



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA**

Tuberculoza la adult

Protocol clinic național

PCN- 123

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 15.01.2015, proces verbal nr. 1**

**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 236 din 31.03. 2015
Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tuberculoza la adult”**

Elaborat de colectivul de autori:

Sofia Alexandru	Director IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valentina Vilc	Vicedirector management și strategii IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Constantin Iavorschi	Director adjunct știință și inovații IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Ana Donica	Vicedirector medical IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Dmitri Sain	Șef Laborator, laboratorul Managementul și Monitoringul tuberculozei, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Nicolae Nalivaico	Șef Serviciu Diagnostic, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Valeriu Crudu	Șef Laborator, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Aliona David	Șef Secție Consultativă , IMSP IFP „Chiril Draganiuc”
Aurelia Ustian	Catedra de Pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Stela Kulcițkaia	Catedra de Pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Corina Rotaru-Lungu	Laboratorul Imunologie și Alergologie, IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Recenzenți oficiali:

Ghenadie Curocichin	Catedra Medicina de Familie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Alexandru Coman	Agenția Medicamentului și Dispozitive Medicale
Stela Gheorghiuță	Centru Național de Sănătate Publică
Oleg Barbă	Centru Național de Management în Sănătate

CUPRINS

PREFAȚĂ	6
A. INTRODUCERE	7
A.1. Diagnosticul	7
A.2. Codul bolii (CIM 10)	7
A.3. Utilizatorii	7
A.4. Scopurile protocolului	7
A.5. Data elaborării protocolului	8
A.6. Data revizuirii următoare	8
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	8
A.8. Definițiile utilizate în document	9
A.9. Informația epidemiologică	9
B. GENERALITĂȚI	12
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	12
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulatoriu (fiziopneumolog)	17
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	19
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	22
C.1.1. Algoritm de diagnostic al TB	22
C.1.2. Algoritm de examinare microbiologică cu scop de diagnostic al pacientului cu simptome clinice caracteristice tuberculozei	25
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	27
C.2.1. Clasificarea tuberculozei pulmonare	27
C.2.1.1. Clasificarea clinică a tuberculozei	27
C.2.1.2. Caracteristicile procesului de tuberculoză	27
C.2.1.3. Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză	28
C.2.1.4. Definirea cazului de tuberculoză în funcție de depistare	28
C.2.1.5. Caracteristicile după tipul de rezistență la medicamentele antituberculoase	29
C.2.1.6. Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului care inițiază tratamentul pentru MDR TB	30
C.2.2. Profilaxia tuberculozei	30
C.2.2.1. Profilaxia nespecifică	30
C.2.2.2. Profilaxia specifică	33
C.2.2.3. Măsuri aplicate în focarul TB	34
C.2.3. Depistarea tuberculozei	38
C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză	40
C.2.4.1. Anamneza	42
C.2.4.2. Examenul obiectiv	43
C.2.4.3. Investigații paraclinice	49
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	53
C.2.4.5. Criteriile de spitalizare	61
C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu TB	61
C.2.5.1. Tratamentul TB sensibil	63
C.2.5.1.1. Tratamentul TB extrapulmonar	67
C.2.5.2. Tuberculoza drog-rezistentă	68
C.2.5.2.1. Tuberculoza mono/polirezistentă	68
C.2.5.2.2. Tuberculoza multidrog-rezistentă și tuberculoza extinsă	69
C.2.5.3. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului	75

C.2.5.4. Particularități ale managementului TB MDR/XDR	76
C.2.5.4.1. Suspendarea tratamentului pacienților cu TB MDR	77
C.2.5.4.2. Tratamentul chirurgical în TB MDR	78
C.2.5.4.3. Managementul tratamentului în tuberculoza extinsă	81
C.2.5.5. Managementul co-infecției TB/HIV	81
C.2.5.6. Tratamentul TB în situații speciale	87
C.2.6. Controlul TB în locurile de detenție	90
C.2.7. Strategii pentru creșterea ratei de succes al tratamentului antituberculos	92
C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI DE TUBERCULOZĂ	93
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	95
D.1. Instituțiile de AMP	95
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	96
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile spitalelor raionale, municipale și republicane	97
E. INDICATORI DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	98
ANEXE	
Anexa 1. Algoritm de management în condiții de ambulator pentru pacienții HIV-	99
Anexa 2. Algoritm de management al pacienților gravi cu infecție HIV și diagnostic prezumtiv TB	100
Anexa 3. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB	101
Anexa 4. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune	102
Anexa 5. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor	103
Anexa 6. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase	105
Anexa 7. Grupele de medicamente utilizate în tratamentul TB	106
Anexa 8. Dozele medicamentelor antituberculoase perorale pentru adulți ajustate la masa corporală	107
Anexa 9. Dozele medicamentelor antituberculoase injectabile pentru adulți ajustate la masa corporală	108
Anexa 10. Caracteristicile preparatului Bedaquilina*(Bdq)	108
Anexa 11. Caracteristicile preparatului Linezolid* (Lzd)	111
Anexa 12. Caracteristicile preparatului Delamanid* (Dlm)	112
Anexa 13. Caracteristicile preparatului Imipinem (Imp)/Cilastin (Cln)	115
Anexa 14. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	117
Anexa 15. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală	118
Anexa 16. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR	119
Anexa 17. Comitetul de Management și Monitoring al tratamentului TB MDR/XDR în cadrul Strategiei DOTS Plus	123
Anexa 18. Rezistența încrucișată între medicamentele antituberculoase	124
Anexa 19. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian	124
Anexa 20. Interpretarea rezultatelor testului Xpert MTB/RIF	125
Anexa 21. Ghidul pentru pacient „Curs de instruire pentru bolnavi, rudele și persoanele apropiate acestora”	126
BIBLIOGRAFIE	133

ABREVIERI

ABG	Antibiograma
ADA	Adenozin-dezaminaza
AMP	Asistența medicală primară
AMDM	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
ALT	Alaninaminotransferaza
AST	Aspartataminotransferaza
BAAR	Bacili acido-alcool-rezistenți
BCG	Vaccin cu Bacili Calmette-Guerin
BBE	Boala bronșiectatică
BK	Bacilul Koch
BPOC	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
CSP	Centrul (ele) de Sănătate Publică
CP	Cancer pulmonar
CPV	Cicatrice postvaccinală
CTV	Cabinet de testare voluntară
DOT	Tratament sub directă observare
DOTS	Tratament sub directă observare, de scurtă durată, standardizat (<i>Directly Observed Treatment, Short-course</i>)
DZ	Diabet zaharat
ECG	Electrocardiografia
FBSD	Fibrobronhoscopia diagnostică
FP	Medic(i) ftiziopneumolog(i)
FR	Factor(i) de risc
GCS	Glucocorticosteroizi
GL	Ganglion (i) limfatic(i)
HIV	Virusul imunodeficienței umane (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HRCT	Computer Tomografie cu rezoluție înaltă (<i>High-resolution computed tomography</i>)
IMC	Indicele masei corporale
IDR	Testarea intradermică cu tuberculină Mantoux cu 2 UT PPD (<i>Intradermal Reaction</i>).
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
IFP	Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IReC	Insuficiența renală cronică
LJ	Levenstein-Jensen mediu
Lm	Limfocit (e)
LBA	Lavaj bronho-alveolar
LCR	Lichid cefalorahidian
LDH	Lactatdehidrogenază
MBT	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MCS	medicament(e) citostatic(e)
MDR	Multidrogrezistența
MF	Medic de familie
MSMPS	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
RM	

MSN	Microscopia negativă
MTS	Medicamente antituberculoase standard
OA	Organe abdominale
OBM	Organe ale bazinului mic
OCT	Organe ale cutiei toracice
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONG	Organizatii Non Guvernamentale
PAS	Acid para-aminosalicylic
PPD	Derivat proteic purificat (tuberculină) (<i>Purified protein derivative</i>)
RCR (RPL)	Reacția de polimerizare în lanț
SFP	Serviciul de fiziopneumologie
SIDA	Sindromul imunodeficienței dobândite
SIME TB	Sistem informatic de monitorizare și evaluare a tuberculozei
SNC	Sistemul nervos central
TARV	Tratament antiretroviral
TB	Tuberculoza
TB EP	Tuberculoza extrapulmonară
TB MDR	Tuberculoza multi-drog-rezistentă
TB P	Tuberculoza pulmonară
TB RR	Tuberculoza rezistentă la Rifampicină
TNF	Tumor necrosis factor
TSM	Testul de sensibilitate la medicamente
TB XDR	Tuberculoza cu drogrezistență extinsă
TID	Tratament imunodepresant
UT	Unități de tuberculină
USG	Ultrasonografia
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al MSMPS RM, constituit din specialiștii IFP, în colaborare cu specialiștii catedrei de Pneumoftiziologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind TB și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale (extras din protocolul național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.), în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi utilizate formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. INTRODUCERE

A.1. Diagnostic

Exemple de diagnoze clinice:

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S₁-S₂ pe dreapta, faza evolutivă, confirmat bacteriologic (Xpert MTB/RIF, microscopia, cultura Nr. 1234 11.02.2015), caz nou.

Tuberculoză pulmonară infiltrativă S₃-S₄ pe stânga, faza evolutivă, în cazul tuberculozei drogrezistente se va indica tipul rezistenței (Nr. 4321 11.02.2015), rezultatul rezistenței în baza TSM (Nr. 1231 12.09.08), caz nou.

A.2. Codul bolii (CIM 10): A15–A19; B90

A.3. Utilizatorii:

- oficiile de sănătate (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile medicale private (medici de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și medici ftiziopneumologi);
- secțiile consultative raionale/departamentale (medici ftiziopneumologi);
- secțiile terapeutice ale spitalelor raionale, municipale, republicane și departamentale (medici interniști);
- secțiile de pneumologie ale spitalelor municipale, raionale, republicane, departamentale;
- secțiile de ftiziopneumologie (medici ftiziopneumologi);
- Centrele de Sănătate Publică.

A.4. Scopurile protocolului:








1. Ameliorarea depistării timpurii a cazurilor de TB și debutul precoce al tratamentului specific
2. Reducerea ratei de tuberculoză multidrogrezistentă.
3. Reducerea ratei cazurilor pierdute din supravegherea tratamentului antituberculos.
4. Reducerea cazurilor de recidive ale tuberculozei.
5. Reducerea ratei complicațiilor tuberculozei la pacienții supravegheați.
6. Reducerea cazurilor de deces prin progresarea tuberculozei.
7. Reducerea poverii tuberculozei printre persoanele care trăiesc cu HIV.
8. Micșorarea poverii HIV printre persoanele cu tuberculoză.

A.5. Data elaborării protocolului: septembrie 2017

A.6. Data revizuirii următoare: septembrie 2019

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat de:

Comisia de specialitate a MS în ftiziopneumologie	
Centru Național de Sănătate Publică	
Asociația medicilor de familie	
Agenția Medicamentului	
Consiliul Național de Evaluare și Accreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	

A.8. Definițiile utilizate în document

Caz nou – pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.

Caz prezumtiv de tuberculoză – persoana care prezintă simptome sau semne sugestive pentru tuberculoză.

Caz prezumtiv de tuberculoză cu RR/MDR – pacienții pot fi înregistrați și începe tratamentul cu preparatele antituberculoase de linia a doua în baza riscului semnificativ de rezistență la medicamente și înainte de confirmarea rezistenței de către laborator, sau în baza unui rezultat molecular rapid.

Caz de tuberculoză confirmat bacteriologic – cazul la care un rezultat al specimenului biologic este pozitiv prin microscopia frotiului, metoda culturală sau prin metode rapide de diagnostic aprobate de OMS (cum ar fi Xpert MTB/RIF). Toate aceste cazuri vor fi notificate, indiferent dacă a fost sau nu inițiat tratamentul antituberculos.

Caz de tuberculoză diagnosticat clinic – cazul care nu are confirmare bacteriologică, dar la care medicul ftiziopneumolog are suficiente date clinice și paraclinice pentru a stabili diagnosticul de tuberculoză și a prescrie pacientului un curs complet de tratament antituberculos. Se vor include cazurile diagnosticate prin examenul radiologic și histologic, inclusiv cazurile extrapulmonare fără confirmare bacteriologică.

Complexul *Mycobacterium tuberculosis* se referă la un grup legat genetic a speciilor *Mycobacterium* care pot cauza tuberculoza la oameni sau altor organisme. Acesta include: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* și tulpina *Bacillus Calmette-Guerin*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium mungi*.

Hemoptizie – expectorarea sângelui odată cu tusea (se referă în general la sânge roșu eliminat prin tuse forțată).

Incidență – numărul cazurilor noi de tuberculoză depistată într-o populație definită, în decurs de un an raportat la 100.000 de locuitori.

Infecție HIV – infecție cauzată de virusul imunodeficienței umane. Virusul este transmis prin contact sexual, prin intermediul sângelui și a componentelor din sânge, precum și transplacentar sau perinatal de la mamă la făt, cauzând imunodeficiența severă, ce se complică cu infecții oportuniste, care, deseori, sunt cauza nemijlocită a decesului.

Infecția tuberculoasă latentă este definită ca o stare de răspuns imun persistent la stimularea cu antigenii *Mycobacterium tuberculosis*, fără dovezi de TB activă manifestată clinic.

Monitorizare – măsură de observație strictă sau control de rutină.

Pierdut din supraveghere – pacientul care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru două luni consecutiv sau mai mult din durata tratamentului.

Tuberculoza – boală infecțioasă cauzată de complexul *M. tuberculosis*, transmisă pe cale aeriană, mai rar digestivă și în cazuri extrem de rare transmisă congenital, care poate afecta toate organele corpului, dar în primul rând plămânii.

Tuberculoza extrapulmonară – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni în organele cum ar fi: pleura, ganglionii limfatici, abdomenul, tractul genito-urinar, pielea, sistemul osteo-articular, sistemul nervos, etc.

Tuberculoza pulmonară – caz de tuberculoză confirmat bacteriologic sau diagnosticat clinic cu leziuni ale parenchimului pulmonar, arborelui traheo-bronșic sau laringelui. În corcondanță cu definițiile OMS, cazul cu două sau mai multe localizări, dintre care cel puțin una este pulmonară, va fi notificat cu tuberculoză pulmonară, iar celelalte localizări vor fi indicate localizări secundare.

Tuberculoza monorezistentă – rezistență la un singur medicament antituberculos de linia întâi.

Tuberculoza polirezistentă – rezistență la două sau mai multe medicamente antituberculoase de linia întâi (cu excepția Isoniazidei și Rifampicinei în combinație).

Tuberculoza cu rezistență la Rifampicină – rezistență la Rifampicină determinată prin metodele fenotipice sau genotipice cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase. Include orice tip de rezistență la Rifampicină: mono-, poli-, MDR sau XDR TB.

Tuberculoza multidrogrezistentă – rezistență la Isoniazidă și Rifampicină în combinație însoțită sau nu de rezistență la alte medicamente.

Tuberculoza drogrezistentă extinsă – rezistența la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomicina, Kanamicinum*, Amikacina), adițională la tuberculoza multidrogrezistentă.

Rata de succes – ponderea cazurilor care au finalizat tratamentul fiind evaluați cu rezultatele „vindecate” sau „tratament încheiat” din cei noficați într-o perioadă de timp.

Vaccin BCG (Bacili Calmette - Guerin) – vaccin activ cu bacili atenuați de *Mycobacterium bovis*.

A.9. Informația epidemiologică

Încă din anul 1993 tuberculoza a fost declarată de către Organizația Mondială a Sănătății o urgență de sănătate publică.

Republica Moldova este regăsită în rândul celor 18 țări care se confruntă cu o povară înaltă determinată de tuberculoză în lume și printre cele 27 de țări din Regiunea Europeană a OMS cu o povară înaltă de tuberculoză multi-drog-rezistentă.

Directivile orientate spre reducerea poverii prin tuberculoză în Republica Moldova sunt stabilite în cadrul Programului Național de Control al Tuberculozei (PNCT) pentru anii 2016 – 2020 (Hotărârea Guvernului nr.1160 din 20 octombrie 2016) elaborat în conformitate cu prevederile Legii ocrotirii sănătății nr. 411-XIII din 28 martie 1995, Legii nr. 10-XVI din 3 februarie 2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice, Legii nr.153-XVI din 4 iulie 2008 cu privire la controlul și profilaxia tuberculozei, Legii nr.166 din 11 iulie 2012 pentru aprobarea Strategiei naționale de dezvoltare „Moldova 2020”, Legii nr. 112 din 2 iulie 2014 pentru ratificarea Acordului de Asociere între Republica Moldova, pe de o parte, și Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de altă parte, Hotărârii Guvernului nr.886 din 6 august 2007 cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate, Hotărârii Guvernului nr. 1471 din 24 decembrie 2007 cu privire la aprobarea Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017, Hotărârii Guvernului nr.1171 din 21 decembrie 2010 privind aprobarea Programului național de control al tuberculozei pentru anii 2011-2015, Hotărârii Guvernului nr. 1032 din 20 decembrie 2013 cu privire la aprobarea Strategiei naționale de sănătate publică pentru anii 2014-2020, Strategiei Organizației Mondiale a Sănătății „End TB” pentru anii 2015-2035, precum și cu prevederile altor documente naționale și internaționale în domeniu.

Astfel, pe parcursul anului 2014 s-au înregistrat 4042 cazuri noi și recidive de tuberculoză, ceea ce a determinat către finele anului 2014 o rată de 99 la 100 mii populație pentru incidența globală cu o reducere de 10% în comparație cu anul 2013 și cu 13 % față de anul 2010.

S-a înregistrat o diminuare a numărului de cazuri noi cu 9 % (cu incidența de 80 la 100 mii populație) față de anul 2013 și cu 13 % față de anul 2010. O incidență înaltă printre cazurile noi se menține în regiunea de est a țării de 103 la 100 mii populație, ceea ce depășește de 1,3 ori rata cazurilor noi înregistrate în raioanele de pe malul drept al râului Nistru.

Este în scădere incidența tuberculozei la copii cu 12 % față de anul 2013. În anul 2014 s-au înregistrat 157 de îmbolnăviri la copii față de 180 în 2013, cu incidența respectiv 22 și 24 la 100 mii populație copii.

Rata de succes la tratamentul antituberculos pentru cazurile evaluate la finele anului 2014 a atins 76 % printre pacienții cu TB sensibilă și 58 % printre pacienții cu tuberculoză multi-drog-rezistentă. Se remarcă ameliorări privind aderența la tratament a pacienților cu tuberculoză, înregistrându-se o scădere a ratei de abandon de la 12 % la 6 % printre cei cu tuberculoză

sensibilă, de la 28 % la 20 % printre cei cu tuberculoză multidrogrezistentă, în comparație cu datele înregistrate către finele anului 2010.

Succesul tratamentului depinde nu numai de factorii clinici sau economici, dar și de problemele ce țin de prestatorii de servicii, cum ar fi managementul pacienților, calitatea și continuitatea monitorizării, cunoștințele pacienților despre tuberculoză și tratament.

Se observă o reducere a ratei de mortalitate prin progresarea tuberculozei. La finele anului 2014 s-a atins 12 la 100 mii populație sau 481 cazuri (10 la 100 mii populație în teritoriile de pe malul drept și 26 la 100 mii populație în teritoriile de pe malul stâng al râului Nistru) sau o reducere cu 34 % față de 2010 (727 cazuri).

Cauzele poverii înalte prin tuberculoză sunt: nivelul scăzut de trai, alimentația nerațională a populației, alcoolismul, migrația, creșterea numărului persoanelor fără adăpost, ecologia deteriorată, factori nocivi la locul de trai etc.

B. GENERALITĂȚI

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motivele (reperre)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxie		
<p>1.1 Profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate)</p> <p>C. 2. 2. C. 2. 2. 1. C. 2. 2. 3. Anexa 21</p>	<p>Prevenirea infectării cu MBT a persoanelor sănătoase</p> <p>Prevenirea evoluției spre boală TB a persoanelor deja infectate cu MBT</p> <p>Reducerea semnificativă a probabilității dezvoltării tuberculozei [7, 12, 21, 53, 54, 55].</p> <p>A limita contactul persoanelor bolnave de TB activă (<i>indeosebi eliminatorii de bacili</i>) cu oamenii sănătoși, acasă și la serviciu</p>	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea persoanelor care necesită vigilență sporită privind tuberculoza și la necesitate examinarea lor (casetă 14; caseta 15) • Supravegherea persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și examinarea lor (casetă 14; caseta 15) • Identificarea tuturor contactilor cu direcționarea acestora pentru investigare în vederea excluderii TB • Supravegherea contactilor cu bolnavul de TB (casetele 8, 12) • Lucrul în focarele de tuberculoză (casetă 10). • Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru asigurarea cu servicii a păturilor vulnerabile • Respectarea controlului infecției TB <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implicarea comunității și a autorităților publice locale în activități de informare a populației despre tuberculoză. • Promovarea alimentației raționale și a modului sănătos de viață, recomandări privind ameliorarea condițiilor de trai și de muncă. • Consilierea privind: reducerea consumului abuziv de alcool, consumului de tutun și droguri. • Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG locale etc.) în măsurile de prevenire a TB. • Tratamentul maladiilor cronice concomitente.

