 1 ІІ чи 3 НІЗТ)
<p>Важка периферична нейропатія (може бути незворотною, якщо не припинити прийом цих препаратів)</p>	<p>ddI, d4T 10%, через кілька місяців лікування, також після декількох років</p>	<p>Може спостерігатися інтенсивний біль, втрата чутливості дистальних відділів верхніх та нижніх кінцівок, втрата периферичних рефлексів, м'язова слабкість</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Здійснювати контроль стану периферичних нервів • Попередити пацієнта про можливі прояви ускладнення • Припинити прийом всіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів • Призначити нейралгін • Призначити антидепресанти • Призначити тіамін і рибофлавін • При відновленні лікування призначити інший препарат класу НІЗТ, позбавлений нейротоксичної дії (наприклад, AZT, TDF, ABC)
<p>Підвищення рівня трансаміназ > норми в 5-6 разів</p>	<p>Всі ННІЗТ (особливо NVP) Всі ІІ</p>	<p>Якщо немає інших пояснень, необхідно виключити ВГВ, ВГС</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Здійснювати контроль АЛТ через два тижні після початку лікування, потім щомісячно протягом 6 місяців, надалі кожні 3 місяці при стабільній ситуації • Виключити інші причини порушення: прийом гепатотоксичних лікарських препаратів, наркотиків, вірусні гепатити • Припинити ННІЗТ • Індивідуальне рішення: при продовженні ІІ перевищення норми АЛТ у 5 разів часто зникає
<p>Важка тубулярна ниркова недостатність</p>	<p>TDF. Частіше в осіб із попереднім ураженням нирок в анамнезі</p>	<p>Синдром Фанконі</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Відміна TDF у випадку важкої ниркової тубулярної недостатності • На підставі результатів спостереження кількох хворих, повідомлення про необхідність гемодіалізу у випадку виникнення ускладнень • Кількість відомостей лишається недостатньою

Додаток 14

Перешкоди до високої прихильності та шляхи її підвищення

Визначено декілька груп чинників, які визначають ступінь прихильності:

- чинники з боку пацієнта та його найближчого оточення;
- чинники з боку медичних працівників, медичних установ та груп супроводу АРТ;
- чинники з боку схеми лікування.

Чинники з боку пацієнта та його найближчого оточення

Роль самих пацієнтів є провідною. Неможливо заздалегідь передбачити, хто з пацієнтів продемонструє високу прихильність, а хто ні. Дослідження довели, що такі фактори як стать, раса, вік, соціально-економічний статус, рівень освіти та вживання наркотиків у минулому, не є надійними прогностичними критеріями дотримання вимог лікування. До того ж рівень готовності окремої особи з часом може коливатися й змінюватися. Більшість ЛЖВ, які отримують лікування, принаймні одноразово демонструють низьку готовність.

Ймовірні причини низького рівня готовності:

- низький рівень інформованості та нездатність зорієнтуватися у призначених ліках;
- страх викриття ВІЛ-статусу, занепокоєність, що прийом препаратів може цьому сприяти;
- психічні захворювання та розлади, зокрема депресія;
- страх або негативний досвід побічних ефектів лікування;
- на мотивацію та готовність можуть впливати релігійні погляди;
- низький рівень матеріального забезпечення може значно ускладнювати виконання дієтичних вимог схеми;
- брак навичок дотримання режиму;
- недостатня підтримка хворого з боку сім'ї та близького оточення;
- активне споживання наркотиків та алкоголю відбивається на здатності хворого пристосуватися до рутинного прийому препаратів та дотримуватися режиму лікування.

Стратегії підвищення готовності:

- оцінка знань та розуміння необхідності проведення АРТ; просвітницькі заходи у випадках браку інформації або недостатнього її усвідомлення;
- оцінка занепокоєння особи стосовно проведення АРТ, швидке реагування на хибні уявлення та стереотипи;
- оцінка мотивації та готовності до АРТ перед початком та регулярно після початку лікування;
- обговорення зрозумілої для хворого стратегії лікування, якої він готовий дотримуватися;