<p>1.2 Profilaxia specifică</p> <p>C.2.2. C.2.2.2.</p>	<p>Vaccinarea BCG reduce riscul apariției TB sau dezvoltării formelor grave de TB și complicațiilor ei [4, 17, 36, 63].</p> <p>Protejează organismul împotriva transformării infecției în boală</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinarea profilactică – se efectuează conform prevederilor calendarului de vaccinări, începând din ziua a doua după naștere; (caseta 5) • Profilaxia medicamentoasă (caseta 6, tabelele 1-2).
<p>2. Depistare</p>		
<p>2.1. Depistarea activă (screening-ul sistematic)</p> <p>C. 1. 1 C. 1. 2 C. 2. 4</p>	<p>Permite depistarea precoce [6, 16, 28, 49, 53, 54].</p>	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formarea grupelor persoanelor care necesită vigilență sporită privind tuberculoza; • Persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza vor fi supuse anual evaluărilor clinice privind prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză; • Formarea grupelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (caseta 15); • Examinarea persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză (casetele 17-20; tabelul 6); • Formarea și examinarea activă a contingentelor periclitante și anume efectuarea radiografiei pulmonare standard digitală sau convențională) la angajare și anual: (personalul medical din instituțiile medico-sanitare: secții de nou-născuți, spitale (secții) de pediatrie și din centrele de reabilitare și recuperare/plasament pentru copii; personalul din instituțiile de învățământ: de educație antepreșcolară și preșcolară și de învățământ primar); • Anamneza (caseta 19); • Examenul obiectiv (caseta 20); • IDR la copiii din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză; • Examenul radiologic OCT și/sau altor organe și sisteme (tabelul 7); • Referirea pentru consultație la medicul specialist FP. <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implicarea în activități de depistare a tuberculozei a comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.)

<p>2.2. Depistarea pasivă (screening-ul simptomaticeilor)</p> <p>C.1.1 C.1.2 C.2.3 C.2.4</p>	<p>Examinarea persoanelor suspecte la TB contribuie la depistarea precoce și la reducerea numărului de cazuri cu forme extinse.</p>	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificarea persoanelor simptomatice în momentul adresării la lucrătorul medical; • Depistarea persoanelor suspecte la TB din rândul simptomaticeilor; • Anamneza (caseta 19); • Examenul obiectiv (caseta 20); • Examinarea paraclinică (tabelul 6); • Hemoleucograma; • Examenul radiologic OCT; • Consilierea și testarea la marcherii HIV; • Examenul materialului biologic la MBT; • Referirea pentru consultație la medicul specialist FP; • Respectarea controlului infecției TB.
<p>3. Tratament</p>		
<p>3.1. Tratamentul antituberculos medicamentos</p> <p>C.2.5 C.3 Anexa 4 – 9; 14 – 15</p>	<p>Tratamentul antituberculos medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preveni transmiterea TB altor persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile • preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei; • preveni dezvoltarea recidivelor. 	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea schemei și a regimului de tratament indicat de către FP (caseta 23-24, 28; tabelul 12); • Supravegherea tratamentului antituberculos (tabelul 13); • Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă, cu respectarea strictă a indicațiilor FP-ului; • Completarea formularului cu indicarea zilnică a medicamentelor administrate (caseta 71). • Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență AMDM” și FP-ului; • Depistarea și raportarea FP-ului a cazurilor de întrerupere a tratamentului și consilierea pacientului în vederea reînțoarcerii imediate în tratament. • Respectarea controlului infecției TB; • Completarea documentației medicale (caseta 71). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament patogenetic și simptomatic.

<p>3.2.Tratamentul nemedicamentos</p> <p>C.2.3.6.2</p>	<p>Asigurarea aderenței și complianței la tratament.</p>	<p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none">• Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc.• Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (caseta 2).• Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, suport social etc.).• Consilierea psihologică (caseta67).• Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament (caseta 12).
---	--	---

B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (ftiziopneumolog)		
Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Diagnostic		
1.1. Confirmarea diagnosticului de TB <i>C. 1.1</i> <i>C. 1.2</i> <i>C. 2.4</i> <i>C.2.5.5</i> <i>Anexele 1-2, 20</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Consultația ftiziopneumologului este indicată pentru stabilirea (confirmarea) diagnosticului. • Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist ftiziopneumolog. 	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 19). • Examenul fizic (caseta 20). • Examenul paraclinic (tabelul 6). • Examenul radiologic (caseta 18, tabelul 8-11). • Examenul microbiologic al sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural) cu aprecierea TSM. • Consilierea și testarea la marcherii HIV (casetele 49-52). • Respectarea controlului infecției TB. • Completarea documentației medicale (caseta 71). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FBSD • HRCT • Ultrasonografia • Rezonanța magnetică • Examinarea histologică
2. Tratament		
2.1. Tratamentul antituberculos medicamentos <i>C. 2.4.5</i> <i>C.2.5</i>	Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scopul de a: <ul style="list-style-type: none"> • preveni transmiterea tuberculozei altor persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; 	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinarea nivelului de acordare a asistenței medicale în baza criteriilor de spitalizare (tabelul 11); • Prescrierea schemei și regimului de tratament pentru tuberculoză (caseta 26-28; tabelul 12, 16); • Supravegherea tratamentului antituberculos (tabelul 13); • Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă; • Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu regimul de tratament indicat (tabelele 13);

	<ul style="list-style-type: none"> • preveni decesele cauzate de TB; • preveni dezvoltarea recidivelor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea clinică, microbiologică și radiologică a tratamentului (abelele 14-15); • Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență AMDM” și serviciului FP; • Ajustarea tratamentului ambulator efectuat la supravegherea MF; • Analiza biochimică a sângelui; • Consultul medicului infecționist în cazuri de co-infecție TB/HIV; • Completarea documentației medicale (caseta 71).
2.2.Tratamentul nemedamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Asigurarea aderenței și complianței la tratament 	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elaborarea și implementarea mecanismelor de conlucrare cu AMP. <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc. • Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (caseta 23, 67, 68). • Motivarea pacientului cu TB (acordarea stimulentei, suport social etc.). • Consilierea psihologică. • Implicarea comunității (lucrători sociali, autoritatea publică locală etc.) în scopul asigurării aderenței la tratament.

B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească		
Descriere	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Spitalizare <i>C.2.4.5</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Acordarea asistenței medicale specializate calificate în condiții de staționar 	<ul style="list-style-type: none"> • Reevaluarea necesității pentru internare în baza criteriilor de spitalizare (tab. 11). • Internarea în condiții de staționar în baza criteriilor de spitalizare. • Reevaluarea referirii către instituția specializată FP pentru spitalizare. • Completarea documentației medicale (caseta 71).
2. Diagnostic		
2.1.Confirmarea diagnosticului de TB	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul de tuberculoză este confirmat de către medicul specialist FP [2, 11, 18, 23, 24, 37, 42, 47, 48, 50, 56]: 	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 19); • Examenul clinic (caseta 20); • Examenul radiologic (caseta 18, tabelul 8 – 11);

<p>C. 1.1 C. 1.2 C. 2.4 C.2.5.5 Anexele 1-2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinarea gradului de severitate, formei clinice, faza procesului tuberculozei etc. • Relevarea maladiilor asociate și/sau co-infecțiilor; 	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul paraclinic (tabelul 6); • Examenul sputei sau/și altor materiale patologice (urina, lichidul pleural, lichidul cefalorahidian) la MBT; • Aprecierea TSM; • Analiza biochimică a sângelui; • Consultul medicului infecționist în cazuri de co-infecție TB/HIV; • Consilierea și testarea la markerii HIV (casetele 49 – 52); • Respectarea controlului infecției TB; • Completarea documentației medicale (casetă 71). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FBSD • HRCT • Examinarea histologică
<p>2. Tratament</p>		
<p>3.1.Tratamentul medicamentos</p> <p>C. 2.4.5 C.2.5 Anexele 4-16, 19</p>	<p>Tratamentul anti-TB medicamentos se indică cu scopul de a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preveni transmiterea TB altor persoane; • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele cauzate de progresarea tuberculozei; • preveni dezvoltarea recidivelor. 	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prescrierea schemei și regimului de tratament pentru tuberculoză; • Supravegherea tratamentului antituberculos; • Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă; • Monitorizarea administrării medicamentelor în conformitate cu regimul de tratament indicat (tab. 13 – 16); • Monitorizarea clinică, microbiologică și radiologică a tratamentului (tabelele 18, 19); • Depistarea, monitorizarea reacțiilor adverse și raportarea acestora către secția de <i>Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență</i> AMDM și serviciului FP. • Evaluarea zilnică a dinamicii semnelor și simptomelor tuberculozei, masei corporale; • Analiza biochimică a sângelui; • În cazul stabilirii rezistenței la preparatele anti-TB, cazul va fi evaluat cu ajustarea schemei de tratament conform spectrului de rezistență (casetele 42,43); • Respectarea controlului infecției TB; • Completarea documentației medicale (casetă 71). <p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate hepatoprotectoare; • Vitaminoterapie;

		<ul style="list-style-type: none"> • Tratatamentul reacțiilor adverse.
2.2.Tratatamentul nemedicamentos	Asigurarea aderenței și complianței la tratament	<p>Se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consilierea și instruirea pacientului TB prin programe educaționale (caseta 67-69). • Consilierea psihologică.
3. Externarea	Continuarea tratamentul antituberculos în condiții de ambulator [9, 20, 23, 25, 34, 50].	<p>Obligator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinarea necesității externării în baza criteriilor de externare; • Efectuarea examenului clinic și paraclinic; • Examen radiologic OCT sau/și altor organe și sisteme (în cazul TB EP); • Analiza sputei și/sau altor materiale patologice la MBT; • Examen paraclinic; • Analiza biochimică a sângelui; • Îndeplinirea extrasului cu indicarea: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor efectuate; ✓ recomandări explicite pentru pacient; ✓ recomandări pentru medicul ftiziopneumolog. • Informarea pacientului despre rezultatele investigațiilor efectuate, importanța și volumul tratamentului ulterior.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TB

Factori de risc [3, 6, 7, 13, 18, 21, 34, 43, 50, 53, 54, 55, 64, 72]

Factorii de risc TB se împart în două categorii mari:

- ✓ factori de risc crescut de infectare cu MBT;
- ✓ factori de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.



Factorii de risc crescut de infectare cu MBT includ:

- ✓ Contacte intradomiciliare și apropiate cunoscute cu o persoană cu TB activă;
- ✓ Persoanele aflate în instituțiile cu risc sporit de infectare cu TB, cum ar fi spitalele specializate TB, aziluri, centre de găzduire temporară, adăposturi de noapte pentru persoane fără de locuință, facilități corecționale, sau facilități rezidențiale pentru pacienții cu infecția HIV/SIDA.

Factorii de risc crescut de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB:

- ✓ Infecția HIV;
- ✓ Vârsta până la 5 ani;
- ✓ Infectarea recentă cu *M. tuberculosis* (în ultimii 2 ani);
- ✓ Antecedente de TB activă netratată sau tratată necorespunzător, inclusiv modificări fibroase pe radiografia toracică coerente cu boala TB anterioară;
- ✓ Tratamentul cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α), corticosteroizi sistemici echivalenți cu/mai mare de 15 mg de prednisolon pe zi, sau terapia medicamentoasă imunosupresivă după efectuarea transplantului de organe;
- ✓ Maladiile care duc la imunosupresia organismului;
- ✓ Masa corporală mai mică de 90% din masa corporală ideală;
- ✓ Abuz de alcool și/sau utilizarea drogurilor;
- ✓ Factorii sociali.



INDICATORI CLINICI

TB P	TB EP
<ul style="list-style-type: none"> ✓ tusea cel puțin 2 – 3 săptămâni ✓ dispneea progresivă ✓ expectorația sputei ✓ hemoptizie, hemoragie pulmonară ✓ inapetență ✓ transpirații nocturne ✓ febră ✓ scădere ponderală 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ scădere ponderală ✓ febră ✓ transpirații nocturne ✓ alte simptome depind de organul afectat. <p>În cazul suspjecției TB EP pacientul necesită consultul medicului specialist respectiv.</p>

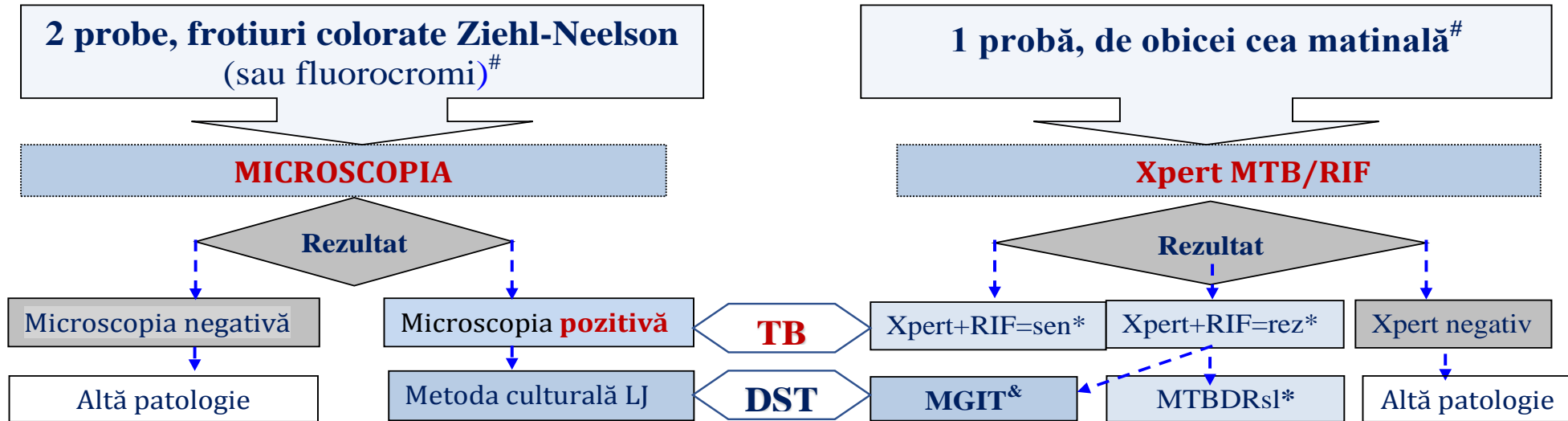
Criteriile diagnostice și investigații
<ul style="list-style-type: none"> ✓ examenul obiectiv; ✓ hemoleucograma; ✓ consilierea și testarea la markerii HIV; ✓ în cazul suspecției TB P: examenul sputei la MBT (XpertMTB/RIF, microscopia); ✓ examen radiologic OCT sau/și altor organe (în cazul TB EP); ✓ în cazul statutului HIV pozitiv anterior cunoscut – metode rapide de diagnostic al TB.
Investigații clinice suplimentare:
<p>Tuberculoza pulmonară:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ FBSD; ✓ IDR la copii 0 – 18 ani; ✓ HRCT OCT. <p>Tuberculoza extrapulmonară:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ USG: OA, rinichilor, OBM; ✓ Investigația lichidelor biologice: lichidul cefalo-rahidian, lichidul pleural. În cazul suspecției meningitei, pleureziei TB prin metode molecular genetice. ✓ HRCT organelor interne, coloanei vertebrale, articulațiilor (în cazul TB EP). ✓ Ultrasonografia, rezonanța magnetică.



Diagnostic diferențial:
<p>I. În TB P – cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ cancer pulmonar; ✓ maladii pulmonare supurative (abces pulmonar, gangrena pulmonară); ✓ boala bronșiectatică; procese pulmonare diseminate; pneumopatiile interstițiale difuze; ✓ pneumonie. <p>II. În cazul suspecției TB EP – cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pleurezie nespecifică ✓ maladii nespecifice ale sistemului locomotor; ✓ maladii nespecifice ale tractului digestiv; ✓ maladii nespecifice ale sistemului genito-urinar; ✓ maladii nespecifice ale țesutului cutanat; ✓ maladii nespecifice ale ochilor.

C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic a pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei.

EXAMINAREA MICROBIOLOGICĂ A PACIENȚILOR CU SIMPTOME CLINICE CARACTERISTICE TUBERCULOZEI



*În cazurile când rezultatul Xpert+,RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili MDRTB, se va efectua adăugător MTBDRplus (Hain) din sputa, pentru a confirma Rez la INH..

Rezultatele Xpert+,RIF=Sens se vor testa adăugător prin Hain și/sau MGIT pentru testarea rezistenței către INH (doar în cazurile dubioase: contact MDR, proces avansat etc)

#De obicei se recoltează sputa, dar și alte probe patologice pot fi examinate.

&Se vor examina pacienții cu risc sporit de MDR TB.

În cazul volumului mare de probe (6-8 pe zi), prioritate se va da pacienților cu risc sporit de MDR TB.

- A. Persoanele cu simptome TB, care au fost în contact cu pacienți TB MDR;
- B. Copii cu simptome TB, în special din contact TB MDR;
- C. Pacienții HIV pozitivi, cu simptome sugestive pentru TB prezente;
- D. Deținuții din penitenciarele cu un grad înalt de infectare cu TB MDR;
- E. Grupuri vulnerabile pentru TB: persoane fără adăpost, utilizatori de droguri;
- F. Grupele de risc sporit, la care sunt prezente simptome sugestive TB-lucrători medicali sau persoane care îngrijesc bolnavi cu TB MDR; cazuri de neoplasm, diabet zaharat, hepatita, hemodializa, tratamente imunosupresive etc;
- G. Pacienți cu suspecție la recidivă a TB, dar cu rezultate negative la examinarea microscopică a sputei repetată;
- H. Pacienții cu simptome clinice de TB extrapulmonară, în special meningită.

C.1.2. Algoritmul examinării microbiologice cu scop de diagnostic al pacienților cu simptome clinice caracteristice tuberculozei.

Actualmente încă nu există o metodă unanim acceptată și sigură pentru diagnosticul de laborator al TB și de cele mai multe ori se cere *aplicarea mai multor metode, atât pentru detecție și confirmare, cât și pentru monitorizarea tratamentului antituberculos.*

Persoanele cu simptome clinice și/sau radiologice caracteristice tuberculozei, vor fi identificate de către structurile medico-sanitare primare din unitățile administrativ-teritoriale respective și vor fi direcționate către cabinetul de ftiziopneumologie din raionul/municipiul respectiv pentru un consult desfășurat final, cu indicarea investigațiilor clinice, paraclinice și de laborator respective. Pentru examinarea acestor pacienți se va indica **examenul microscopic și metoda molecular-genetică Xpert MTB/RIF**. Aceste investigații se vor efectua în Centrele Microscopice teritoriale sau departamentale.

Pentru confirmarea etiologică a cazului de tuberculoză, toți pacienții cazuri noi și recidive, înainte de inițierea tratamentului specific, vor colecta probe pentru izolarea MBT pe medii de cultură (LJ, MGIT) conform algoritmului. Probele vor fi transportate către Laboratoarele de Referință din zona de deservire.

De la toți pacienții cu simptome clinice caracteristice tuberculozei se va recolta **cel puțin 2 probe de spută** pentru examinare microbiologică cu scop de diagnostic.

Prin metoda microscopică se vor examina ambele probe, prin Xpert doar una, preferabil cea matinală.

În cazul unui rezultat pozitiv print-o metodă sau ambele – sa va stabili diagnosticul de TB¹.

În cazul unui rezultat Xpert pozitiv, RIF=REZ – sa va stabili diagnosticul de TB MDR. În cazurile când rezultatul Xpert pozitiv, RIF=REZ necesită argumente suplimentare pentru a stabili TB MDR, se va efectua metoda culturala (MGIT) și moleculara (MTBDR_{plus}) din sputa, pentru a confirma rezistența la INH.

Toate cazurile confirmate TB MDR se vor examina prin metoda MGIT și MTBDR_{sl} cu testarea sensibilității la preparatele antituberculoase linia 2.

Pentru pacienții cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR, dar cu rezultatele Xpert pozitiv, RIF=Sensibil – se vor testa adăugător prin metoda moleculara Hain (MTBDR_{plus}) și/sau MGIT pentru testarea rezistenței către INH (preferabil din aceeași proba).

Pentru pacienții simptomatici cu rezultate negative la ambele metode, care sunt cu risc sporit de îmbolnăvire TB MDR și la care simptomele clinice și/sau radiologice persistă, se va utiliza metoda culturală (MGIT).

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea tuberculozei

C.2.1.1 Clasificarea clinică a tuberculozei [2, 11, 56]

Tuberculoza pulmonară	
A 15.7; A16.7	Complexul primar
A 19.0	Tuberculoza pulmonară diseminată (miliară)
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară nodulară
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară infiltrativă
A 15.0.1.2.3; A 16.0.1.2	Tuberculoza pulmonară fibro-cavitară
A 15.5; A 16.4	Tuberculoza laringelui, traheii și bronhiilor
Tuberculoza extrapulmonară	
A 15.6; A16.5	Pleurezia tuberculoasă (empiemul)
A 15.4; A16.3	Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici
A 15.8; A16.8	Alte forme de tuberculoză a căilor respiratorii
A 17.0.1.8.9	Tuberculoza sistemului nervos
A 19.1	Tuberculoza generalizată (poliserozita, miliară cu localizări multiple)
A 18.0	Tuberculoza oaselor și a articulațiilor
A 18.1	Tuberculoza aparatului uro-genital
A 18.2	Adenopatia tuberculoasă periferică
A 18.3	Tuberculoza peritoneului, intestinului, ganglionilor limfatici mezenterici
A 18.4	Tuberculoza pielii și a țesutului celular subcutanat
A 18.5	Tuberculoza ochiului
A 18.6	Tuberculoza urechii
A 18.7	Tuberculoza suprarenalelor
A 18.8	Tuberculoza altor organe precizate
Sechele de tuberculoză	
B 90.0	Sechele de tuberculoză a sistemului nervos
B 90.1	Sechele de tuberculoză uro-genitală
B 90.2	Sechele de tuberculoză a oaselor și a articulațiilor
B 90.8	Sechele de tuberculoză ale altor organe precizate
B 90.9	Sechele de tuberculoză ale aparatului respirator
Fără alte indicații sau cu indicații: pneumofibroză, schimbări buloase, calcificări în plămâni și ganglionii limfatici, aderențe pleurale, fibrotorax, bronșiectazia, stare după intervenții chirurgicale la plămâni.	

C.2.1.2 Caracteristica procesului de tuberculoză

Confirmat prin:	<ul style="list-style-type: none"> • metoda molecular-genetică (Xpert MTB/Rif etc.); • microscopia sputei; • metoda culturală (însămânțare); • metoda histologică; • metoda clinico-radiologică.
Localizarea și extinderea:	<ul style="list-style-type: none"> • în plămâni: <ul style="list-style-type: none"> ✓ limitată (1, 2 segm.); ✓ extinsă (3 și mai multe segm.); • în alte organe (în funcție de denumirea organului).

Faza:	<ul style="list-style-type: none"> • evolutivă (infiltrație, destrucție, diseminare); • regresivă (resorbție, indurație); • staționară (fără dinamică radiologică); • stabilizare.
Complicații:	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoptizie; • Pneumotorax spontan; • Insuficiența pulmonară; • Cord pulmonar; • Atelectazie; • Amiloidoza; • Insuficiența organelor afectate; • Fistule etc.

C.2.1.3 Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului de tuberculoză

Caz nou	Pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.
Recidivă	Pacientul care a primit anterior tratament antituberculos și a finalizat cel mai recent tratament cu rezultatul "vindecat" sau "tratament încheiat" actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.
Retratament după eșec	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat "eșec" la cel mai recent tratament.
Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat "pierdut din supraveghere" la cel mai recent tratament.
Altele	Se vor include pacienții care au inițiat tratamentul peste hotare și au venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).

C.2.1.4 Definirea cazului de TB în funcție de depistare

I. Cazurile de TB pulmonară	
Caz de tuberculoză depistat precoce	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Complex tuberculos primar fără complicații; ✓ Tuberculoză nodulară fără complicații și fără distrucție; ✓ Tuberculoză infiltrativă fără complicații și fără distrucție.
Caz de TB depistat întârziat	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Complex tuberculos primar cu complicații (diseminare, meningită, pleurezie, caverna primară, pneumonie cazeoasă); ✓ Tuberculoză nodulară, infiltrativă, diseminată, cu prezența distrucției pulmonare.
Caz de TB depistat tardiv	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tuberculoză fibrocavitară; ✓ Tuberculoză diseminată cu caverne constituite; ✓ Forme de tuberculoză cu evoluție acută (pneumonia

	cazeoasă, tuberculoza miliară, meningita).
Caz de TB depistat post-mortem	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit post-mortem.

II. Cazurile de tuberculoză extrapulmonară	
Caz de TB depistat precoce	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici fără complicații; ✓ Pleurezie tuberculoasă; ✓ Cazuri TB fără modificări exprimate funcționale sau morfologice ale organului afectat.
Caz de TB depistat întârziat	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ TB ganglionilor limfatici intratoracici cu complicații (desiminare, meningită, pleurezie, caverna ganglionară, atelectazie); ✓ Pleurezie TB închistată; ✓ Cazuri TB cu modificări funcționale sau/și morfologice exprimate ale organului afectat.
Caz de TB cu depistat tardiv	Caz TB cu forma clinică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Empiem pleural TB; ✓ Cazuri TB cu modificări morfologice severe, ireversibile, ale organului afectat.
Caz de TB depistat post-mortem	Bolnavii decedați de TB, cu diagnosticul de TB stabilit post-mortem.

C.2.1.5 Caracteristicile după tipul de rezistență la medicamentele anti-tuberculoase

Caz TB cu monorezistență	Cazul cu tuberculoză care drept urmare a TSM are rezistență la un singur medicament antituberculos de linia I.
Caz de TB cu polirezistență	Cazul cu tuberculoză care drept urmare a TSM are rezistență la două sau la mai multe medicamente antituberculoase de linia I (cu excepția Izoniazidei și Rifampicinei în combinație).
Caz de TB cu multidrogrezistență (MDR TB)	Cazul cu tuberculoză care drept urmare a TSM are rezistență la Izoniazidă și Rifampicină în combinație cu sau fără rezistență la alte medicamente.
Caz de TB cu rezistență extinsă (XDR TB)	Cazul cu MDR TB care drept urmare a TSM are adițional rezistență la oricare dintre fluorochinolone și la cel puțin unul dintre preparatele injectabile de linia a doua utilizate în tratamentul tuberculozei (Capreomicina, Kanamicinum*, Amikacina).
Caz de TB cu rezistență la Rifampicină (RR)	Cazul cu tuberculoză care are rezistența la Rifampicină determinată prin metodele fenotipice sau genotipice cu sau fără rezistență la alte medicamente antituberculoase.

C.2.1.6 Caracteristicile după tipul de înregistrare a cazului care inițiază tratamentul pentru MDR-TB

Caz nou	Pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente antituberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună.
Recidivă	Pacientul care a primit anterior tratament antituberculos și a finalizat cel mai recent tratament cu rezultatul „vindecat” sau „tratament încheiat” actualmente fiind diagnosticat cu un nou episod de tuberculoză evolutivă.
Retratament după eșec din caz nou	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” la primul tratament cu medicamente antituberculoase de linia întâi.
Retratament după eșec din retratament	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „eșec” pentru cel mai recent retratament.
Retratament după ce a fost pierdut din supraveghere	Pacientul care reîncepe tratamentul antituberculos după ce a fost evaluat „pierdut din supraveghere” la cel mai recent tratament
Altele	Se vor include pacienții care au inițiat tratamentul peste hotare și a venit să-l continue în Republica Moldova (documentat).

C.2.2. Profilaxia tuberculozei

Caseta 1. *Direcțiile profilaxiei TB* [6, 12, 17, 19, 25, 34, 38, 43, 49, 50, 53, 54, 55, 63]:

- Măsurile de prevenire și de combatere a TB se aplică în complex, pentru întreruperea lanțului transmiterii infecției de la bolnavii cu forme contagioase de TB, la populația sănătoasă.
- Sursele de infecție sunt supuse tratamentului cât mai precoce, care capătă astfel și un accentuat caracter preventiv prin neutralizarea acestora.
- Prevenirea formelor avansate de TB la copii (meningita TB, tuberculoza miliară) se realizează prin vaccinarea BCG a nou-născuților începând cu ziua a doua de la naștere.
- Pentru persoanele care au contactat infecția și care prezintă un risc crescut de îmbolnăvire prin TB, tratamentul preventiv contribuie la protejarea lor.
- Ansamblul măsurilor profilactice include, de asemenea, ventilarea încăperilor, limitarea contactului cu bolnavul TB în spații limitate, măsuri de protecție respiratorie personală etc.
- Profilaxia TB se realizează pe câteva căi, care nu se exclud, ci sunt complementare: profilaxia nespecifică (de igienă personală și în societate), profilaxia specifică (vaccinarea și profilaxia medicamentoasă).

C.2.2.1 Profilaxia nespecifică

C.2.2.1.1 Măsuri profilactice în societate

Caseta 2. *Principiile măsurilor la TB în societate* [3, 25, 38]:

- Realizarea măsurilor de reducere a consumului abuziv de alcool, droguri, tutun și altor deprinderi vicioase.
- Promovarea modului sănătos de viață.
- Colaborarea cu rețeaua lucrătorilor sociali pentru acordarea de servicii păturilor vulnerabile.

- Implicarea membrilor societății (membrii familiei, vecini, reprezentanți ai cultelor, lucrători sociali și ai primăriilor, ONG locale etc.) în măsurile de prevenire a TB.
- Implicarea comunității și autorităților publice locale în acțiuni de informare a populației.

C.2.2.1.2. Măsuri de igienă personală

Caseta 3. Obiectivele măsurilor de igienă personală la TB [3, 19, 49, 53, 54, 55] sunt:

- A preveni infectarea cu MBT a persoanelor sănătoase;
- A preveni evoluția spre boală TB a persoanelor deja infectate cu MBT;
- A limita contactul persoanelor bolnave de TB activă (*indeosebi eliminatorii de bacili*) cu oamenii sănătoși, acasă și la serviciu, prin realizarea măsurilor profilactice în societate, măsurilor antiepidemice și curative în focarele de infecție TB.

Caseta 4. Tactica referitoare la contactii cu pacienții de TB

Contact - orice persoană care a fost expusă cazului index.

Caz index (pacient indice) – caz de tuberculoză nou depistat sau caz de recidivă, la o persoană de orice vârstă, într-o gospodărie anumită sau alt loc comparabil în care alte persoane puteau fi expuse MBT. Un caz index este cazul în jurul căruia este centrată examinarea contactilor (dar nu este neapărat cazul-sursă).

Informații suplimentare obținute de la pacientul index trebuie să includă o descriere a domiciliului lor și a altor locuri în care s-ar fi putut produce transmiterea infecției TB. Informația esențială pentru a determina riscul potențial reprezentat de cazul index include:

- ✓ rezultatele frotiurilor de spută sau altor examinări microbiologice;
- ✓ caracteristicile radiologice ale bolii;
- ✓ gravitatea, tipul și durata simptomelor (în special tuse);
- ✓ prezența unor factori de risc pentru rezistența la medicamente;
- ✓ cunoscuta sau presupusa infecție HIV;
- ✓ locul în care a avut loc expunerea.

Contactul poate fi:

Contact intradomiciliar – o persoană care a partajat același spațiu de locuit închis cu cazul index timp de o noapte sau mai multe nopți sau perioade frecvente sau prelungite în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent.

Contact apropiat – o persoană care nu este de la domiciliu, dar care a partajat cu cazul index un spațiu închis, cum ar fi un loc de adunare socială, locul de muncă, sau facilitate, pentru perioade îndelungate în timpul zilei în ultimele 3 luni anterioare inițierii tratamentului episodului curent.

Examinarea contactilor este un proces sistematic destinat depistării cazurilor TB nediate diagnosticate anterior în rândul contactilor cazului index.

<i>Identificarea și prioritizarea</i>	<i>Evaluarea clinică</i>
<p>Este un proces sistematic de identificare a contactilor cu risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB; Include:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ interviu cu cazul index pentru a obține numele și vârsta persoanelor contacte; ✓ evaluarea riscului contactilor de a avea (prezența simptomelor sugestive pentru TB) sau a dezvolta TB. 	<p>Scopul evaluării clinice este de a diagnostica sau de a exclude TB și, în unele situații, pentru a identifica și, eventual, a trata infecția tuberculoasă latentă.</p> <p>Examinarea clinică a persoanelor care au contactat cu pacienți TB:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Istoricul complet al persoanei. ✓ Examenul clinic. ✓ IDR la copii.

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bolnavul TB – cazul index trebuie interviuat, cât mai curând posibil după stabilirea diagnosticului (în decurs de 1 săptămână). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Examenul radiologic OCT. ✓ Persoanele identificate cu simptome sugestive pentru TB sunt supuse examinărilor microbiologice (microscopia sputei la BAAR, Xpert MTB/RIF, cultura). ✓ Atunci când cazul index este o persoană care trăiește cu HIV toți contactii intradomiciliari sau apropiați trebuie să fie consiliați și testați la marcherii HIV. ✓ Contacti care au simptome sugestive pentru TB activă trebuie să fie consiliate și testate la HIV, ca parte a evaluării lor clinice.
<p>NOTĂ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ În localitățile cu prevalența înaltă HIV toți contactii intradomiciliari sau apropiați vor fi consiliați și testați la HIV. ✓ Persoanele care trăiesc cu HIV, care au contactat cu bolnavi TB și la care, după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă trebuie tratați pentru infecția tuberculoasă latentă. ✓ Copiilor contacti cu bolnavi TB la care după o evaluare clinică adecvată, s-a exclus TB activă li se prescrie profilaxie medicamentoasă. 	
<p>Confidențialitatea și consimțământul</p>	
<p>Păstrarea confidențialității în timpul examinării contactilor este o provocare din cauza relațiilor sociale dintre și în rândul cazurilor index și contactilor lor. Toate persoanele trebuie tratate cu respect și confidențialitatea trebuie păstrată.</p>	
<p>Determinarea perioadei infecțioase:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 3 luni anterioare inițierii tratamentului; ✓ în cazuri grave mai mult de 1 an. 	
<p>Perioada infecțioasă este considerată închisă după următoarele criterii:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ tratament eficient (demonstrat prin rezultatele microscopiei directe) mai mult de 2 săptămâni; ✓ diminuarea simptomelor; ✓ răspuns microbiologic. 	
<p>Persoanele contacte cu prioritate pentru examinare</p>	
<p>Evaluarea clinică a contactilor intradomiciliari și contactilor apropiați cu pacienți cu TB activă trebuie să se realizeze în baza riscului de a avea sau dezvolta TB activă sau pentru potențialele consecințe ale bolii, dacă aceasta se va dezvolta. Prioritatea se acordă următorilor contacti:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Persoanele de orice vârstă cu simptome sugestive de TB; ✓ Copii mai mici de 5 ani; ✓ Persoanele cu afecțiuni cunoscute sau suspectate imunodeficitare (în special cei care traiesc cu HIV); ✓ Persoanele din contact cu anumite cazuri index cu TB MDR sau TB XDR (confirmată sau suspectată). 	
<p>Factorii de risc major de infectare cu <i>M. tuberculosis</i>.</p> <p>Factorii de risc major de progresare a infecției tuberculoase latente spre boala TB.</p> <p>Vezi factorii de risc mai sus.</p>	

C.2.2.2. Profilaxia specifică

Caseta 5. Evaluarea caracteristicilor generale ale profilaxiei specifice a tuberculozei prin vaccinarea BCG [4, 17, 30, 34, 43, 50, 51]
Generalități:
Metoda prin imunizarea specifică protejează împotriva transformării infecției în boală. Imunitatea vaccinală: <ul style="list-style-type: none"> ✓ previne diseminarea hematogenă (bacilemia); ✓ previne metastazele postprimare; ✓ crește rezistența la suprainfecția ulterioară exogenă.
Indicații:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Obligatoriu toți nou-născuții, începând din a doua zi de la naștere. ✓ În caz că nou-născutul nu a fost vaccinat la maternitate, va fi recuperată administrarea vaccinului de către instituția de medicină primară, prin intermediul medicului de familie până la vârsta de 2 luni, fără testare tuberculinică; după 2 luni de viață – cu testare tuberculinică, fiind vaccinați BCG cei cu rezultatul probei tuberculice negative (papulă până la 4 mm inclusiv) în lipsa altor contraindicații medicale. ✓ Imunizarea BCG poate fi efectuată concomitent/în aceeași zi cu oricare din vaccinurile indicate pentru imunizarea copiilor. ✓ Doza de vaccin pentru copii cu vârsta de până la 12 luni este de 0,05 ml. O doză de vaccin este obligatorie și se va aplica copilului până la vârsta de 7 ani. ✓ Supravegherea dinamicii procesului post vaccinal (locul introducerii vaccinului BCG și ganglionii limfatici axilari) se efectuează la 1, 3, 6 și 12 luni din ziua vaccinării cu înregistrarea rezultatelor în fișa de ambulator a copilului. <p>NOTĂ: Nou-născuții și copiii HIV infectați și cu semne clinice HIV/SIDA, precum și cu semne clinice de tuberculoză congenitală nu se vaccinează cu vaccin BCG. Copiilor născuți din mame HIV pozitive decizia privind vaccinarea BCG li se va lua în funcție de rezultatele testării la infecția HIV (anticorpi și antigeni) după vârsta de 6 săptămâni.</p>
Criteriile de apreciere a eficacității vaccinării sunt:
<ul style="list-style-type: none"> - CPV – 4 – 8 mm . - Copiii cu CPV mai mică de 4 mm fac parte din grupul de risc! - Răspunsul pozitiv la testarea PPD (reacție postvaccinală). - Nivelul de cuprindere vaccinală cu BCG a copiilor până la vârsta de 1 an trebuie să tindă minimum către 98%.

C.2.2.2.1 Profilaxia medicamentoasă

Caseta 6. Clasificarea profilaxiei medicamentoase a TB în funcție de categoria de persoane căreia i se adresează:
Profilaxie primară (chimioprofilaxia) – protecția celor neinfecțați, dar expuși contagiiului în special copiii până la vârsta de 5 ani.
Profilaxie secundară (tratamentul infecției tuberculoase latente sau tratamentul preventiv) – prevenirea evoluției spre boală manifestată la cei deja infectați.

Caseta 7. Categoriile de populație care necesită profilaxie medicamentoasă [50, 51, 54, 55]:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Copiii 0 – 18 ani contacti cu bolnavi cu TB activă; ✓ Copii din grupele cu risc și vigilență sporită privind tuberculoză cu viraj tuberculinic, proba Mantu 2UT hiperergică și salt tuberculinic;

- ✓ Persoanele cu statut HIV pozitiv.

Tabelul 1. Etapele prealabile inițierii tratamentului preventiv [51, 54, 55]

<p>1. De exclus posibilitatea TB active prin: examen clinic, radiologic și microbiologic.</p>
<p>2. Evaluarea efectelor secundare posibile: recomandările de utilizare ale H sunt bazate pe comparația dintre riscul afectării hepatice și efectul benefic potențial pentru prevenirea TB-boală [14].</p> <p>Se consideră grup cu risc crescut pentru toxicitate hepatică:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ utilizarea de durată a altor medicamente (Phenyntioninum*, Carbamazepină); ✓ istoric de administrare anterioară de H cu efecte secundare: cefalee, amețeli, greață, afecțiuni cronice hepatice; ✓ neuropatie periferică; ✓ infecția HIV simptomatică. <p>NOTĂ: Pentru aceste persoane se va monitoriza lunar funcția hepatică.</p>
<p>3. Evaluarea riscului de noncompliance.</p>

Tabelul 2. Principiile tratamentului preventiv [51, 54, 55]

<p>Rezidă în:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Monoterapie cu H. ✓ Doza H – 10 mg/kg/zi pentru copii, 5 mg/kg/zi pentru adulți, maximum 300 mg/zi, timp de 6 luni. ✓ H este eficientă numai pentru micobacteriile active metabolic sau în multiplicare.
<p>Contraindicațiile profilaxiei cu H vizează:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tuberculoza activă. ✓ Reacțiile adverse grave la H. ✓ Boala hepatică cronică gravă sau semne clinice de hepatită activă.
<p>Recomandări suplimentare:</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Asocierea Piridoxinei (vit. B6)

Caseta 8. Prevenirea TB la persoanele din contact cu TB drog-rezistentă [50]

- ✓ Ghidurile actuale ale OMS nu recomandă terapie preventivă pentru contactii cu pacienții cu TB drog-rezistentă.
- ✓ Se recomandă efectuarea unei evaluări inițiale detaliate tuturor contactilor apropiați și evaluarea clinică de fiecare dată când apar simptomele sugestive pentru TB.
- ✓ Persoanele de toate vârstele care trăiesc cu HIV trebuie evaluate clinic la fiecare șase luni, timp de doi ani de la ultima lor expunere la TB MDR, indiferent dacă aceștia sunt sau nu sunt simptomatici.
- ✓ Se recomandă monitorizarea clinică atentă a copiilor asimptomatici (fiecare 2 – 3 luni în primele 6 luni, apoi la fiecare 6 luni timp de cel puțin 2 ani de la ultima lor expunere la TBMDR).
- ✓ Dacă se dezvoltă boala TB, tratamentul trebuie inițiat prompt cu un regim pe baza TSM cazului sursă presupus.

C.2.2.3. Măsuri aplicate în focarul de TB

Caseta 9. Noțiuni generale despre focarul de TB

Focar de tuberculoză – locul în care se află sursa de *M.tuberculosis* (persoana sau animalul bolnav de TB), de asemenea, incluzând persoanele din arealul respectiv, în acele limite de spațiu, în care este posibilă apariția cazurilor noi de infectare și îmbolnăvire.

Tabelul 3. Criteriile pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB

Criteriile pericolului epidemiologic al focarului de infecție TB	<ul style="list-style-type: none"> - Eliminarea masivă și permanentă a MBT de către bolnavii de TB; - Condițiile familiale și de trai ale pacientului; - Comportamentul; - Nivelul culturii generale și al celei sanitare ale pacientului și persoanelor din jur.
---	---

NOTĂ: În baza acestor criterii focarele de TB se divizează în 3 grupe, în funcție de pericolul epidemiologic. În funcție de această grupare, se determină volumul și conținutul măsurilor profilactice în focar.

Tabelul 4. Clasificarea focarelor de TB [53]

I grup	<p>Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, precum și:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ prezența în anturaj a copiilor și/sau a gravidelor; ✓ condiții sanitaro-igienice precare (spațiu locativ necorespunzător normelor sanitare, cămine, aziluri, orfelinate, spitale și instituții de tip închis) și/sau nerespectarea prescrierilor; ✓ pacient HIV pozitiv cu tuberculoză evolutivă; ✓ bolnavul cu statut microbiologic necunoscut la care diagnosticul de TB a fost stabilit post-mortem.
II grup	<p>Bolnav cu eliminare de bacili confirmată, în caz de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ lipsă a copiilor și gravidelor; ✓ condiții sanitaro-igienice satisfăcătoare și/sau respectare a prescrierilor; ✓ bolnav cu proces pulmonar distructiv fără eliminare de bacili; ✓ bolnav cu tuberculoză evolutivă fără eliminare de bacili confirmată, referit la contingentul periclitat.
III grup	<p>Bolnavii cu tuberculoză evolutivă cu orice localizare care nu pot fi referiți la primele două grupe; Tuberculoză la animalele din gospodărie.</p>

Caseta 10. Ancheta epidemiologică. Etape, măsuri antiepidemice.

În focarele din toate cele 3 grupe se efectuează anchetarea epidemiologică primară și elaborarea planului de asanare.

Ancheta epidemiologică (AE) – complex de acțiuni menite a stabili timpul debutării bolii, a determina sursa de infecție, arealul focarului și cercul contactilor posibili, depistarea precoce a cazurilor secundare de îmbolnăvire sau infectare din focar. Efectuarea AE este acțiunea epidemiologică cea mai importantă în focarul de tuberculoză, care are ca scop oprirea transmiterii infecției, prin reducerea intervalului dintre depistarea unor cazuri de îmbolnăvire și aplicarea tratamentului antituberculos.