- не поспішаючи, під час відвідувань лікаря, під час повторних зустрічей (звичайно необхідні 2-3 візити до лікаря), поінформувати хворого щодо специфіки лікування, пояснити мету лікування та необхідність дотримання призначеної схеми;
- надати в письмовому вигляді графік прийому ліків, пам'ятки з ілюстраціями лікарських препаратів (якщо такі є), спеціальні контейнери для таблеток, розраховані на день або на тиждень, рекомендувати використання годинника з дзвінком для нагадування; надати допомогу з виховання звички систематичного прийому ліків;
- розробка конкретного плану для конкретної схеми лікування, із урахуванням зв'язку з прийомами їжі, розпорядком дня, можливих побічних ефектів;
- розробка стратегії щодо викриття ВІЛ-статусу хворим в його найближчому оточенні;
- розробка стратегії прийому ліків на час виконання професійних обов'язків та під час відряджень, мандрівок, запобігання викриттю ВІЛ-статусу;
- поінформувати хворого про типові побічні ефекти, бути готовим до їх появи та відповідного лікування;
- слід регулярно проводити оцінку психічного здоров'я. Існуючі проблеми та відхилення від норми підлягають професійному лікуванню до початку проведення АРТ;
- вплив на соціальні чинники та фактори оточення: слід налагодити співпрацю зі спеціалізованими службами соціальної допомоги, іншими закладами та організаціями, які можуть надати допомогу;
- проводити роботу з родиною та близьким оточенням хворого з метою допомоги в інформуванні, корекції хибних уявлень, покращанні психологічного клімату, організації підтримки;
- оцінка поведінки та навичок дотримання режиму. Якщо виявлено брак таких навичок, слід надати відповідну допомогу (медичні сестри, соціальні працівники, родина тощо).
- для активних СІН важливим є доступ до наркологічної допомоги, програм зменшення шкоди, в тому числі ЗПТ: бупренорфін, метадон; програм реабілітації; наявність доступної команди підтримки, яка їх не засуджує.

Жоден хворий не повинен автоматично викреслюватися з кандидатів на антиретровірусну терапію лише тому, що деякі особливості поведінки або інші характеристики можуть видатися підставою для поганого прогнозу в плані дотримання лікування.

Чинники прихильного ставлення з боку медичних працівників, медичних установ та груп супроводу АРТ

Ймовірні причини низького рівня прихильного ставлення:

- відсутність стратегії медичного закладу стосовно прихильного ставлення;

- недоліки організації надійного та зручного для пацієнта доступу до медичної допомоги або лікарського препарату;
- незадовільні стосунки між лікарем і пацієнтом;
- дискримінація та засуджуюче ставлення до пацієнта;
- недооцінка бажання пацієнта відігравати активну роль у прийнятті рішень стосовно лікування;
- брак знань та навичок медичних працівників щодо формування високого рівня прихильного ставлення;
- відсутність комплексності послуг, зосереджених на потребах пацієнта, тобто неадекватний супровід;
- незадовільне партнерство з іншими організаціями, які можуть допомогти у формуванні та підтримці високого рівня прихильного ставлення.

Можливі стратегії покращання прихильного ставлення:

- кожна установа, яка здійснює лікування ЛЖВ, повинна мати письмову стратегію стосовно прихильного ставлення (готовності), яке регулярно переглядається в контексті накопичення нових знань та досвіду;
- висока прихильність – це процес, а не поодинокий випадок. Підтримка прихильності повинна бути включена до процесу медичного систематичного нагляду за станом здоров'я пацієнта;
- підтримку прихильності слід пропонувати, починаючи АРТ, змінюючи АРТ та під час рутинного систематичного нагляду за станом здоров'я пацієнта;
- необхідним є аналіз та вдосконалення правил і режиму отримання антиретровірусних препаратів у лікувально-профілактичному закладі із урахуванням потреб пацієнта;
- пропонуйте підтримку всім, уникаючи дискримінації та засуджуючого ставлення до пацієнта; як зазначалось вище, прихильність не можна прогнозувати. Тому послуги щодо вироблення прихильного ставлення слід надавати всім пацієнтам, визнаючи, що кожна особа може демонструвати і високу, і низьку прихильність;
- необхідно створити психотерапевтичне оточення: атмосфера довіри, відкритості; дотримання конфіденційності;
- позитивна оцінка пацієнтами своїх стосунків з лікарем підвищує сприйнятливості до АРТ;
- лікар має виступати джерелом інформації, надавати постійну підтримку та здійснювати моніторинг прихильності до АРТ;
- оскільки пацієнти не завжди правильно розуміють настанови медичних працівників, інформацію слід надавати в усній та письмовій формах, якою пацієнт може користуватися вдома; має перевірятися правильність розуміння наданої інформації;
- медичні працівники мають забезпечити достатнє розуміння пацієнтом перебігу ВІЛ-інфекції та пов'язаних з ним проблем, зв'язку між сприйнятливістю АРТ та стійкістю ВІЛ до ліків, особливостей та вимог до режиму прийому ліків призначеної йому схеми, потенційних побічних дій. Інформацію, надану усно, слід підтримати письмово;