AE este un act colectiv la care participă medicul ftiziopneumolog, medicul de familie, medicul

epidemiolog care se efectuează la fiecare caz de tuberculoză evolutivă, indiferent de localizarea procesului patologic, deoarece în entouragele lor pot exista bolnavi necunoscuți.

Drept metodologie, se utilizează date anamnestice și investigații complexe pentru a stabili arealul focarului, existența altor cazuri de infecție sau de îmbolnăvire în focar, filiațiunea și cronologia acestora.

Anchetă ascendentă – ancheta care vizează depistarea sursei care a infectat sau a îmbolnăvit o persoană.

Ancheta descendentă – cea care urmărește identificarea persoanelor infectate sau îmbolnăvite de o anumită sursă.

Etapele anchetei epidemiologice:

- Stabilirea diagnosticului de tuberculoză activă care determină declanșarea AE (drept bază va servi recepționarea fișei de „Declarație urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, reacții adverse la administrarea preparatelor imunobiologice” formular 058/e despre depistarea bolnavului cu tuberculoză evolutivă).
- Stabilirea intervalului probabil în care s-a produs infectarea sau îmbolnăvirea.
- Întocmirea listelor nominale cu persoanele care au venit în contact și cu cel care motivează AE. Această listă reflectă zona pe care se întinde ancheta. În funcție de legătura cu bolnavul, contactii sunt: membrii familiei, colegi de la locul de muncă, persoane întâlnite ocazional etc. La eventuale infecții de la bovine se va ancheta și laptele și produsele din laptele consumat infectat.
- Examinarea tuturor persoanelor înscrise pe lista contactilor, care vor fi investigate în funcție de vârstă: copiii vor fi testați prin IDR, iar adulții vor fi examinați radiologic. Evaluarea rezultatelor examenelor efectuate și formularea concluziilor referitoare la sursă și la cei ce au fost secundar infectați sau îmbolnăviți.
- Ultima etapă constă în supunerea la tratament specific a sursei – bolnavului TB, administrarea profilaxiei medicamentoase contactilor.

Măsurile necesare aplicate în focarul de TB:

- ✓ lichidarea focarului de infecție prin instituirea tratamentului antituberculos cât mai precoce;
- ✓ dezinfecția în focarul de tuberculoză;
- ✓ examinarea contactilor;
- ✓ diagnosticarea și tratarea tuturor cazurilor de TB depistate prin AE;
- ✓ administrarea profilaxiei medicamentoase cu Isoniazidă 10 mg/kgc zilnic, timp de 6 luni, contactilor cu vârsta între 0 și 18 ani;
- ✓ oferirea informațiilor de rigoare bolnavului și contactilor prin discuții, broșuri, pliante.

Focarele se scot de la evidența Centrelor de Sănătate Publică: grupa 1 – peste 12 luni (în caz de polirezistență și TBMDR – 24 luni), grupa 2 – peste 6 luni și grupa 3 – peste 6 luni după:

- ✓ vindecarea bolnavului sau tratament încheiat;
- ✓ plecarea bolnavului cu traiul permanent pe alt teritoriu administrativ;
- ✓ decesul bolnavului.

Supravegherea medicală a contactilor

Supravegherea medicală a contactilor se efectuează pe toată perioada tratamentului și după vindecarea, încheierea tratamentului, decesul sau plecarea definitivă a bolnavului din focar, timp de 12 (în caz de polirezistență și TB MDR – 24 luni), 6 și respectiv 3 luni, în funcție de grupa focarului.

Caseta 11. Controlul infecției TB

Programul de control al infecției tuberculoase se bazează ierarhic pe măsurile de control ale infecției: managerial, administrativ, de mediu sau ingineresc și protecția respiratorie personală.

Fiecare nivel funcționează în diferite direcții în procesul de transmitere a infecției:

- activitățile manageriale prevăd elaborarea de politici, programe și alte activități manageriale în domeniul controlului infecției tuberculoase;
- controlul administrativ reduce riscul personalului medical și al pacienților de a fi expuși la infecție, prin intermediul politicilor și al bunelor practici;
- controlul de mediu sau ingineresc reduce concentrația particulelor infecțioase în aer, în spațiile unde este posibilă contaminarea aerului;
- protecția respiratorie personală protejează personalul medical, în spațiile unde concentrația particulelor infecțioase nu poate fi redusă în mod adecvat, prin intermediul controlului administrativ și de mediu.

NOTĂ: Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente vezi în ghidul „Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente” [12].

Caseta 12. Controlul infecției TB în comunitate

Măsuri administrative

- În cadrul evaluării domiciliului unui pacient cu TB, trebuie colectate informații privind numărul de persoane care trăiesc în locuință, numărul de camere etc.
- Testarea la HIV a membrilor familiei este foarte importantă. Membrii familiei care sunt HIV-pozitivi care îngrijesc pacienții cu TB MDR infecțioasă se expun unui risc înalt de îmbolnăvire și acest fapt trebuie evitat prin informare, educare asupra măsurilor de protecție respiratorie personală.
- Când mamele cu TB infecțioasă sunt cu copiii lor, acest timp comun trebuie petrecut în zonele bine ventilate sau în aer liber. Mama trebuie să utilizeze o mască de protecție în timp ce vizitează copilul până în momentul când frotiurile sputei vor deveni negative. În cazul când mama este baciliferă, îngrijirea copilului trebuie să se facă de către alți membri ai familiei, dacă este posibil.
- Informați pacientul privind transmiterea TB, măsurile de precauție respiratorie etc.

Măsuri de mediu

- În mod ideal, bolnavul trebuie să stea într-o cameră separată de alți membri ai familiei.
- Spațiile comune trebuie să fie bine ventilate (deseori, realizat prin menținerea ferestrelor/ușilor deschise tot timpul).

Măsuri de protecție respiratorie personală

- În cazul în care cultura este pozitivă, pacientul trebuie să poarte o mască chirurgicală când vine în contact cu membrii familiei.
- Orice persoană care contactează cu un bolnav TB bacilifer în spații închise trebuie să utilizeze respiratorul.
- Măsurile de mediu și de protecție personală trebuie urmate cel puțin până la negativarea sputei pacientului, în mod ideal până la conversia culturii pentru contacte apropiate.

C.2.3. Depistarea tuberculozei (Screening-ul TB) [53, 54, 55]

Caseta 13. Obiectivele principale în depistarea tuberculozei

Obiectivul principal al depistării (screening-ului) pentru TB activă constă în asigurarea depistării precoce a TB și în inițierea promptă a tratamentului, cu scopul final de a reduce riscul rezultatelor slabe ale tratamentului, formarea sechelelor și consecințelor sociale și economice negative ale TB, și contribuirea la reducerea transmiterii TB.

Screening-ul TB trebuie să respecte principiile etice stabilite pentru screening-ul bolilor infecțioase, respectarea drepturilor omului, minimizarea riscului disconfortului, durerii, stigmatizării și discriminării.

Depistarea pasivă a TB (screening-ul simptomaticilor)

Depistarea pasivă a TB implică: (1) persoana cu TB activă care se confruntă cu simptome pe care le recunoaște ca fiind grave; (2) persoana care se prezintă de sine stătător la o instituție medicală; (3) lucrătorul medical care observă atent persoana care prezintă simptome sugestive pentru TB; nu în ultimul rând și (4) utilizarea cu succes a algoritmului de diagnostic deplin cu sensibilitate și specificitate suficientă.

Depistarea pasivă a TB este o examinare sistematică cu identificarea persoanelor cu simptome sugestive pentru TB, care se face sistematic pentru toate persoanele care solicită asistență medicală într-o instituție medicală.

Depistarea activă a TB (screening-ul sistemati)

Screening-ul sistematic pentru TB activă (depistarea activă a TB) este definit ca identificarea sistematică a persoanelor cu suspiciune de TB activă, într-un grup-țintă predeterminat, cu ajutorul testelor, examinărilor sau altor proceduri care pot fi aplicate rapid. Testele de screening, examinările sau alte proceduri trebuie să distingă în mod eficient persoanele cu o probabilitate mare de a avea TB activă de cei care puțin probabil pot avea TB activă. Printre cei a căror screening este pozitiv, diagnosticul trebuie să fie stabilit cu ajutorul unui sau mai multor teste de diagnostic și evaluărilor clinice suplimentare, care au împreună o mai mare precizie.

Grupul de risc este orice grup de persoane în care prevalența sau incidența TB este semnificativ mai mare decât în populația generală.

Caseta 14. Grupurile persoanelor cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză, care vor supuse anual, obligatoriu, examinării prin radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) sunt:

- Persoanele care au contactat cu pacienții de tuberculoză pulmonară (adulții și copiii), depistați în cadrul anchetei epidemiologice;
- Persoanele care au suportat tuberculoza în trecut (ultimii 5 ani) și cu sechele posttuberculoase;
- Persoanele cu infecția HIV/SIDA;
- Persoanele cu imunitate compromisă, care efectuează tratament imunosupresiv, tratament biologic;
- Persoanele care suferă de diabet zaharat;
- Pacienții cu afecțiuni psihice din colectivități (în caz de internare);
- Persoanele aflate în locuri de detenție, precum și personalul angajat;
- Migranții interni și externi;
- Persoanele fără loc stabil de trai;
- Personalul echipelor de asistență medicală de urgență;
- Personalul instituțiilor specializate ftziopneumologice.

În dependență de situația epidemiologică din teritoriu, conducătorii instituțiilor, vor reorganiza și vor ajusta grupele cu risc și vigilență sporită pentru tuberculoză, prin examinări „țintite”, în conformitate cu solicitarea specialiștilor.

Caseta 15. Persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza, care vor fi supuse anual, la prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză, radiografiei pulmonare standard:	
Persoanele expuse factorilor sociali de risc din categoriile social-defavorizate	Șomerii, inclusiv azilieri, persoanele cu venituri mici
Persoanele expuse factorilor medico-biologici de risc	Persoanele cu maladii pulmonare cronice nespecifice și fumători activi
	Persoanele cu un consum abuziv de alcool, consumatorii de droguri
	Persoanele cu insuficiență renală cronică
	Persoanele cu gastrectomie sau by-pass jejunoileal
	Gravidele cu simptome sugestive pentru TB
	Lăuzele cu simptome sugestive pentru TB
	Copiii nevaccinați BCG
Persoanele plasate și personalul angajat în instituțiile cu regim închis și semiînchis	Aziluri, instituții de îngrijiri paliative, centre de plasament, instituțiile specializate
Studenții colegiilor medicale, universității de medicină, rezidenții, secundariții clinici ai universității de medicină	
Personalul instituțiilor medicale	
Asistenții sociali	
NOTĂ: Persoanele care necesită vigilență sporită privind tuberculoza vor fi supuse anual evaluărilor clinice privind prezența simptomelor sugestive pentru tuberculoză. În cazurile când în urma evaluării clinice au fost depistate simptomele sugestive pentru tuberculoză va fi efectuată radiografia pulmonară standard. Persoanele cu modificări radiologice sugestive pentru tuberculoză vor fi evaluate pentru TB.	
Screening-ul sistematic pentru TB activă se va efectua anual persoanelor din grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de TB și celor din categoriile pereclitante (personalul din sectoare speciale, cu risc de transmitere a tuberculozei).	
Personalul din sectoare speciale, cu risc de transmitere a tuberculozei (categorii pereclitante):	
<ul style="list-style-type: none"> • Personalul din instituțiile medico-sanitare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ personalul medical din secții de nou-născuți, spitale (secții) de pediatrie; ✓ personalul medical din centrele de reabilitare și recuperare/plasament pentru copii. • Personalul din instituțiile de învățământ: <ul style="list-style-type: none"> ✓ personalul din instituțiile de educație antepreșcolară și învățământ preșcolar; ✓ personalul din instituțiile de învățământ primar. 	

Caseta 16. Screening-ul sistematic pentru TB activă include:
<ul style="list-style-type: none"> • istoricul complet al persoanei; • examenul clinic; • radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională).
NOTĂ: Radiografia pulmonară standard (digitală sau convențională) persoanelor din categoriile pereclitante se efectuează la angajare și anual – în cadrul examenelor medicale, conform

indicațiilor medicale.

C.2.4. Conduita pacientului cu tuberculoză [2, 16, 34, 50]

Caseta 17. Procedurile de diagnostic în TB P:

- Datele anamnestice.
- Examinarea clinică.
- Examinarea sputei la MBT (Xpert MTB/RIF, microscopia, metoda culturală, metodele molecular genetice).
- Examenul radiologic OCT.
- Consilierea și testarea la marcherii la HIV.

Caseta 18. Minimumul de examinări pentru precizarea diagnosticului în cazuri de: Tuberculoză osteoarticulară.

- Examen radiologic articulației sau zonei afectate a coloanei vertebrale în 2 incidente; tomografia articulației.
- Puncția articulației cu examinarea lichidului sinovial la MBT (prin microscopie; cultură și metode molecular-genetice), examinarea citologică, histologică, flora nespecifică.
- Examinarea histologică a materialului suspect și postoperatoriu.
- Examen radiologic OCT.
- HRCT a coloanei vertebrale și articulațiilor mari.
- Fistulografia.
- IDR.

Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici și mezenteriali.

- Puncția ganglionilor limfatici periferici cu examinarea materialului la MBT (microscopie, cultură, metode molecular-genetice) și examinarea citologică.
- Biopsia ganglionilor limfatici periferici cu examinarea histologică.
- Examen radiologic OCT.
- Laparoscopia.
- Examen radiologic abdomenului.
- Puncția cavității abdominale cu examinarea lichidului (clinico-biochimică, microscopică, culturală și citologică).
- IDR.

Tuberculoza sistemului urinar.

- Analiza generală a urinei.
- Probele Neciporenco, Zemnițchi.
- Urea și creatinina serică.
- Examenul urinei la MBT (cultură, metode molecular genetice).
- Ultrasonografia.
- Urografia, examen radiologic organelor bazinului mic.
- Examen radiologic abdomenului.
- Examen radiologic OCT.
- Cistoscopia.
- IDR.

Tuberculoza genitală:

la femei (consultația se va efectua în a 2-a jumătate a ciclului menstrual, optimal – cu o săptămână până la menstră).

- Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular-genetice).
- Ultrasonografia organelor genitale.
- Examenul radiologic OCT.

- Histerosalpingografia.
- Examenul histologic al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- IDR.

la bărbați

- Examenul materialului diagnostic (ejaculat, secret prostatic, eliminărilor din fistulă) la MBT (cultură, metode molecular-genetice).
- Ultrasonografia scrotului și prostatei.
- Examenul radiologic al organelor bazinului mic.
- Examenul histologic al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- Examenul radiologic OCT.
- IDR.

Tuberculoza oculară

- Examenul specimenelor respective la MBT (cultură și metode molecular-genetice).
- Consultația oftalmologului.
- Determinarea funcției vizuale (determinarea acuității vizuale și a câmpului vizual).
- Determinarea tensiunii intraoculare.
- Examinarea biomicroscopică.
- Examenul radiologic OCT.
- IDR.

Tuberculoza pielii

- Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT .
- Biopsia pielii și marginii plăgii cu examinarea histologică ulterioară.
- Examenul radiologic OCT.
- IDR.

Tuberculoza abdominală

- Examenul microbiologic al specimenelor respective la MBT.
- Ultrasonografia abdomenului.
- Examenul radiologic al abdomenului.
- Colonoscopia.
- Fibrogastroduodenoscopia.
- Laparoscopia.
- Examenul histologic al materialului postoperator (în caz de intervenție).
- Examenul radiologic OCT.
- IDR.

Tuberculoza Sistemului Nervos Central

- HRCT cerebral.
- Consultația neurologului.
- Consultația oftalmologului (retinoscopie).
- IDR.
- Examenul radiologic OCT.
- Puncția lombară cu examinarea lichidului cefalorahidian cu determinarea tensiunii, examinarea clinico-biochimică și microbiologică (microscopie, cultură și metode molecular-genetice).
- IRM

NOTĂ: În toate cazurile se va efectua consilierea și testarea la marcherii HIV. Pentru specialiștii consultanți din asistența medicală specializată de ambulator se propune minimumul de examinări pentru bolnavii cu patologie cronică sau în cazul lipsei efectului pozitiv după administrarea tratamentului nespecific.

C.2.4.1 Anamneza

Caseta 19. Recomandări pentru culegerea anamnezei [2, 5, 6, 34, 44, 50, 70]

Debutul bolii:

Modalitățile de debut clinic sunt variabile, luând în considerare debutul asimptomatic (20-40%) cu semne exclusiv radiologice, cu depistare ocazională sau repetată, precum și debutul brusc (30-40%) cu hemoptizie (observabile fiind sputele hemoptoice, până chiar și hemoptiziile severe) sau cu o simptomatologie ce mimează alte afecțiuni acute: debut pseudogripal, pseudopneumonic, pleuretic, cu pneumotorax spontan.

Cele mai frecvente cazuri (aprox. 40%) debutează insidios, lent progresiv, cu tuse minimală la debut, seacă sau slab productivă, cu expectorație redusă cantitativ, mucoasă, apoi mucopurulentă.

Simptomele TB:

Simptomele sunt prezente în peste 90% din cazurile netratate sau cu depistare tardivă. Ele constau în sindrom de intoxicație și sindrom bronho-pulmonar:

Sindromul de intoxicație (sindromul de impregnație bacilară) – subfebrilitatea cu caracter intermitent (37° – 38°C), astenie, inapetență, scădere în greutate inexplicabilă, transpirații predominant nocturne, insomnie, nervozitate, disconfort subiectiv ș.a.

Sindrom bronho-pulmonar:

- **Tusea** este cel mai frecvent simptom al tuberculozei. Tusea persistentă mai mult de 2 – 3 săptămâni inițial seacă, ulterior devenind în câteva săptămâni productivă cu spută mucoasă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptoică sau hemoptizie patentă).
- **Sputa** (identificarea caracterului și volumului este obligatoriu). În majoritatea cazurilor se constată în formele distructive de TB pulmonară. Cantitatea expectorată oscilează de la cantități neînsemnate până la 200 – 300 ml; cu caracter seros sau purulent, câteodată fetid.
- **Dispneea** – indicele frecvent în TB P: (progresivă; permanentă (în fiecare zi); variază de la o senzație ușoară în timpul eforturilor fizice marcate până la insuficiență respiratorie severă în repaus; se intensifică la efort fizic, infecții respiratorii; survine câteodată din primele zile după apariția tusei).
- **Durerea toracică** cu caracter pleuritic apare uneori la pacienți cu leziuni parenchimoase subpleurale, dar mai poate fi o consecință a suprasolicitării musculare datorate tusei persistente. Junghiul toracic este o durere vie, localizată, acută și superficială, exagerată de tuse și de respirație profundă. Se întărește cu rezistență în pleurite, pleurezii, congestii pulmonare etc. O durere vie, atroce, care imobilizează toracele și oprește respirația, însoțită de stare de colaps, răspândită în pneumotoraxul spontan și în embolia pulmonară.
- **Hemoptizia** – spută cu striuri de sânge.

Hemoragia pulmonară reprezintă eliminarea pe gură a unei cantități de sânge roșu, aerat, proaspăt care provine din arborele traheobronșic și/sau parenchimul pulmonar în cursul efortului de tuse. În timpul hemoragiei pulmonare bolnavul este palid, anxios, prezintă transpirații reci, dispnee, tahipnee și uneori chiar lipotimie. Pulsul este frecvent tahicardic, iar valoarea tensiunii arteriale variază în funcție de cantitatea hemoragiei pulmonare.

NOTĂ: Sputa purulentă și/sau majorarea cantității ei pe parcurs sugerează progresarea TB P. Asocierea hemoptiziei sau hemoragiei indică necesitatea diagnosticului diferențial cu: CP, boala bronșiectatică.

C.2.4.2. Examenul obiectiv

Caseta 20. Examenul obiectiv în TB [5, 14, 34, 37, 50, 69, 70, 73]

Datele obiective în formele tuberculozei incipiente sunt sărace, nu urmează întotdeauna aspectul radiologic. În cazurile tardive, depistate cu leziuni extinse, valoarea diagnostică a examenului fizic crește.

Inspekția generală:

- ✓ paliditate a tegumentelor;
- ✓ subnutriție;
- ✓ poziția forțată este un indicator al evoluției severe a TB.

Cutia toracică:

- ✓ participarea asimetrică a hemitoracelor în actul respirator;
- ✓ amplituda redusă a cutiei toracice în actul respirator;
- ✓ implicarea activă a mușchilor respiratorii suplimentari în actul respirator.

Percutor:

- ✓ sonoritate pulmonară diminuată;
- ✓ submatitate, iar în cazul pleureziei – matitate;
- ✓ limitele inferioare ale ariilor pulmonare deplasate în jos;
- ✓ excursia respiratorie pulmonară diminuată, frecvent asimetrică.

Auscultativ:

- ✓ atenuarea murmurului vezicular deasupra proiecției porțiunii pulmonare afectate;
- ✓ respirație bronșială;
- ✓ raluri* subcrepitante evidențiate după tuse pe un spațiu limitat (regiunile interscapulovertebrale, suprascapulară, supra- și subclaviculare, axilară – „zonele de alarmă”);
- ✓ în cazul prezenței unei caverne mari poate fi: hipersonoritate, timpanită, suflu amforic.

NOTĂ: În majoritatea cazurilor de TB P se constată o discrepanță accentuată între datele auscultative scunde sau lipsa lor și caracterul masiv al afecțiunilor pulmonare la examenul radiologic OCT.

Tabelul 5. Caracteristicile formelor TB extrapulmonare

Formele clinice	Semnele clinice și radiologice	Examenul histologic Analiza lichidului	Examenul microbiologic
<p>Pleurezia tuberculoasă</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cea mai frecventă localizare extrapulmonară a tuberculozei. • Pleurezia tuberculoasă de regulă este unilaterală. • Apare mai frecvent la adolescenți și adulți tineri. • Debutul afecțiunii este de obicei acut, eventual cu prodrome (impregnație bacilară), poate fi însă și insidios în unele cazuri. • Cel mai frecvent apare un junghi toracic, care poate iradia în regiunea omoplatului, se agravează în timpul tusei și dispneei. • Examinarea fizică evidențiază un hemitorace hipo- sau imobil, eventual dilatat, cu matitate sau submatitate la percuție și diminuarea sau absența murmurului vezicular la auscultație. • Radiografia pulmonară arată o opacitate pleurală, cu limita superioară concavă în sus. Existența unui revărsat lichidian mic poate fi vizualizată cel mai adesea numai pe imaginea de profil, când lichidul refulat către sinusul costo-frenic posterior realizează o opacitate sub formă de menisc concav în sus, mobil cu respirația. • Ecografia poate distinge între epansamentele lichide și cele solide, poate diagnostica pleureziile închistate și permite ghidarea puncției pleurale. • HRCT-ul poate distinge între empiem și abces pulmonar, precizează leziunile pulmonare asociate. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cel mai bun randament diagnostic pentru TB pleurală îl au puncția bioptică și toracosopia cu prelevări bioptice. • Biopsiile pleurale efectuate în cursul stadiului acut de boală, evidențiază granulații miliariforme, repartizate uniform pe toată pleura, ce conțin limfocite și celule epitelioide gigante. • Este un exsudat, conținând mai mult de 3g proteine/dl. • Conținutul glucozei în lichidului pleural este scăzut (glicopleurie între 0,40-0,90 g/l). • LDH 700 UI/l. • LDH pleural/ LDH seric > 0,6. • Raportul lizozim pleural/lizozim plasmatic peste 2 diferențiază pleurezia neoplazică de cea tuberculoasă. • ADA > 40 U/l. • Citoza este de 1000-2000 celule/mm³ din care peste 80% sunt limfocite. 	<ul style="list-style-type: none"> • Culturile pozitive din lichidul pleural nu depășesc 10%. • Microscopia la BAAR mai frecvent este negativă. • Xpert MTB/RIF a lichidului pleural are sensibilitatea moderată.

<p>TB ganglionilor limfatici (limfadenita tuberculoasă)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Debutează cu o tumefiere nedureroasă a ganglionilor limfatici, cel mai frecvent în regiunea cervicală (scrofuloza) și supraclaviculară. • Ganglionii limfatici sunt discret măriți la începutul bolii, dar se pot inflama și pot prezenta un traiect fistulos prin care se drenează cazeum. • Apariția simptomelor sistemice este restrânsă, de obicei la pacienții infectați cu HIV, boala pulmonară concomitentă putând fi prezentă sau absentă. 	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul histologic indică leziuni granulomatoase. La pacienții infectați cu HIV nu se evidențiază, de obicei granuloame. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul este stabilit prin puncție aspirativă sau biopsie chirurgicală. • BAAR sunt vizualizați în până la 50% din cazuri, culturile sunt pozitive în 70 până la 80% din cazuri.
<p>Tuberculoza vertebrală (morbil Pott sau spondilita tuberculoasă)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Implică frecvent doi sau mai mulți corpi vertebrali adiacenți. <p>NOTĂ: La copii, localizarea cea mai frecventă este la nivelul coloanei vertebrale toracice superioare, la adulți sunt afectate, de obicei vertebrele toracice inferioare și lombare superioare.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leziunea pornește de la unghiul anterosuperior sau inferior al corpului vertebral, cuprinde corpul vertebral adiacent, distrugând și discul intervertebral. • În fazele avansate ale bolii, colapsul corpurilor vertebrali determină apariția cifozei (gibbus). • Se mai poate constitui un abces paravertebral „rece”. La nivelul coloanei vertebrale superioare, abcesul se poate difuza până la nivelul peretelui toracic, fiind perceput ca o tumoare, iar la nivelul coloanei vertebrale inferioare, poate ajunge la ligamentele inghinale sau se poate manifesta ca un abces de psoas. HRCT relevă leziunea caracteristică și sugerează etiologia acesteia, deși diagnosticul diferențial include alte infecții și tumori. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puncția aspirativă a abcesului sau biopsia osoasă confirmă etiologia tuberculoasă, deoarece culturile sunt, de obicei pozitive și modificările histologice sunt foarte caracteristice. 	<ul style="list-style-type: none"> • Frotiurile, cultura sau testele molecular-genetice sunt, de obicei pozitive.
<p>Tuberculoza</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sunt afectate cel mai frecvent articulațiile 	<ul style="list-style-type: none"> • Lichid sinovial inflamator 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Examenul microscopic și</i>

<p>osteoarticulară</p>	<p>solicitare gravitațional (intervertebrale, coxofemorale și tibiofemorale – în această ordine).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cel mai frecvent</i> se prezintă ca o monoartrită de intensitate, asemănătoare cu monoartrita reumatismală, dar semnele generale sunt de impregnare bacilară. • <i>Durerea</i> este cel mai frecvent moderată, calmată de repaus; impotență funcțională prin durere și contractură musculară; dificultăți la mers și mers șchiopătat în artritele membrelor; mobilitate articulară diminuată. • <i>Semne radiologice</i>: flu al conturilor, mai ales la <i>copil</i>; semne de distrucție cartilaginoasă și osoasă. • <i>În stadii avansate</i>: distrucții cartilaginoase complete; distrucții osoase foarte importante; ligamente relaxate; extremitățile osoase sunt subluxate. 	<p>(tulbure, numărul de leucocite crescut).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Examenul histopatologic</i> evidenciază granulomul tuberculos. 	<p><i>cultural</i> pot fi pozitive.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testele molecular-genetice din <i>aspiratul</i> lichidului sinovial. <p>NOTĂ: Sensibilitatea acestor teste în biopsia țesuturilor sinoviale este mai mare.</p>
<p>Tuberculoza sistemului nervos central (meningita tuberculoasă și tuberculomul)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Depistată cel mai frecvent la copiii mici, dar e răspândită și la adulți, mai ales la cei infectați cu HIV. • Evoluție progresivă. Debutează prin subfebrilitate, astenie, anorexie, transpirații nocturne cu instalarea treptată a cefaleei, grețuri, vome. Semne meningiene la debut – discrete. Implicarea în procesul patologic al nervilor cranieni: II, VII, VIII. Dezvoltarea hidrocefalei. Se dezvoltă vasculită cu ocluzii arteriale sau venoase. <p>NOTĂ: În mod caracteristic, afecțiunea are o evoluție de una sau două săptămâni – o evoluție mai lungă decât cea a meningitei bacteriene.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspecte imagistice meningitei TB: infiltrarea cisternelor de la bază (apare în primele luni ale 	<p>Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) relevă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ un număr mare de celule 200 – 700 (de obicei cu predominanța limfocitelor, dar frecvent cu o predominanță a neutrofilelor în faza inițială); ✓ o concentrație a proteinelor de 1-4 g/l (100-400 mg/dl); ✓ o concentrație scăzută a glucozei și clorurilor; 	<ul style="list-style-type: none"> • BAAR sunt vizualizați pe frotiul direct efectuat din sedimentul LCR în doar 20% din cazuri, dar puncțiile lombare repetate cresc frecvența identificării. • Culturile din LCR sunt diagnostice în până la 80% din cazuri. • Testele molecular-genetice pot fi pozitive.

	<p>bolii, determină o priză de contrast intensă și omogenă a cisternelor de la bază, extinsă la nivelul scizurilor sylviene și a șanțurilor corticale).</p> <ul style="list-style-type: none"> Aspecte imagistice ale tuberculomului: se prezintă ca o leziune corticală sau subcorticală, unic sau multiplu, rotund sau polilobat, cu aspect de ciorchine de strugure, spontan izo discret hiperdens, rar calcificat, cu priză de contrast nodulară sau inelară, înconjurat de edem. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ reacția Pandi pozitivă; ✓ formarea pânzei de fibrină – „pânză de păianjen”. 	
Tuberculoza genito-urinară	<ul style="list-style-type: none"> Tuberculoza genitală este diagnosticată mai frecvent la femei decât la bărbați. La femei, ea afectează trompele uterine și endometrul și poate induce infertilitate, dureri pelvine și tulburări menstruale. Predomină simptomele locale. Manifestări frecvente: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Polakiuria; ✓ Disuria; ✓ Hematuria; ✓ Durerea în flanc. <p>Totuși, pacienții pot fi asimptomatici, iar boala poate fi descoperită doar după ce s-au constituit leziuni distructive severe ale rinichilor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Urografia i/v este utilă pentru diagnostic. 	<ul style="list-style-type: none"> Sumarul de urină este patologic în 90% din cazuri, evidențiindu-se piurie și hematurie. Demonstrarea unei piurii cu uroculturi negative și urină acidă crește suspiciunea de tuberculoză. 	<ul style="list-style-type: none"> Culturile efectuate din trei probe matinale de urină furnizează un diagnostic definitiv în aproape 90% din cazuri. Testul Xpert MTB/RIF nu se utilizează pentru examinarea urinei.
Tuberculoza abdominală	<p>Forma comună este TB peritoneală și a nodulilor limfatici, urmată de localizările în intestinul subțire și cec.</p> <ul style="list-style-type: none"> Manifestări frecvente la debut: <ul style="list-style-type: none"> ✓ durere abdominală, uneori similară celei asociate cu apendicita; ✓ diaree; ✓ obstrucție; 	<ul style="list-style-type: none"> Având în vedere că în majoritatea cazurilor se impune tratamentul chirurgical, diagnosticul poate fi stabilit prin examen histologic și prin realizarea de culturi din probele prelevate intraoperator. 	<ul style="list-style-type: none"> Cultura și testele molecular-genetice ale biopateilor peritoneale sunt deseori pozitive. Cultura și testele molecular-genetice ale lichidului peritoneal sunt adesea negative.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ hematochezie; ✓ palpate a unei formațiuni abdominale. <p>În afectarea peretelui intestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ febră; ✓ scădere ponderală; ✓ transpirații nocturne. <ul style="list-style-type: none"> • Ulcerațiile și fistulele pot simula boala Crohn. • Fistulele anale trebuie să conducă la o evaluare în vederea detectării tuberculozei rectale. • Prezența durerilor abdominale nespecifice, a febrei și ascitei trebuie să crească suspiciunea de peritonită tuberculoasă. <p>NOTĂ: CT poate avea prezentări variate, dar prezintă implicarea difuză și mărirea ganglionilor limfatici.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laparoscopia sau laparotomia prezintă implicarea peritoneală difuză. • Lichidul peritoneal exudativ: <ul style="list-style-type: none"> ✓ gradientul de albumină ascita/ser de <1,1 g/dl; ✓ concentrație scăzută de glucoză și LDH; ✓ predominarea limfocitelor; ✓ adenzin-dezaminază (ADA) crescută. 	
<p>Tuberculoza pericardică, pericardita tuberculoasă</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apare frecvent la pacienții infectați cu HIV. • Debutul poate fi subacut, uneori acut cu: febră, durere retrosternală, zgomote cardiace asurzite și frecătură pericardică. • În multe cazuri se poate acumula eventual un revărsat, simptomele cardiovasculare și semnele de tamponadă cardiacă manifestându-se în cele din urmă. • Revărsatul hemoragic este frecvent. • Examenul radiografic, completat de cel ecocardiografic pune în evidență o cantitate mare de lichid în cavitatea pericardică. Radiologic: arcuri estompate, cord în carafa (>200 ml). • Ecocardiografia determină: prezența de lichid = spațiu fără ecou între pericard și endocard; cantitatea de lichid și pericardul îngroșat. 	<ul style="list-style-type: none"> • Revărsatul, evidențiat pe radiografia toracică, este de natură exsudativă și are un număr mare de leucocite (predominant mononucleare); <ul style="list-style-type: none"> ✓ proteine lichid/proteine ser >0,5; ✓ LDH lichid/LDH ser >0,6; ✓ glucoza scăzută față de cea din ser; ✓ adenzin-deaminază (ADA) crescută. • O valoare de 200 pg/l a IFN-γ are sensibilitate și specificitate de 100% în diagnosticul pericarditei tuberculoase. • Examenul histopatologic din fragmente biotice de pericard, 	<ul style="list-style-type: none"> • Culturile efectuate din lichid relevă prezența <i>M. tuberculosis</i> în aproximativ 30% din cazuri, pe când biopsia are rezultate superioare. • Prin PCR se poate identifica rapid ADN-ul <i>M.tuberculosis</i> din doar 1 μl de lichid pericardic.

		cu prezența granuloamelor, pozitiv la circa 70% din cazuri.	
--	--	---	--

C.2.4.3. Investigații paraclinice

Tabelul 6. Investigațiile paraclinice necesare pacientului cu TB în funcție de nivelul acordării asistenței medicale

Investigații paraclinice	Semne sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Examenul radiologic OCT	Prezența: <ul style="list-style-type: none"> ✓ infiltrației, ✓ semnelor distructive ale țesutului pulmonar, ✓ GL intratoracici majorați, ✓ tuberculom, ✓ semne de pleurezie, ✓ fibroză pulmonară etc. 	O	O	O
Examenul radiologic al diverselor segmente ale aparatului locomotor: (coloanei vertebrale, articulațiilor, oaselor)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ semne de destrucție, ✓ osteoporoză, ✓ artrită 	R	O	O
Examenul radiologic al organelor abdominale sau genito-urinare cu contrast	Semne sugestive pentru procese inflamatorii cu/sau fără destrucție	R	R	O
Analiza sputei sau altor lichide biologice la BAAR prin microscopie (cel puțin 2 probe).	În evoluția clasică – sputa la BAAR pozitivă; <ul style="list-style-type: none"> ✓ coinfecția TB/HIV – sputa la BAAR pozitivă; ✓ TB MDR – sputa la BAAR pozitivă; ✓ în TB EP – lichidele biologice pozitive la BAAR. 	O	O	O
Analiza sputei sau altor lichide biologice la MBT, metoda culturală cu TSM și metode molecular-genetice	Depistarea MBT în lichidele biologice. TB MDR – depistarea tulpinilor de MBT drogrezistente.	R	O	O

<p>HRCT este indicată în cazul:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. necesității diagnosticului diferențiat; 2. aprecierii necesității tratamentului chirurgical; 3. suspjecției TB P, TB EP sau TB generalizate; 4. statut HIV pozitiv al suspectului. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ semne de procese infiltrative, diseminate sau distructive în țesutul pulmonar; ✓ majorarea GL intratoracici; ✓ semne de pleurezie; ✓ semne de leziuni ale aparatului locomotor, tractului digestiv, sistemului genito-urinar, sistemului nervos. 	R	O	O
<p>FBSD se efectuează pentru:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. vizualizarea și aprecierea stării mucoasei bronșice; 2. prelevarea de probe pentru examinarea ulterioară: citologică, microbiologică, micologică; 3. biopsia mucoasei bronșiale; 4. efectuarea lavajului bronșial; 5. diagnosticul diferențial cu alte patologii; 6. tratamentul unor complicații. 	<p>FBSD identifică extinderea (difuză sau parțială) și gradul procesului inflamator:</p> <p>Gradul I – mucoasa bronșică pal-roză, acoperită cu mucus, nu sângerează, submucos se vizualizează desenul vascular evidențiat;</p> <p>Gradul II – mucoasa bronșică hiperemiată, îngroșată, sângerează, este acoperită de secret purulent sau mucopurulent;</p> <p>Gradul III – mucoasa bronșică și a traheei este îngroșată, violacee, ușor sângerează, este acoperită parțial, iar unele bronșii sunt pline de conținut purulent.</p>	R	O	O
<p>Hemoleucograma permite aprecierea activității procesului patologic, evidențiază prezența sindromului policitemic.</p>	<p>Modificările în hemoleucogramă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ht >47% la femei și >52% – bărbați – reflectă o hipoxemie cronică; ✓ leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga; ✓ limfocitoză; ✓ majorarea nivelului VSH în TB activă; ✓ sindrom policitemic (creșterea numărului de eritrocite; viscozității sanguine, majorarea nivelului hemoglobinei și hematocritului, diminuarea VSH). 	O	O	O
<p>Examenul biochimic al sângelui se efectuează pentru identificarea comorbidităților și/sau al gradului afectării țesutului hepatic.</p>	<p>Nivelul majorat al transaminazelor, proteinei C-reactive, glucozei etc.</p>	-	R	O
<p>Coagulograma se efectuează bolnavilor cu procese distructive</p>	<p>Nivelul deviat al indicilor coagulării sanguine</p>	-	R	O

masive, hemoragii pulmonare sau hemoptizie.				
Testul la marcherii HIV se efectuează pentru cazurile suspecte sau confirmate de TB pentru identificarea cazurilor de co-infecție.	Testul Elisa la HIV pentru determinarea anticorpilor și antigenelor p 24 – pozitiv	R	O	O
Investigațiile paraclinice	Semnele sugestive pentru TB	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Analiza histologică a fragmentelor de țesut în cazul suspjecției TB EP (afectarea sistemului genito-urinar, ficatului etc.)	Depistarea granuloamelor caracteristice pentru procesul tuberculos	-	-	O
Testul ADA (adenozin-dezaminaza) în cazul suspjecției pleureziei TB, TB abdominale.	ADA are rol central în proliferarea și diferențierea limfocitelor, în special limfocitelor T. Creșterea concentrației ADA >40U/l în lichidul pleural este predictibilă pentru etiologia TB, cu o sensibilitate de 90 – 100% și o specificitate de 89 – 100%. Specificitatea crește când ADA >50 U/l, iar raportul limfocite/neutrofile este mai mare de 0,75. Creșterea concentrației ADA >39U/l în lichidul peritoneal poate fi cauzată de TB. NOTĂ: Sensibilitatea ADA în lichidul peritoneal este considerabil mai mică la pacienții cu ciroză. Pacienții HIV infectați și pacienții care deja iau medicamentele antituberculoase TB pot avea niveluri mai mici de ADA.	-	-	O
Sumarul urinar	De obicei este neinformativ. Uneori, la debutul patologiei: ✓ proteinurie; ✓ elemente unice de leucocite și eritrocite. Schimbările apărute sunt un indiciu pentru a suspecta un proces specific în rinichi.	O	R	O
NOTĂ: O – examinare obligatorie, R – examinare recomandată				

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Tuberculoza nu are simptome patognomice exclusive și este caracterizată printr-un polimorfism clinic, radiologic și morfopatologic. Multitudinea manifestărilor clinice este condiționată de dereglările funcționale ale diferitor sisteme și se îmbină cu semnele locale, provocate de modificările specifice și paraspecifice, provocând un tablou clinic pestriț cu predominarea unor sau altor semne clinice.

Tabelul 7. Diagnosticul diferențial al opacităților hilare [69, 70, 73]

Substrat morfologic	Afecțiune	Elemente de diferențiere
Vasculare	Variante anormale ale arterei sau venei pulmonare principale. Vase pulmonare ectatice. Șunturi stânga dreapta (DSV/ DSA) Hipoplazia pulmonară cu anevrismul arterei pulmonare principale.	Examen radiologic, HRCT cu contrastare. Ecocardiografie Doppler.
Ganglionare (adenopatiile hilare)	<i>Boli infecțioase:</i> bacteriene, virale, bacterii atipice, micotice și parazitare	Examen microbiologic Remitere rapidă sub tratament etiologic
	<i>Tumorale:</i> bronhopulmonare primitive, metastatice, limfomul Hodgkin, leucemii	Bronhoscopie Examen histopatologic Examen hematologic
	<i>Sarcoidoza</i>	Afectare concomitentă cutanată, oculară, osteoarticulară, neurologică Angiotensinconvertaza Biopsii diverse
	<i>Fibroza interstițială difuză</i>	Clinic: dispnee progresivă și febră. Sindrom funcțional respirator restrictiv. Biopsia pulmonară, lavajul bronho-alveolar (LBA) au un aspect caracteristic
	<i>Hemosideroza pulmonară idiopatică</i>	Hemoptizii repetate, anemie feriprivă cronică și fibroză interstițială difuză. În spută și în lichidul de LBA se evidențiază siderofage.
Infecții bronho-pulmonare	<i>Pneumonii cu localizare hilară și perihilară</i>	Ex. microbiologic. Remitere rapidă sub tratament etiologic.
Opacități proiectate în hil prin suprapunerea unor structuri anatomice de vecinătate	<i>Tumori mediastinale</i> <i>Hipertrofie de timus</i> <i>Anevrișm de aortă ascendentă</i> <i>Deformări vertebrale</i>	Bronhoscopie. Ecocardiografie Doppler. Examen radiologic în 2 incidente. HRCT.