- організувати спостереження на ранніх етапах (наприклад, оцінка по телефону) через кілька днів після початку АРТ допоможе визначити, чи потребує пацієнт додаткової інформації або має проблеми, що не виявлені раніше;
- надати хворому номер телефону лікаря, соціального працівника, консультанта з неурядових громадських організацій, щоб забезпечити безперервність контакту хворого з лікарем або консультантом з питань та проблем, що цікавлять пацієнта, між плановими візитами до лікувальної установи;
- здійснювати постійний моніторинг дотримання хворим лікування; підвищувати інтенсивність роботи в періоди зниження прихильного ставлення (наприклад, за рахунок частіших відвідин лікаря, використання ресурсів сім'ї/друзів, направлення до психіатричної або наркологічної служб);
- аналізувати вплив нових діагнозів, які ставляться хворому, на його готовність до АРТ (наприклад, депресія, захворювання печінки, схуднення, рецидиви наркоманії) та включати заходи щодо готовності до лікування таких хворих;
- бажання відігравати активну роль у прийнятті рішень стосовно лікування по-різному виявляється у різних пацієнтів; вивчення уподобань пацієнтів щодо такої участі може стати рушійною силою у формуванні їх прихильного ставлення;
- щоденники, графіки прийому таблеток, контейнери для препаратів, участь родини та друзів у нагадуванні може допомогти;
- створювати групи супроводу АРТ, групи підтримки сприятливості для всіх хворих, для проблемних хворих, для хворих з особливими потребами (наприклад, використовувати консультантів з числа однолітків для роботи з підлітками, або осіб з наркотичним анамнезом для СН). Бажано включити питання щодо прихильного ставлення до АРТ в регулярні плани роботи груп підтримки;
- медичні працівники потребують постійного навчання з питань вироблення прихильного ставлення;
- забезпечити навчання групи підтримки у питаннях прихильності до АРТ;
- реалізовувати програми навчання медичних сестер, членів спільнот, консультантів програм зменшення шкоди, добровольців, для закріплення інформації щодо прихильності;
- організувати співпрацю з ВІЛ-сервісними організаціями, групами підтримки ВІЛ-інфікованих, організаціями ЛЖВ, покращити доступ хворих до послуг таких організацій за рахунок контактів з ними або забезпечення тісного співробітництва неурядових громадських організацій та лікувального закладу з питань застосування АРТ, проводячи інформаційні сесії та обговорюючи практичну стратегію;
- оптимальне лікування, а прихильне ставлення є його визначальною умовою, і передбачає партнерство між усіма задіяними сторонами;
- ВІЛ-сервісним організаціям, групам підтримки ВІЛ-інфікованих, організаціям ЛЖВ слід розвивати ті напрямки роботи, які стосуються підвищення прихильного ставлення до АРТ, у т.ч. навчання, інформаційної підтримки, консультування за принципом «рівний-рівному», психологічної та емоційної підтримки, груп підтримки проведення АРТ (включно з роботою груп із

специфічними потребами: СІН, чоловіки, які мають секс з чоловіками, підлітки та ін.), інформаційно-консультативної допомоги по телефону, догляду вдома, соціальної підтримки, паліативної допомоги (вдома та в хоспісах), забезпечуючи безперервність догляду за хворими.

Чинники прихильного ставлення, пов'язані зі схемою АРТ

Прихильність не пов'язана з класом антиретровірусних препаратів. Різні пацієнти матимуть різноманітні індивідуальні потреби та уподобання стосовно дози, кількості таблеток, режиму прийому, дієтичних рекомендацій, побічних ефектів та попередження взаємодії лікарських препаратів. Те, що легко вдається одному, може становити серйозні труднощі для іншого.

Ймовірні причини низького рівня прихильного ставлення до АРТ:

- необхідність прийому препаратів частіше, ніж двічі на добу;
- велика кількість таблеток/капсул або їх великий розмір;
- складні дієтичні вимоги, складний режим прийому ліків (наприклад, один препарат схеми натще, а інший - після їди);
- токсичність та побічні ефекти лікування;
- негативна взаємодія препаратів АРТ між собою, а також з лікарськими засобами для лікування опортуністичних інфекцій та інших станів.

Можливі стратегії покращання прихильного ставлення:

- необхідно провести індивідуальну оцінку чинників способу життя пацієнта: моделі харчування, сну та роботи, щоб врахувати їх при виборі схеми;
- слід оцінити особисті уподобання пацієнта стосовно характеристик схеми (розмір таблетки, лікарська форма, кількість таблеток тощо);
- перед вибором схеми пацієнт обов'язково має побачити таблетки;
- заміна АРТ плацебо (вітамінами або чимось іншим) може допомогти виявити невідомі перешкоди до прихильного ставлення;
- перед початком АРТ або призначенням нової схеми лікування пацієнтів слід поінформувати про можливі побічні ефекти, вони також повинні знати про ймовірну тривалість побічних ефектів, можливості їх лікування, консультування, підтримки та медичної допомоги (в тому числі екстреної) у разі появи тих чи інших симптомів;
- важкі побічні ефекти потребують негайного лікування;
- слід уникати небажаної взаємодії ліків, у тому числі сумачії побічних ефектів.

**Голова Комітету з питань
протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим
соціально небезпечним хворобам**

В. І. Петренко