Caseta 21. Diagnostic diferențial [69, 70, 73]	
În general evidențierea <i>M.tuberculosis</i> în diversele produse patologice permite stabilirea diagnosticului de tuberculoză. În cazul tuberculozelor <i>M.tuberculosis</i> negative, acestea trebuie diferențiate de:	
Tonsilită cronică	<ul style="list-style-type: none"> ✓ angine repetate în anamneză; ✓ perioade de remisie îndelungată (tonsilita cronică); ✓ examenul cavității bucale: amigdale hipertrofiate, acoperite cu exsudat pultaceu albicios, cremos, punctiform; sialoree; ✓ examenul ganlionilor limfatici regionali: măriți în dimensiuni, dureroși la palpare.
Reumatism	<ul style="list-style-type: none"> ✓ dureri în regiunea precardiacă; ✓ artralгии; ✓ date obiective care confirmă afectarea aparatului cardiovascular: atenuarea băților cardiace; suflul sistolic etc.; ✓ leucocitoză, monocitoză, mărirea VSH; ✓ probe reumatice pozitive.
Hepatocolecistopatii	<ul style="list-style-type: none"> ✓ dureri apărute pe nemâncate sau postprandial; ✓ fenomene dispeptice; ✓ hepatomegalie; ✓ dureri la palpare. <p>NOTĂ: Diagnosticul trebuie completat prin efectuarea colecistografiei, sondajului duodenal, investigațiilor de laborator.</p>
Pielonefrită	<ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul se stabilește în baza examenului instrumental și de laborator. <p>NOTĂ: De importanță primordială este efectuarea examenului microbiologic al urinei la flora nespecifică.</p>
Hipertireoză	<ul style="list-style-type: none"> ✓ de obicei, la copii în perioada prepubertară; ✓ subfebrilitate; ✓ caracter monoton al curbei de temperatură; ✓ pierderea ponderală nu este obligator condiționată de micșorarea poftei de mâncare; ✓ examen obiectiv: mărirea glandei tiroide, exoftalm, adinamie, astenizare; ✓ metabolismul bazal mărit.
Invazii parazitare (Helmintiaze)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ greață, vomă; ✓ bruxism; ✓ sialoreie; ✓ discomfort în regiunea epigastrală; ✓ temperatură normală; ✓ eozinofilie marcată; ✓ infiltrate eozinofilice în plămâni. <p>NOTĂ: Pentru confirmarea diagnosticului este necesar de efectuat analiza serologică la parazitoze intestinale; examenul maselor fecale la ouă de helminți.</p>
Subfebrilitate de durată	<p>Infecții cronice:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ subfebrilitate cu caracter monoton; ✓ mai frecvent la copiii predispuși la reacții alergice; după suportarea infecțiilor banale; după vaccinări profilactice. <p>Intoxicație tuberculoasă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ curba de temperatură cu caracter dezechilibrat pe parcursul zilei.

	NOTĂ: Termoneuroza este o variantă a vegetodistoniei.
Pneumonii	<ul style="list-style-type: none"> ✓ debut acut; ✓ febră; ✓ leucocitoză; ✓ răspuns bun la tratament antibiotic; ✓ evoluție radiologică favorabilă; <p>NOTĂ: La pacienții HIV + Pneumonia cu Pneumocistis carinii poate îmbrăca aspectul clinic al unei tuberculoze, de aceea sunt necesare investigații suplimentare (examen bronhoscopic cu lavaj bronhoalveolar și evidențierea Pneumocistis).</p>
Bronșiectazii	<ul style="list-style-type: none"> ✓ tuse cu expectorație purulentă în cantitate mare; ✓ leucocitoză; ✓ de regulă, primele semne apar pe fundal sau după maladii respiratorii acute; ✓ auscultativ – raluri buloase de diferit calibru; ✓ examenul radiologic OCT relevă semne de bronșită și/sau bronșiectazii. <p>NOTĂ: Necesită examen bronhoscopic completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
Cancer pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> ✓ imagine radiologică cavitară/nodulară. <p>NOTĂ: Este obligatoriu examenul bronhoscopic completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
Abces pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> ✓ tuse cu expectorații purulente în cantitate mare; ✓ imagine radiologică cavitară; ✓ leucocitoză. <p>NOTĂ: Necesită examen bronhoscopic completat ulterior de examenul prin HRCT.</p>
Astm bronșic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ debutează preponderent în copilăria fragedă sau în adolescență; ✓ debutul frecvent precedat de alte semne atopice: dermatită atopică, rinită alergică etc. (marșul atopic); ✓ anamneza alergologică pozitivă la membrii familiei; ✓ prevalează accesele nocturne și/sau matinale; ✓ eozinofilie sangvină și/sau în spută; ✓ majorarea nivelului imunoglobulinei (Ig) E totale și/ sau Ig E specifice cu alergeni în serul sangvin; ✓ la spirometrie semne de obstrucție, reversibilă după administrarea preparatelor bronholitice; ✓ examen radiologic OCT: la debutul bolii – fără modificări, în evoluția îndelungată – semne de emfizem pulmonar, pneumoscleroză bazală.
BPOC	<ul style="list-style-type: none"> ✓ debut la vârsta adultă; ✓ frecvent pe fundal de nocivități profesionale; ✓ istoric îndelungat de tabagism sau noxe profesionale; ✓ dispnee la efort fizic; ✓ progresarea lentă, în lipsa tratamentului adecvat – ireversibilă – a maladii; ✓ în spută – prevalența leucocitelor; ✓ la spirometrie – semne de obstrucție, ireversibilă și după aplicarea preparatelor bronholitice; ✓ examen radiologic OCT: accentuarea desenului bronhial, în evoluția îndelungată – semne de scleroemfizem pulmonar

	generalizat;
Insuficiența cardiacă congestivă	<ul style="list-style-type: none"> ✓ debut preponderent la vârsta mai mică sau egală cu 45 – 50 ani; ✓ în anamneză – maladii cardiovasculare; ✓ auscultativ – raluri buloase mici de asupra proiecției segmentelor pulmonare bazale; ✓ dispneea la efort fizic; ✓ la ECG – semne sugestive pentru maladiile cordului; ✓ examen radiologic OCT: semne de edem pulmonar, modificarea configurației cordului pe contul hipertrofiei miocardului; ✓ la spirometrie – semne de restricție pulmonară.

Tabelul 8. Diagnosticul diferențial al complexului tuberculos primar în stadiul pneumonic cu pneumonie

Criterii	Tuberculoza	Pneumonia
Debutul	Lent	Acut Precedă bronșita, amigdalita
Temperatura	Subfebrilă, sau febrilă în orele serii. Diferența între seară și dimineață mai mare de 1° C	Febrilă, de tip continuu
Tusea	Neînsemnată cu expectorații mici	Pronunțată cu expectorații sero-purulente
Contact cu bolnav de TB	Da	Nu
Starea generală	Frecvent satisfăcătoare	Gravă
Herpes labial și nazal	Nu	Da
Datele auscultative	Scunde	Raluri multiple
Localizarea procesului	Segmentele apicale, anterioare	Segmentele bazale, frecvent bilateral
Hemoleucograma	Leucocitoză moderată cu deviere spre stânga. Limfocitopenie. VSH puțin accelerată.	Leucocitoză pronunțată cu deviere spre stânga. VSH accelerată.
Xpert MBT/RIF	Pozitiv	Negativ
BAAR în sputa	Pozitiv	Negativ
Tratamentul nespecific	Ineficient sau dinamica negativă a maladiei	Dinamica maladiei pozitivă

Tabelul 9. Diagnosticul diferențial al infiltratului rotund tuberculos, tuberculomului pulmonar cu alte afecțiuni pulmonare rotunde [5, 69, 70, 73]

Semnul	Infiltrat tuberculos rotund	Tuberculom pulmonar	Hamartom și condrom
Vârsta și sexul	femei = bărbați preponderent până la 40 de ani	femei = bărbați preponderent până la 40 de ani	preponderent bărbați după 40 de ani
Debutul bolii	acut subacut latent	latent	latent
Acuze	simptome de intoxicație (la debut acut și subacut)	uneori simptome de intoxicație	Hamartomul intrapulmonar: fără acuze. Hamartomul intrabronșial: tuse; hemoptizie.
Datele examenului fizic	neînsemnate, adesea lipsesc.	neînsemnate, adesea lipsesc.	neînsemnate, adesea lipsesc.
Sputa	cantități mici; <i>M.tuberculosis</i> + în faza distructivă.	cantități mici; <i>M.tuberculosis</i> + în faza distructivă.	cantități mici fără elemente patologice.
Hemograma și VSH	În faza acută: leucocitoză moderată; devierea neutrofilelor spre stânga; VSH accelerată.	În acutizare: devierea neutrofilelor spre stânga; VSH accelerată.	Hamartomul intrapulmonar: normal. Hamartomul intrabronșic: VSH accelerată.
Proteinele serice	micșorarea moderată a nivelului albuminelor; creșterea nivelului α -2 globulinelor.	micșorarea neînsemnată a nivelului albuminelor; creșterea nivelului α -2 și γ -globulinelor.	Normă
Testul tuberculinic	pozitiv	pozitiv, adesea reacții hiperergice.	pozitiv sau negativ.
Semnul	infiltrat rotund tuberculos	tuberculom pulmonar	Hamartomul. Condromul.
Citologia punctatului pulmonar	elementele granulomului tuberculos cazeos	elemente de granulom tuberculos cazeos	elementele hamartomului
Imaginea radiologică și localizarea procesului	Opacitate rotundă cu contur delimitat neclar, de obicei în aria subclaviculară, uneori cu o bandă opacă spre hilul pulmonar.	Opacitate rotundă cu contur bine delimitat, de obicei cu incluziuni de calcinate.	Opacitate rotundă neomogenă cu contur net și incluziuni de calciu în ariile periferice (hamartom intrapulmonar) și mediale (hamartom intrabronșial).

Evoluția bolii	resorbție lentă; indurație; procese distructive.	micșorarea lentă a dimensiunilor; status idem; distrucție.	status idem; creștere lentă.
-----------------------	--	--	---------------------------------

Tabelul 10. Elemente de diagnostic diferențial în pleurezia TB [5, 34, 69, 70, 73]

Etiologie	Clinic	Radiologic	Aspect lichid	Proteine g/l	LDH UI/l	Glucosa mmol/l în ser sau g/l lichid pleural	Alte teste	Diagnostic pozitiv
Tuberculoza	Acut <i>sau</i> insidios Febră Tuse Junghi	Lichid moderat Unilateral Mobil Leziuni parenchima- toase (30%)	Seros 5000limfocite/ml Limfocite > 80% în perioada de stare (la debut predomină pmn, iar la vindecare eozinofilele)	> 30 g/l	700 LDH pleural/ LDH seric > 0,6	Egală <i>sau</i> 0,60 (1,1 mmol/l)	Lizozimul ADA > 40 U/l	Granulom tuberculos la biopsie (lichid sau fragment) Test Xpert MBT/RIF pozitiv Microscopia lichid pozitivă Cultură lichid pozitivă
Micoplasma	Acut Tuse Cefalee Mialgii	Lichid moderat Unilateral Infiltrat pulmonar în lobii inferiori	Seros 600 – 6000 Monocite	18 – 49	700	Egală	Cultura pozitivă în spută <i>sau</i> lichid	Cultură lichid pozitivă Efect pozitiv la tratament cu eritromicină
Virală	Acut Dureri Toracice după Sindrom viral	Lichid puțin, localizat unilateral Infiltrat pulmonar (±) Adenopatie hilară (±)	Seros Până la 6000 Mononucleare	32 – 49	700	Egală	Serologie pozitivă	Resorbție rapidă
Parapneumo-	Pneumonie	Lichid moderat;	Tulbure <i>sau</i> purulent	45	1000	0,40	Hemocultură	Supurație bacteriană Lichid

nică		De aceeași parte; Tendință spre închistare	20000 (200-100000) pn					ph mic Glucoză Lactatdehidrogenază
Neoplazică	Principală cauză de pleurezie la adulții peste 60 de ani Insidios Dispnee Tuse Scădere în greutate	Unilaterală Bilaterală Evoluează cu lichid în cantitate mai mare și cu tendință de refacere rapidă după evacuare	Seros sau Hemoragic 2500 – 4000 mononucleare	40 (18 – 20)	300	Egală sau 0,60(1,7 mmol/l)	Citologie Bronhoscopie Alte biopsii	Citologie Biopsie pleurală Alte localizări Celule mezoteliale alterate (inel cu pecete), celule neoplazice, hematii
Mezoteliom	Bărbați mai tineri de 60 de ani (asbest) Dureri toracice Dispnee	Abundentă Unilaterală Ct: pleura viscerală cu îngroșări neregulate (boseluri)	Seros Hemoragic 5000 Mononucleare	35 – 55	600	Egală sau 0.60 (3,9 mmol/l)	Acid hialuronic în lichid	Examen histologic fragment Acid hialuronic
Pancreatică	Dureri abdominale Vărsături Febră	Unilaterală sub (60%) Bilaterală (10%)	Tulbure ± hemoragic 1000-50000 Pn	Exsudat	Exsudat	Egală	Amilază serică	Amilază Lichid pleural

Caseta 22. Pașii obligatorii în conduita pacientului cu TB [2, 5, 6, 15, 34, 50]

- Estimarea riscului;
- Determinarea severității TB;
- Investigarea obligatorie privind criteriile de spitalizare;
- Diagnosticul maladiilor concomitente (DZ, IReC, insuficiența cardiacă, neoplazii, etilism cronic, narcomanie, deficit ponderal, infectia HIV etc.);
- Elaborarea unui algoritm de tratament individual.

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare

Tabelul 11. Spitalizarea și externarea pacienților cu tuberculoză în staționarele de fiziopneumologie

Criterii pentru spitalizare	Criterii pentru externare
<p>Indicații asociate cu procesul tuberculos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tuberculoza pulmonară cu complicații (hemoptizie, pneumotorax spontan, pleurezie exudativă, etc.), care necesită supraveghere medicală și terapie intensivă; ✓ Procese extinse a tuberculozei pulmonare și TB extrapulmonare, care necesită administrare parenterală a majorității medicamentelor antituberculoase, în asociere cu tratamentul local și tratament intens patogenetic; ✓ Stările, care necesită manipulări medicale asociate cu supravegherea și controlul după efectuarea procedurii (puncție pleurală, colapsoterapie, etc.); ✓ Tuberculoza meningelor și a sistemului nervos central; ✓ Necesitatea de a utiliza tehnici speciale, inclusiv intervenții chirurgicale, pentru tratamentul tuberculozei pulmonare sau extrapulmonare; ✓ Cazurile de tuberculoză, care necesită corectarea schemei de tratament (intoleranță a preparatelor antituberculoase, reacții adverse grave, boli concomitente) care nu poate fi realizată în condiții de ambulatoriu; ✓ Situațiile în care este pusă în pericol viața pacientului sau care au acest potențial, ce necesită supraveghere medicală continuă. <p>Indicații asociate cu prezența bolilor și stărilor concomitente care necesită tratament spitalicesc și/sau agravează grav evoluția tuberculozei (atâta timp cât boala concomitentă/condiția necesită un tratament spitalicesc/monitorizare):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Infecția HIV; ✓ Diabet zaharat; ✓ Boli psihice; ✓ Alte maladii în perioada de exacerbare, care necesită tratament spitalicesc și/sau agravează grav evoluția tuberculozei; ✓ Necesitatea de utilizare tehnicilor speciale, inclusiv 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reducerea sindromului de impregnare infecțioasă (temperatura corpului normală sau subfebrilitate minimă, stabilitatea hemodinamicii, lipsa manifestărilor neurologice, etc.); ✓ Reducerea sindromului bronhopulmonar (reducerea intensității tusei cu micșorarea expectorațiilor, lipsa dispneei în repaus sau efort minim); ✓ Reducerea intensității emisiei de bacili; ✓ Stabilirea schemei de tratament conform TSM și toleranței.

<p>chirurgicale, pentru tratamentul bolilor și stărilor concomitente la pacienți TB.</p> <p>Indicații referitoare la necesitatea examinărilor de diagnostic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Necesitatea utilizării unor metode speciale (invazive, chirurgicale, care pot fi urmate de reacții adverse sau risc de urgență pe timpul efectuării lor sau corelate cu starea de sănătate a pacientului) pentru diagnostic și diagnostic diferential al tuberculozei pulmonare și tuberculozei extrapulmonare, impunând supraveghere medicală care nu poate fi efectuată în ambulatoriu. <p>Indicații relative:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Indicație relativă este necesitatea tratamentului simultan a bolilor concomitente, în special care agravează grav evoluția tuberculozei (diabet zaharat, boli pulmonare obstructive, maladiile care necesită tratament îndelungat cu hormoni, etc.), în perioada de exacerbare. ✓ Pacienții TB vârstnici cu boli ale sistemului cardiovascular și cu capacitatea redusă de adaptare a organismului, care necesită o selectare individuală de medicamente antituberculoase. 	
<p>Internarea bolnavilor se va realiza în:</p>	<p>Prin intermediul:</p>
<p>Instituția medicală:</p>	
<p>IMSP IFP „Chiril Draganiuc”</p>	<p>Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc”</p>
<p>IMSP SCMF, municipiul Chișinău</p>	<p>Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc” Ftiziopneumologul din cadrul AMT-urilor</p>
<p>IMSP SCM, Departamentul de Ftiziologie, municipiul Bălți</p>	<p>Secția consultativă a IMSP IFP „Chiril Draganiuc” Dispensarul Ftiziopneumologie Balti</p>

C.2.5. Tratamentul și monitorizarea pacienților cu tuberculoză

Caseta 23. *Tratament medicamentos antituberculos: scop și obiective:*

- Vindecarea pacienților TB.
- Reducerea riscului de dezvoltare a recidivelor.
- Prevenirea deceselor.
- Prevenirea dezvoltării și transmiterii TB drogrezistente.
- Prevenirea complicațiilor.
- Reducerea transmiterii TB altor persoane.

Caseta 24. Administrarea tratamentului medicamentos: principii generale:
Caseta 25. Principii generale pentru scrierea schemei și regimului de tratament:

- Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.
- Fazele de tratament vor fi separate prin bară.
- Se va respecta regularitatea și continuitatea asigurării cu medicamente antituberculoase pentru întreaga durată a tratamentului.
- Numărul indicat în fața fiecărei faze de tratament va indica numărul de luni de tratament pentru fiecare fază respectivă.
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza de către personalul instruit (staționar sau ambulator).
- Numărul indicat în subscript după litera indică regimul (cifra 3 – regim intermitent, lipsa cifrei – regim zilnic).
- Administrarea medicamentelor antituberculoase se va realiza sub directă observație (DOT) pe toată durata de tratament.
- Medicamentele anti-TB combinate se vor indica între paranteze.
- Medicamentele anti-TB de linia a doua se vor indica prin cratimă. Se va respecta următoarea consecutivitate: medicamente injectabile, apoi fluoroquinolonele, alte medicamente de linia a doua.
- Fiecare priză a medicamentelor administrate de către pacientul cu tuberculoză va fi înregistrată în fișa de tratament TB 01 (caseta 71).
- Medicamentele de linia întâi se vor indica la urmă.

C.2.5.1 Tratamentul tuberculozei sensibile

Tuberculoza sensibilă include cazurile cu tuberculoză care nu au rezistență la niciun medicament antituberculos de linia întâi.

TB sensibilă poate fi: prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM).

Caseta 26. Tratament medicamentos antituberculos: principii:

Administrarea tratamentului antituberculos se va începe numai după colectarea materialului biologic (sputa) pentru efectuarea examenului microbiologic.

Regimul de tratament va fi standardizat, se va admite tratament individualizat numai în condiții speciale.

- Regimul de tratament în faza intensivă va include, cel puțin *patru medicamente antituberculoase* de linia întâi.

Caseta 27. Durata tratamentului medicamentos [1, 34, 36, 42, 47, 50, 56]

Tratamentul antituberculos se realizează în două faze: intensivă și de continuare.

Faza intensivă durează 2 – 3 luni, se poate prelungi la indicații clinice:

- se administrează 4 – 5 preparate antituberculoase, în funcție de regimul de tratament indicat pacientului;
- se poate realiza în condiții de ambulator și/sau în staționar (în funcție de criteriile de internare și de externare);
- scopul tratamentului în faza intensivă este: debacilarea și prevenirea apariției rezistenței la medicamentele antituberculoase.

Faza de continuare durează 4 – 5 luni:

- se administrează 2 – 3 medicamente antituberculoase, în funcție de regimul de tratament indicat;
- se efectuează preponderent de către serviciul de asistență medicală primară, în municipii și în centrele raionale poate fi efectuată de către serviciul de ftiziopneumologie;
- scopul tratamentului în faza de continuare este: acțiunea asupra formelor persistente de MBT, sanarea focarului în organul afectat.

Durata de tratament – de regulă 6 – 8 luni, în unele cazuri poate fi prelungită până la 12 luni, în funcție de localizarea afecțiunii, extinderea și evoluția procesului (tabelul nr. 12).

Caseta 28. Tratament medicamentos antituberculos: scheme și regim

Regimul și schemele de tratament cu medicamente antituberculoase de linia întâi li se vor indica

pacienților cu tuberculoză sensibilă prezumtivă (fără rezultate TSM) sau confirmată (cu rezultate TSM) (tabelul 2).

Tratament standardizat (schema și regimul de tratament este similar pentru pacienții din grupuri definite cu TB sensibilă) (tabelul 12).

Tratament individualizat (stabilirea și ajustarea schemei și regimului de tratament luând în considerare condițiile speciale (comorbidități, reacții adverse etc.).

Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC, pe toată durata tratamentului cu DOT.

Regimul de administrare zilnic condiționează avantajul administrării preparatelor în doze-adequate mai bine tolerate de pacienți.

Tabelul 12. Scheme și regim de administrare a tratamentului antituberculos

Tipul de pacienți	Faza intensivă	Faza de continuare
Caz nou: - TB pulmonară - Toate formele TB extrapulmonare cu excepția meningitei tuberculoase/ tuberculozei osteoarticulare - Meningita tuberculoasă / TB osteoarticulară	2 HRZE	4 HR
	2 HRZE	10 HR
Caz de retratament: - Recidivă - Pierdut din supraveghere - Eșec	2HRZE / 1HRZE	5HRE
NOTĂ: La populațiile cu niveluri ridicate de rezistență la izoniazidă cunoscută sau suspectată, pacienții Caz Nou pot primi HRE în faza de continuare ca alternativă acceptabilă la HR (recomandare condiționată, dovezi insuficiente, aviz al experților)		

Caseta 29. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament

- Pacienții cu tuberculoză care urmează cura de tratament trebuie supuși monitorizării pentru evaluarea răspunsului la tratament prin:
 - ✓ determinarea administrării regulate a medicamentelor antituberculoase;
 - ✓ aprecierea toxicității medicamentelor antituberculoase și reacțiilor adverse;
 - ✓ persistența și/sau reapariția simptomelor pentru tuberculoză.
- Monitorizarea cu regularitate a pacientului va permite ajustarea la necesitate a tratamentului medicamentos, prescrierea tratamentului adjuvant etc.
- Personalul care administrează tratamentul sub directă observație va fi instruit să recunoască reapariția noilor simptome sugestive TB, apariția reacțiilor adverse sau întreruperilor de tratament cu raportare imediată MF și/sau FP.

Tabelul 13. Monitorizarea tratamentului TB sensibilă

Tip	Modalitatea/frecvența
Monitorizarea clinică	În timpul fazei intensive (zilnic, dacă pacientul este spitalizat și cel puțin o dată în săptămână, dacă urmează tratament în

	<p>condiții de ambulator, până când tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat), apoi lunar).</p> <p>În timpul fazei de continuare (lunar și la necesitate în caz de indicații medicale).</p>
Aderența la tratament și toleranța	<p>Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz.</p> <p>Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT) semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale depistate la pacient între consultări.</p>
Monitorizarea microbiologică	Vezi Tabelul 14.
Masa corporală	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la necesitate, după caz)
Înălțimea	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC)
Examenul radiologic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului; ✓ La finele fazei intensive; ✓ La finele tratamentului. <p>NOTĂ: În unele cazuri, la necesitate, după indicații medicale, în funcție de severitatea și de dinamica procesului.</p>
Monitorizarea și înregistrarea reacțiilor adverse	Instruirea pacienților și personalului care asigură DOT întru recunoașterea simptomelor, reacțiilor adverse și comunicării la apariția acestora medicului MF și/sau FP .

Tabelul 14. Monitorizarea microbiologică

Tip pacient	Perioada de examinare	Pașii pentru examinare:
Caz nou	2 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic; • În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ); • În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (MTBDR plus ver 2.0) și culturală (MGIT); • În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi.
	3 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic examinărilor de la 2 luni) dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la două luni au avut rezultat pozitiv.
	5 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic; • În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ); • În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT); • În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi; • Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec” (tabelul 15).
	6 luni / finalizare de	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic; • În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua

	tratament	<p>examenul prin cultură (metoda LJ);</p> <ul style="list-style-type: none"> • În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT); • În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi; • Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec” (tabelul 15); • În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 6 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.
Retratament:	3 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic; • În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ); • În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin metode molecular-genetice (MTBDRplus ver 2.0) și culturală (MGIT); • În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi.
	4 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Se va repeta examenul microscopic și cultural (analogic examinărilor de la 2 luni) dacă cel puțin un rezultat al examenelor efectuate la trei luni au avut rezultat pozitiv.
	6 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic; • În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ); • În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT); • În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi. • Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec” (tabelul 15).
	8 luni / finalizare de tratament	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul microscopic; • În caz că rezultatul la microscopie va fi negativ se va efectua examenul prin cultură (metoda LJ); • În caz că examenul microscopic va fi pozitiv se va efectua examenul prin cultură (metoda MGIT); • În caz că rezultatul va fi pozitiv prin metoda culturală se va efectua testul TSM pentru aprecierea sensibilității la linia întâi; • Dacă cel puțin un rezultat va fi pozitiv cazul va fi evaluat cu rezultatul „eșec” (tabelul nr.15); • În cazul prelungirii tratamentului mai mult de 8 luni, examinările microbiologice se vor efectua după indicațiile medicale.
<p>NOTĂ: Dacă examenul microscopic este negativ, dar procesul specific progresaază, atunci se va proceda ca în cazul examenului microscopic pozitiv.</p>		

Tabelul 15. Evaluarea rezultatelor de tratament pentru cazurile cu TB sensibilă [56]:

Categorie	Descriere
Vindecat	Pacient cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic la inițierea tratamentului, care a finalizat întreaga cură de tratament și are două examene de spută negative (prin microscopie și/sau cultură) la finele tratamentului și cel puțin la un examen anterior.

Categorie	Descriere
Tratament încheiat	Pacientul cu tuberculoză care a urmat o cură completă de tratament, dar care nu are criteriile pentru evaluare „eșec” și nu are nicio înregistrare care demonstrează că rezultatele frotiului și/sau cultivei sputei în ultima lună de tratament și, cel puțin un examen anterior sunt negative, fie pentru că nu au fost efectuate sau pentru că rezultatele nu sunt disponibile.
Eșec	Pacientul cu tuberculoză care rămâne sau devine pozitiv la examennul sputei (microscopie și/sau cultură) la 5 luni sau mai târziu de tratament.
Pierdut din supraveghere	Pacientul cu tuberculoză care a întrerupt administrarea tratamentului antituberculos pentru 2 luni consecutive sau mai mult. <ul style="list-style-type: none"> ✓ pierdut din supraveghere/alte cauze; ✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară; ✓ pierdut din supraveghere/ plecat definitiv din țară.
Deces	Pacientul cu tuberculoză care decedează din orice cauză în timpul tratamentului antituberculos. La aceste cazuri se va specifica cauza decesului: <ul style="list-style-type: none"> ✓ deces prin progresarea tuberculozei; ✓ deces din altă cauză. Cazurile diagnosticate post-mortem vor fi evaluate decedate de tuberculoză.
Transfer	Pacientul cu tuberculoză care a fost transferat pentru continuarea tratamentului în altă instituție de evidență.
Neevaluat	Pacientul cu tuberculoză căruia nu i s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua doar cazurile liberate din sistemul penitenciar care încă nu au finalizat tratamentul).

C.2.5.1.1. Tratamentul tuberculozei extrapulmonare

<p>Caseta 30. Tactici de tratament ale tuberculozei cu localizare extrapulmonară [34, 50]</p> <p>Tuberculoza extrapulmonară se va trata analogic tuberculozei pulmonare cu abordare terapeutică multidisciplinară.</p> <p>Meningita tuberculoasă</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Etambutolul va fi înlocuit cu Amikacina*. ✓ Corticoizii se recomandă de rutină, cu excepția cazurilor cu rezistență la medicamente. ✓ Tratamentul unui pacient cu presupusa meningită TBMDR este complicat, deoarece multe medicamente de linia a doua nu au o penetrare adecvată în LCR. ✓ Isoniazida, Pirazinamida, Protionamida*/Etionamida și Cicloserina, toate au o bună penetrare în lichidul cefalorahidian. ✓ Kanamicina*, Amikacina și Streptomicina* penetrează în SNC numai în prezența inflamației meningeale. Pătrunderea Capreomicinei este mai puțin studiată și nu este bine determinată. ✓ Fluorochinolonele au penetrare în LCR variabilă, Moxifloxacina este considerată a avea o mai bună penetrare în baza studiilor pe animale. ✓ Linezolid* penetrează în SNC și a fost utilizat în tratamentul meningitei. ✓ Imipenem are penetrare bună în SNC, dar copiii cu meningită tratați cu imipenem pot avea rate ridicate de convulsii, astfel meropenem este preferat pentru meningita la copii. ✓ PAS și Etambutol au penetrare slabă sau nu penetrează în SNC. ✓ Nu există date privind penetrarea în sistemul nervos central a Clofazimină* sau Claritromicinei. <p>Tuberculoza osteoarticulară</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tratamentul chirurgical sau ortopedic se va asocia, la necesitate, tratamentului standardizat. ✓ La necesitate tratamentul chirurgical sau ortopedic. <p>Pericardita tuberculoasă</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Se recomandă terapie standardizată cu asocierea corticoterapiei, excepție o au cazurile cu rezistență la medicamente.
--

Tuberculoza ganglionilor limfatici periferici

- ✓ Datorită penetrației dificile a medicamentelor antituberculoase la nivelul maselor cazeoase (caracteristica morfofpatologică a leziunilor din TB ganglionară), tratamentul poate fi prelungit până la 9 luni.
- ✓ La necesitate, se va asocia tratamentul local.
- ✓ În cazul nodulilor limfatici mari, fluctuanți se recomandă tratament chirurgical.

Empiemul tuberculos

- ✓ Necesită asocierea tratamentului medicamentos antituberculos cu cel chirurgical.

C.2.5.2. Tuberculoza drogrezistentă

Caseta 31. Tuberculoza drogrezistentă: principii generale

- Tuberculoza drogrezistentă include cazurile cu tuberculoză monorezistentă, polirezistentă, multidrogrezistentă, rezistență extinsă.
- Diagnosticul pentru cazurile de tuberculoză cu drogrezistență se va confirma în baza rezultatelor TSM.
- Deciziile privind inițierea tratamentului, modificarea schemei/regimului și evaluarea cazului cu TB DR va fi luată de către Comitetul de Management al TB DR. (Anexa nr.17)

C.2.5.2.1. Tuberculoza mono/polirezistentă

Caseta 32. Durata tratamentului antituberculos pentru tuberculoza cu mono/polirezistență [50].

Tratamentul antituberculos medicamentos se realizează în două faze: intensivă și de continuare.

- ✓ Faza intensivă: de la 2 la 6 luni, în funcție de schema recomandată și răspunsul clinic;
- ✓ Faza de continuare: de la 4 la 12 luni, în funcție de schema recomandată;

Durata totală de tratament: de la 6 la 18 luni, în funcție de schema și regimul recomandat.

Caseta 33. Tratamentul antituberculos pentru TB cu mono/polirezistență: scheme și regim.

Pacienții cu mono- și polirezistență vor fi tratați conform regimurilor de tratament, reieșind din tipul rezistenței (tabelul nr.16).

Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC pe toată durata tratamentului cu DOT.

Tabelul 16. Scheme și regim de tratament pentru tuberculoza cu mono/polirezistență [50].

Tipde drogrezistență	Schema /regim de tratament recomandat	Durata tratamentului (nr. luni)	Comentarii
H (±S)	R, Z și E (+/- FQ)	6 – 9	
H și E (+/- S)	R, Z și FQ	9 – 12	În cazurile grave, cu procese extinse, se recomandă administrarea amicacinei timp de 3 luni.
H, E, Z, (±S)	R, FQ, + Eth, + un preparat injectabil de linia a doua, în primile 2 - 3 luni (+/- Z)	18	Un curs mai mare (6 luni) cu un medicament antituberculos injectabil de linia a doua poate consolida regimul pentru pacienții cu procese extinse. În cazul în care rezultatele examenelor prin cultură se păstrează pozitive mai mult de două luni, se va repeta TSM la medicamentele anti-TB de prima și a doua linie.

R mono – sau polirezistența	Schema și regimul complet pentru tratamentul TB MDR + H. (tabelul 16)
------------------------------------	---

Caseta 34. Recomandări pentru utilizarea testului Xpert MTB/RIF, în scopul detectării rezistenței la Rifampicină.

Se va utiliza pentru a detecta rezistența Rifampicinei în timpul tratamentului și nu pentru monitorizarea eficacității tratamentului;

Testul Xpert MTB/RIF în timpul tratamentului se va efectua doar la pacienții care au inițiat tratamentul pentru tuberculoza mono/polirezistentă;

Testul Xpert MTB/RIF se va efectua în primele 3 luni de tratament:

- ✓ 0 luni (la inițierea tratamentului pentru TB mono/polirezistentă);
- ✓ 2 luni;
- ✓ 3 luni.

În cazul în care s-a constatat rezistența la Rifampicină, cazul va fi notificat cu MDR TB prezumtiv, cu urmarea algoritmului respectiv.

Caseta 35. Monitorizarea și evaluarea rezultatelor de tratament, TB mono/polirezistentă.

Monitorizarea, supravegherea tratamentului și evaluarea rezultatelor de tratament se va efectua analogic tuberculozei sensibile, în cazurile când schemele de tratament vor conține doar medicamente antituberculoase de linia întâia și analogic tuberculozei multidrogrezistențe, în cazurile când schemele de tratament vor conține și medicamente antituberculoase de linia a doua (tabelul 13,14).

C.2.5.2.2. Tuberculoza multidrogrezistentă și tuberculoza cu rezistență extinsă [1, 34, 37, 50].

Caseta 36. Risc major pentru TB DR/MDR.

Pentru a facilita orientarea clinică rapidă este necesar de a identifica persoanele care sunt u risc sporit pentru TB DR/MDR.

Bolnavi TB cu risc major pentru TB DR/MDR	Persoane cu risc major pentru TB DR/MDR
<ul style="list-style-type: none"> • Eșec din retratament cu medicamente anti-TB de linia întâi; • Caz nou de tuberculoză care provine din contactul cu MDR TB; • Eșec din caz nou la tratament cu medicamente anti-TB de linia întâi; • Pacienții cu sputa BAAR pozitivă la a II-a sau a III-a lună de tratament; • Recidivele cu tuberculoză; • Pierduți din supraveghere pentru tratamentul anti-TB; • Tratament anterior cu întreruperi repetate ; • Tratament anterior cu regim intermitent și/sau inadecvat, scheme incomplete. 	<ul style="list-style-type: none"> • Contactii cu bolnavii TB DR/ MDR; • Persoane HIV-infectate; • Comorbidități care favorizează tranzitul rapid sau malabsorbția; • Rezidenți și angajați din cadrul instituțiilor cu prevalență înaltă la TB DR: instituțiilor specializate FP, închisori, aziluri, etc.

NOTĂ: În cazul pacienților cu o probabilitate înaltă a TB MDR este necesară inițierea unui regim de tratament empiric pentru TB MDR.

Caseta 37. Dificultăți la indicarea tratamentului: [34, 37, 50]

- prezența rezistenței medicamentoase extinse;
- prezența intoleranței la medicamente;
- tratamentul anterior cu preparate de linia a II-a;
- incompianța pacientului la tratament;
- prezența comorbidităților.

Caseta 38. Durata tratamentului antituberculos pentru TB MDR/XDR.

Tratamentul antituberculos medicamentos se realizează în două faze: intensivă și de continuare.

Faza intensivă: 6 - 8 luni, în funcție de schema recomandată cu prelungirea după indicații clinice;

Faza de continuare: de la 12 la 16 luni, în funcție de schema și regimul recomandat;

Durata totală de tratament: până la 20 de luni pentru cazurile noi cu TB MDR și până la 24 de luni, în cazurile MDR TB cu retratament și tuberculoză cu rezistență extinsă.

Caseta 39. Scheme și regim pentru tuberculoza multidrorezistentă.

Tratament standardizat – stabilirea schemei și regimului de tratament pentru pacienții cu RR/MDR TB din grupuri definite, în baza rezultatelor TSM .

Tratament individualizat – stabilirea și ajustarea schemei și regimului de tratament luând în considerație condițiile speciale (comorbidități, reacții adverse, etc.), în corelație cu rezultatele TSM .

Tratament empiric - stabilirea schemei și regimului de tratament pentru pacienții cu tuberculoză la care nu este cunoscut rezultatul TSM și/ sau fac parte din grupul de risc pentru RR/MDR TB. Dacă TB MDR va fi confirmată, acest regim de tratament va fi continuat sau modificat în baza rezultatelor TSM.

Regimul de administrare a medicamentelor antituberculoase – ZILNIC

Regimul de administrare zilnic condiționează avantajul administrării preparatelor în doze-adevate, mai bine tolerate de pacienți.

Administrarea zilnică a tratamentului antituberculos se va efectua pe toată durata tratamentului.

Caseta 40. Formarea regimurilor de tratament pentru TBMDR.

Principii	Comentarii
Utilizarea unui injectabil (din grupul B) Kanamicinum* (sau Amikacina) Capreomicina	Streptomicinum* nu este recomandat, deoarece are o rată înaltă de rezistență.
Fluorquinolone de ultima generație (din grupul A) Levofloxacină Moxifloxacină	În cazul confirmării rezistenței la Levofloxacină, se va utiliza Moxifloxacină. ✓ Moxifloxacină va fi evitată, pe cât este de posibil, în cazurile utilizării Bedaquilinei*, Delamanidei*, Clofazeminei*
Adăugarea medicamentelor din grupul C Ethionamida Cicloserina Linezolidă* Clofazimina*	Se vor utiliza două sau mai multe medicamente anti-TB din grupul C. ✓ Se vor lua în considerație condițiile speciale (reacții adverse, comorbidități, etc.). ✓ Rezultatele TSM pentru medicamentele anti-TB din grupul C nu este reprezentativ.
Adăugarea medicamentelor din grupul D Subgrupul D1 Pirazinamida Etambutol	✓ Pirazinamida este cel mai frecvent medicament utilizat. Pirazinamida nu va fi utilizată în cazul intoleranței sau prezenței rezistenței. În cazul în care rezistența la

Isoniazida în doze mari	Pirazinamidă nu este cunoscută, va fi adăugată cu condiția că pacientul a primit Pirazinamida în trecut. ✓ Etambutolul și Isoniazida pot fi adăugate în anumite condiții, în funcție de TSM.
Adăugarea medicamentelor din Subgrupul D2 Bedaquilină* Delamanida* Subgrupul D3 Acid <i>para</i> -aminosalicylic Imipenem/cilastatin (sau Meropenem) Amoxicilin/acid clavulanic	✓ Se vor utiliza în cazul când patru dintre medicamentele din grupurile A-C nu sunt efective. ✓ În caz că este necesar de a adăuga medicamente anti-TB din grupul D2, D3 se recomandă de a adăuga două sau mai multe. ✓ TSM pentru acest grup de medicamente anti-TB nu este standardizat.

Tabelul 17. Scheme și regim de tratament pentru tuberculoza multi-drog-rezistentă și tuberculoza cu rezistență extinsă.

Tip rezistență*	Regim	Schema	Durata
RR, HR, HRE, HRS	I	Cm-Lfx-Eto-Cs-Z-E Lfx-Eto-Cs-Z-E	6 – 8 luni 10 – 16 luni
HRES	II	Cm**-Lfx-PAS-Eto-Cs-Z Lfx-PAS-Eto-Cs-Z	8 luni 10 – 16 luni
HRES Q și alt preparat de linia a II-a cu excepția aminoglicozidelor	III	Cm-Mfx-Eto-Cs-PAS-Lzd-Z	18 – 24 luni
HRES Q Cm/Am	IV	8Cm și 16Cm ₃ , Mfx-Cs-PAS-Lzd-Z 8Cm și 16Cm ₃ Mfx-Cs-PAS- Amx/Clv- Imi/Clis***-Z	24 luni

NOTĂ:

În cazul în care **E** este sensibil, acesta va fi inclus în schemele de tratament.

** În regimul II, poate fi admisă administrarea **Cm** pe o durată de până la 10 luni.

*** În regimul IV, **Imp/Clis + Amx/Clv** va fi administrat pe o durată de până la 10 luni.

**** În funcție de rezultatele TSM, în regimul IV de tratament vor fi adăugate preparatele din grupa a V-a, cu respectarea principiilor de tratament a TB XDR.

Tabelul 18. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR [34, 37, 50].

Monitorizarea	Frecvența recomandată
Monitorizarea clinică	În timpul fazei intensive – zilnic, dacă pacientul este spitalizat și, cel puțin o dată pe săptămână, dacă urmează tratament în condiții de ambulator, pînă cînd tratamentul va fi bine tolerat de către pacient (stabilizat). După ce pacientul este stabilizat - de două ori pe lună sau lunar. În timpul fazei de continuare – lunar și la necesitate, în caz de indicații medicale.
Aderența la tratament și toleranța	Se va aprecia zilnic de către personalul care asigură DOT sau de către medic, după caz. Personalul care asigură zilnic tratamentul direct observat (DOT),

	semnalează medicului MF și/sau FP despre orice probleme medicale, apărute la pacient între consulturi (Anexa 4 – 9; 14 – 15).
Monitorizarea microbiologică	Vezi tabelul 13, 14.
Examene paraclinice	Vezi tabelul 20.
Masa corporală	La inițierea tratamentului, apoi lunar (sau la fiecare vizită la medic sau la necesitate, după caz).
Înălțimea	La inițierea tratamentului (pentru aprecierea IMC).
Monitorizarea radiologică	La inițierea tratamentului; La fiecare 3 luni, în faza intensivă; La fiecare 6 luni, în faza de continuare.
Monitorizarea și înregistrarea adverse a reacțiilor	Instruirea pacienților și personalului medical pentru recunoașterea simptomelor reacțiilor adverse și comunicării medicului MF și/sau FP despre apariția acestora. (Anexa 4 – 9; 14 – 15).

Tabelul 19. Monitorizarea microbiologică a tratamentului TB MDR/XDR

Perioada de examinare	Frecvența examinării	Examinarea microbiologică, pașii:
0 luni	La inițierea tratamentului pentru MDR TB	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul sputei prin microscopie; • Examenul prin cultură (metoda MGIT); • Aprecierea TSM pentru medicamentele anti-TB, linia a II-a. • La inițierea tratamentului, se va utiliza adăugător și MTBDR_{s/l} pentru testarea rapidă a rezistenței către preparatele antituberculoase linia a II-a.
2 - 6/8 luni	Lunar	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul sputei prin microscopie; • Examenul prin cultură (metoda LJ); • TSM pentru medicamentele anti-TB de linia a II-a se va efectua din fiecare cultură pozitivă.
7/9 – 18/24 luni	O dată la 3 luni	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul sputei prin microscopie; • Examenul prin cultură (metoda LJ); • TSM pentru medicamentele anti-TB de linia a II-a se va efectua din fiecare cultură pozitivă.

Caseta 40. Definiția conversiei și reversiei

Conversia se va considera atunci când, două culturi consecutive colectate cu un interval de cel puțin 30 de zile sunt negative. **Data conversiei** va fi considerată, data colectării primei culturi negative.

Reversia (reapariția rezultatului pozitiv): după ce inițial a fost stabilită conversia prin cultură, apar două culturi pozitive colectate consecutiv cu un interval de cel puțin 30 de zile. Reversia se va stabili doar în faza de continuare. Pacienților la care va apărea reversia în faza de continuare (după 8 luni de tratament), li se va stabili rezultatul tratamentului „eșec”.

Tabelul 20. Monitorizarea tratamentului TB MDR/XDR prin examen paraclinic

Monitorizarea	Frecvența recomandată
Creatinina serică	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului, apoi lunar (dacă este posibil) pe durata administrării medicamentului anti-TB injectabil. ✓ O dată la trei săptămâni, la pacienții HIV infectați, diabetici și alți pacienți

	cu risc major.
Potasiu seric	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lunar (pe durata administrării medicamentului anti-TB injectabil). ✓ O dată la trei săptămâni, la pacienții HIV infectați, diabetici și alți pacienți cu risc ridicat.
Magneziu și calciu seric	<ul style="list-style-type: none"> ✓ În caz de hipokaliemie, se va verifica concentrația în sânge a magneziului și calciului. ✓ La inițierea tratamentului, apoi lunar (dacă este administrată <i>Bedaquilină*</i>). ✓ Repetați, dacă apar orice anomalii pe electrocardiogramă (ECG) (intervalul QT prelungit).
Hormonul de stimulare tiroidiana (TSH)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La fiecare trei luni, în cazul administrării <i>Etionamidei/Protionamidei*</i> și <i>Acidului p-aminosalicilic</i> concomitent. ✓ La fiecare șase luni, în cazul administrării <i>Etionamidei/Protionamidei*</i> sau <i>Acidului p-aminosalicilic</i> separat. ✓ TSH este suficient pentru screeningul hipotiroidismului ✓ Monitorizarea lunară a semnelor/simptomelor clinice pentru hipotiroidism.
Enzimele hepatice serice (ALT, AST)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Monitorizarea periodică (o dată la 1-3 luni). ✓ La pacienții HIV infectați, se recomandă monitorizarea lunară. ✓ La pacienții care primesc <i>Bedaquilină*</i>, monitorizarea lunară. ✓ La pacienții cu hepatită virală virală în anamneză, etilici se va monitoriza fiecare două săptămâni în prima lună și apoi o dată la patru săptămâni.
Testarea la HIV	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului. ✓ Se va repeta dacă sunt indicații clinice.
Testul de sarcină	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului la femeile de vârstă fertilă și repetați dacă este indicat.
Hemoglobina și numărul leucocitelor	<ul style="list-style-type: none"> ✓ În cazul în care se administrează <i>Linezolid*</i>, se va monitoriza săptămânal, la început de tratament, apoi lunar sau în cazul indicațiilor clinice (în baza simptomelor); există puțină experiență clinică, privind utilizarea prelungită a <i>Linezolidului*</i>. ✓ Pentru pacienții HIV infectați care primesc <i>Zidovudina</i>, monitorizarea lunară la început de tratament, apoi în cazul indicațiilor medicale (în baza simptomelor).
Lipaza	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Este indicată în cazul durerilor abdominale, pentru a exclude pancreatita la pacienții tratați cu <i>Linezolid*</i>, <i>Bedaquilină*</i>, D4T, ddl sau ddc. <p>NOTĂ: Inițial, <u>Lipaza</u> este recomandată la pacienții care primesc <i>Bedaquilină*</i>.</p>
Acidul lactic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Este indicat, în cazul acidozei lactice, la pacienții la care se administrează <i>Linezolid*</i> sau tratament antiretroviral (TARV).
Glucoza serică	<ul style="list-style-type: none"> ✓ În cazul în care se administrează <i>Gatifloxacină*</i>, monitorizarea glicemiei se va efectua la inițierea tratamentului, apoi lunar. ✓ Școlarizarea lunară a pacienților, privind semnele și simptomele hipoglicemiei și hiperglicemiei.
Audiometria (test auditiv)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului, apoi lunar pe durata administrării medicamentului anti-TB injectabil. ✓ Întrebați pacienții despre schimbarea auzului la fiecare vizită clinică și evaluați capacitatea lor de a participa la o conversație normală.
Testele acuității vizuale	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La pacienții cărora li se administrează <i>Etambutol</i> sau <i>Linezolid*</i> li se va efectua, cel puțin, un test al acuității vizuale cu diagrame Snellen și testarea vederii cromatice la inițierea tratamentului (un procent mic din populație are daltonism). ✓ Repetați testul la orice suspiciune a modificării acuității vizuale sau vederii

	cromatice.
Consultare psihosocială	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La inițierea tratamentului, pe parcursul tratamentului și la necesitate, în caz de indicații. ✓ Se va efectua de către personalul instruit în managementul psihosocial. ✓ Se va consulta psihiatrul, atunci când sunt indicații.
ECG	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La pacienții care primesc Bedaquilină*, se va efectua la inițierea tratamentului, apoi la 2, 12 și 24 săptămâni. ✓ În cazul prezenței afecțiunilor cardiace, hipotiroidism sau tulburări electrolitice mai frecvent.

Tabelul 21. Evaluarea rezultatelor de tratament a pacienților cu TB RR/MDR [34, 37, 50]

Categorie	Descriere
Vindecat	Pacientul cu RR/MDR TB care a efectuat cura completă de tratament pentru MDR TB conform protocolului național și nu are criteriile pentru evaluare „eșec”, dar care are trei sau mai multe culturi negative, efectuate la cel puțin 30 de zile interval, după finalizarea fazei intensive.
Tratament încheiat	Pacientul cu RR/MDR TB care a efectuat cura completă de tratament pentru MDR TB conform protocolului național și nu are criteriile pentru evaluare „eșec”, însă nu are trei sau mai multe culturi negative efectuate la cel puțin 30 de zile interval, după finalizarea fazei intensive.
Eșec	Pacientul cu RR/MDR TB care urmează tratament pentru MDR TB, căruia i s-a stopat tratamentul sau i s-a modificat schema de tratament cu cel puțin 2 medicamente antituberculoase, din considerentele: <ul style="list-style-type: none"> ✓ lipsa conversiei după faza intensivă, sau ✓ reversia apărută în faza de continuare (după ce conversie), sau ✓ apariția rezistenței dobândite suplimentare (la ftorchinolone sau injectabile de linia a II-a), sau ✓ apariția reacțiilor adverse majore la medicamente antituberculoase.
Pierdut din supraveghere	Pacientul cu RR/MDR TB care a întrerupt administrarea tratamentului pentru TB MDR pentru 2 luni consecutive sau mai mult. <ul style="list-style-type: none"> ✓ pierdut din supraveghere/alte cauze; ✓ pierdut din supraveghere/plecat temporar din țară; ✓ pierdut din supraveghere/plecat definitiv din țară.
Deces	Pacientul cu RR/MDR TB care decedează din orice cauză în tratamentul pentru TB MDR. La aceste cazuri se va specifica cauza decesului: <ul style="list-style-type: none"> ✓ deces prin progresarea tuberculozei; ✓ deces din alte cauze.
Transfer	Pacientul cu RR/MDR TB care pe parcursul tratamentului pentru MDR TB a fost transferat în altă instituție de evidență pentru continuarea tratamentului.
Neevaluat	Pacientul cu RR/MDR TB căruia nu s-a stabilit rezultatul tratamentului (cu acest rezultat se vor evalua pacienții eliberați din sistemul penitenciar, care încă nu au finalizat tratamentul).

C.2.5.3. Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului

Caseta 41. Criteriile de supraveghere a pacientului după finalizarea cu succes a tratamentului.

Supravegherea activă a pacientului care a urmat tratament antituberculos, se va efectua de către medicul ftiziopneumolog.

Tuberculoza sensibilă

Tuberculoza drogrezistentă

<p>Durata de supraveghere – 1 an după finalizarea tratamentului.</p> <p>Periodicitatea – o dată la 6 luni.</p> <p>Criterii de supraveghere activă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopic (6, 12 luni); ✓ radiologic (6, 12 luni). 	<p>Durata de supraveghere – 2 ani după finalizarea tratamentului.</p> <p>Periodicitatea – o dată la 6 luni.</p> <p>Criterii de supraveghere activă:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ examen clinic (la fiecare vizită); ✓ microscopia și cultura (6, 12, 18, 24 luni); ✓ radiologic (12, 24 luni).
<p>Notă: În caz de necesitate, examinările pot fi efectuate mai frecvent.</p>	

C.2.5.4. Particularități ale managementului TB MDR/XDR [34, 37, 50].

Caseta 42. Managementul pacienților la care tratamentul TB MDR/XDR a eșuat.

Evaluarea pacienților cu risc de eșec.

Pacienții care nu prezintă semne de ameliorare după patru luni de tratament, prezintă un risc sporit de eșec al tratamentului.

Examinați datele bacteriologice:

Frotiurile și culturile pozitive sunt cele mai puternice dovezi că un pacient nu reacționează la tratament.

O singură cultură pozitivă, în prezența unui răspuns clinic bun poate fi cauzată de contaminare în laborator sau eroare. Culturile ulterioare care sunt negative sau în care numărul de colonii este în scădere pot ajuta la dovedirea faptului că, rezultatul aparent pozitiv nu reflectă eșecul tratamentului.

Frotiurile pozitive cu culturi negative pot fi cauzate de prezența bacililor morți și, prin urmare, nu pot indica eșecul tratamentului.

Rezultate repetate cu culturile și frotiurile negative la un pacient cu deteriorare clinică și radiologică pot indica faptul că pacientul are și alta boală decât TB MDR.

Evalueați atent aderența:

Discutați cu pacientul într-o manieră non-conflictuală despre eventualele probleme de aderență.

Dacă pacientul primește îngrijire la nivelul comunității, discutați singur cu supporterul TB drog-rezistente. Luați în considerare înlocuirea supporterului TB drog-rezistente, dacă DOT nu se face corect, indiferent de motiv.

În cazul în care aderența este suspectă, luați în considerare schimbarea modului în care pacientul primește DOT. Dacă pacientul primește îngrijire pe bază unei instituții medicale, luați în considerare trecerea la altă instituția medicală. Luați în considerare internarea pacientului.

Evalueați clinic pacientul:

Luați în considerare bolile care scad absorbția medicamentelor (de exemplu, diaree cronică) sau pot duce la imunosupresie (de exemplu, HIV/SIDA).

Luați în considerare bolile care imită eșecul (infecție cronică cu micobacteriile non-TB).

Revizuiți regimul de tratament, în ceea ce privește antecedentele medicale, contactele, precum și toate rapoartele TSM. TSM la a doua linie trebuie efectuată, dacă nu este, deja, făcută.

Modificările în tratament pot fi făcute mai devreme de patru - șase luni, dacă conversia nu este văzută și dacă există deteriorare clinică.

Nu adăugați unu sau două medicamente la un regim eșuat. Când un nou regim se începe din cauza eșecului, rezultatul final trebuie să fie înregistrat în registrul de tratament TB MDR și dat un nou număr de înregistrare a tratamentului.

Luați în considerare intervenția chirurgicală.

Caseta 43. Conduita pacienților cu eșec terapeutic după tratamentul TB MDR:

Monitorizarea durerii. Paracetamolul calmează durerea, Codeini phosphas este utilizat împotriva tusei. În anumite cazuri, se vor utiliza analgezice cu potență analgezică mai mare.

Suport nutrițional.

Ameliorarea respirației. Oxigenul va fi utilizat pentru a reduce insuficiența respiratorie. În general, este indicat ca pacienții cu $pO_2 < 55$ mmHg sau $O_2Sat < 89\%$ trebuie titrați pentru a mări $O_2Sat > 90\%$. Administrarea oxigenului va fi inițiată cu 2-4 l/min prin canula nazală. Dacă sunt necesare mai mult de 5 l/min, oxigenul va fi livrat prin mască.

Vizite medicale permanente. Chiar dacă terapia a fost întreruptă, vizitele medicului și ale echipei medicale vor continua.

Continuarea administrării medicamentelor patogenetice.

Internare, asistență medicală în condiții de spital sau acasă.

Este dificil să ai în preajmă un membru al familiei grav bolnav, de aceea, familiile ar putea interna pacienții în spitale, unde aceștia vor primi îngrijiri sau asistența va fi oferită, pentru familiile care vor să îngrijească de bolnav acasă.

Măsurile de monitorizare a infecției. Pacientul care nu mai primește tratament din cauza eșecului, rămâne contagios pentru perioade îndelungate, având rezistență la diferite medicamente.

Măsurile de monitorizare a maladiei sunt foarte importante în cazul acestor pacienți și vor fi implementate în condiții casnice sau de spital.

C.2.5.4.1 Suspendarea tratamentului pacienților cu TB MDR [50].

Caseta 44. Considerențe în suspendarea tratamentului antituberculos și schimbarea la tratament paliativ al pacientului cu TB MDR.

Este nevoie de la șase până la opt luni pentru a evalua dacă o schimbare în planul de tratament sau de regim a fost eficace. Dacă continuă agravarea stării generale a pacientului, în pofida măsurilor descrise mai sus, trebuie de luat în considerare eșecul tratamentului.

Tratamentul TB MDR constă dintr-un ciclu de tratament; în cazul în care nu este văzut nici un răspuns, reevaluarea planului de regim și tratament, precum și formularea unui nou plan de acțiune sunt necesare.

Suspendarea tratamentului medicamentos este recomandat, în cazurile în care personalul medical implicat este încrezut că toate medicamentele prescrise au fost ingerate și nu există nici o posibilitate de a adăuga alte medicamente sau efectuarea intervenției chirurgicale.

Există cel puțin trei considerente importante în suspendarea tratamentului antituberculos și schimbarea la tratament paliativ:

- ✓ calitatea vieții pacientului: medicamentele utilizate în tratamentul TB MDR au efecte adverse semnificative, și continuând administrarea lor în timp ce tratamentul a eșuat poate provoca suferințe inutile, suplimentare;
- ✓ interesul sănătății publice: continuarea unui tratament care eșuează, poate amplifica rezistența în tulpina pacientului și va duce la o risipă de resurse. Pacienții la care regimurile de tratament a TB drog-rezistente au eșuat sunt susceptibili de a avea, deja, tulpini foarte rezistente și continuarea tratamentului poate duce la rezistență la toate medicamentele din grupele 1-4 și mai multe medicamente din grupa 5. Aceste tulpini extrem de rezistente pot infecta, ulterior, alte persoane și va fi extrem de dificil de tratat;
- ✓ model de îngrijiri paliative și controlul infecției TB adecvat la pacienții, care nu au alternative de tratament eficient, rămânând în același timp o sursă de infecție TB.

NOTĂ: Decizia suspendării tratamentului va fi luată de către Comitetul de Management TB DR.

Caseta 45. Indicații pentru suspendarea tratamentului.

Dacă starea pacientului continuă să se agraveze în pofida măsurilor întreprinse, trebuie de luat în considerare eșecul terapeutic. Nu există un set unic de parametri pentru a indica faptul că, vindecarea este posibilă (sau imposibilă) sau un interval de timp absolut pentru a determina, dacă

un regim de tratament a eșuat. Deși nu există o definiție simplă de a determina eșecul, uneori devine clar că starea pacientului nu se va îmbunătăți în pofida tratamentului administrat. Semnele care sugerează eșec terapeutic fără opțiuni suplimentare pentru vindecarea, printre care coincidența a mai multor dintre următoarele:

- ✓ Frotiuri sau culturi pozitive persistente în ultimele 8-10 luni de tratament.
- ✓ Boala pulmonară progresivă extinsă și bilaterală pe radiografia toracică cu nicio opțiune pentru intervenție chirurgicală.
- ✓ Rezistența de grad înalt (de multe ori TB XDR, cu rezistență suplimentară), cu nici o opțiune pentru a adăuga cel puțin doi agenți eficienți suplimentari.
- ✓ Intoleranța severă a medicamentelor, care nu raspunde la toate măsurile existente pentru a preveni și atenua.
- ✓ Deteriorarea stării generale clinice, care include, de obicei, pierderea în greutate și insuficiența respiratorie.

Caseta 46. Abordarea suspendării tratamentului TB MDR.

- Abordarea suspendării tratamentului trebuie să înceapă cu discuții între echipa clinică, inclusiv toți medicii, asistentele medicale și furnizorii de DOT implicați în îngrijirea pacientului.
- Odată ce echipa clinică decide că tratamentul trebuie suspendat, un plan clar trebuie să fie pregătit pentru abordarea pacientului și a familiei. Acest proces necesită, de obicei, mai multe vizite și poate dura câteva săptămâni. Vizitele la domiciliu în timpul procesului oferă o excelentă oportunitate de a vorbi cu membrii familiei și pacientul într-un mediu familiar.
- Nu este recomandat să suspende tratamentul înainte ca pacientul să înțeleagă și să accepte motivele, și să fie de acord cu tratamentul de susținere oferit.

C.2.5.4.2. Tratamentul chirurgical în TB MDR [34, 37, 50, 61].

Caseta 47. Particularitățile tratamentului chirurgical în TB MDR.

Considerații:

- Tratamentul chirurgical ca adjuvant al chimioterapiei pentru pacienții cu procese limitate poate îmbunătăți, în mod semnificativ, rezultatele.
- Secțiunile chirurgicale trebuie să respecte strict măsurile de control ale infecțiilor. Aerosolii infecțioși sunt generați în cantități mari, în timpul intervenției chirurgicale, ventilației mecanice și manipulării de igienă pulmonară în perioada post-operatorie.
- Metoda chirurgicală cea mai frecvent utilizată la pacienții cu TB drogrezistență este rezecția pulmonară parțială sau totală.
- Pacienții fiind considerați pentru intervenții chirurgicale trebuie să fie pe deplin informați, privind riscurile intervenției chirurgicale și ale anesteziei.

Indicații:

- Lipsa răspunsului clinic sau bacteriologic la chimioterapie, după 3 - 6 luni de tratament.
- Reapariția culturii pozitive în timpul tratamentului TB MDR.
- Recidiva după încheierea tratamentului TB MDR.
- Risc ridicat de eșec sau de recidivă, ca urmare a unui grad ridicat de rezistență sau implicarea extinsă a parenchimului, indiferent de statutul frotiurilor și culturilor. Cu toate acestea, boala bilateral extinsă este o contraindicație pentru intervențiile chirurgicale.

Complicațiile periculoase pentru viața ale bolii parenchimotoase, inclusiv hemoptizie, bronșiectazie, pneumotorax, fistula bronhopleurală sau empiem.

Indicațiile actuale ale tratamentului chirurgical TB pulmonare și TB MDR, TB XDR sunt:

Caz de urgență (stări care necesită primul ajutor):

Indicații de urgență (când, fără intervenție chirurgicală, decesul este inevitabil) includ:

- hemoragie pulmonară profuză;

- pneumotorax spontan tensionat.

Urgențe

Indicațiile urgente includ:

- progresarea ireversibilă a TB, în pofida tratamentului antituberculos adecvat;
- hemoptizie recurentă care nu poate fi oprită prin alte metode de tratament.

Elective (opționale)

Cazurile cu probabilitate înaltă la dezvoltarea eșecului sau recidivei, deși nu există dovezi suficiente pentru a caracteriza cavernele și alte schimbări ireversibile la pacienții TB MDR/XDR; majoritatea autorilor definesc indicațiile elective enumerate mai jos:

- formele localizate de TB cavitara cu eliminarea *M. tuberculosis* continuă, confirmată prin examen bacteriologic și TSM după 4-6 luni de chimioterapie anti-TB supravegheată;
- TB MDR/XDR cu eșec;
- complicațiile și sechelele procesului TB (inclusiv TB MDR și TB XDR), inclusiv:
 - ✓ Pneumotorax spontan și piopneumotorax;
 - ✓ Empiem pleural, cu sau fără fistula bronhopleurală;
 - ✓ Aspergilom;
 - ✓ Fistula ganglio-bronșică;
 - ✓ Bronșiolitele;
 - ✓ Pahipleuritele sau pericardită cu insuficiență respiratorie și cardiacă;
 - ✓ Stenoza post-TB a traheei și bronhiilor mari;
 - ✓ Bronșiectaziile simptomatice și cronice post-TB;
- alte indicații, cum ar fi înlăturarea complicațiilor intervențiilor chirurgicale anterioare.

Pregătirea preoperatorie:

Pentru pacienții care trebuie considerați în calitate de candidați pentru intervenții chirurgicale, trei criterii majore trebuie respectate:

- ✓ la pacient trebuie să fie forma localizată a bolii, supusă rezecției și cu o rezervă respiratorie adecvată;
- ✓ pacientul trebuie să aibă rezistența extinsă la medicamente, cu o probabilitate foarte mare de eșec al tratamentului sau recidivă; și
- ✓ cantitatea suficientă de medicamente de linia a doua trebuie să fie disponibilă, pentru a asigura vindecarea după intervenția chirurgicală.
- Examenul radiologic cu HRCT pentru o evaluare detaliată a gradului de implicare a parenchimului pulmonar.
- Testarea funcției pulmonare cu volumul expirator forțat într-o secundă (FEV1) postoperatoriu prevăzut pentru a evalua, dacă pacientul are rezervă pulmonară suficientă pentru a supraviețui rezecția pulmonară.
- Evaluarea de laborator de bază (electrolitilor serici, funcția renală, precum și analiza generală a sângelui) și ECG.

Următoarele contraindicații pentru rezecția pulmonară pot fi luate în considerare:

- leziuni cavitare extinse a ambilor plămâni;
- testele funcției pulmonare afectate, ca volumul expirator forțat într-o secundă este mai mic de 1.5 l, în cazurile de lobectomie și mai mic de 2.0 l, unde este planificată pneumonectomie;
- insuficiență cardio-pulmonară gradul III-IV;
- indicele de masă corporală sub 40-50%, din limitele normale;
- comorbidități severe (diabet zaharat decompensat, exacerbarea ulcerului gastro-duodenal, insuficiență hepatică sau renală);
- TB bronșică activă.

NOTĂ: Conform recomandărilor OMS (WHO. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. WHO Regional Office for Europe, 2014).

Momentul intervențiilor chirurgicale:

- Intervenția chirurgicală rezectivă trebuie să se facă, în mod ideal, la începutul terapiei, în primele luni de tratament, următoarele după conversia frotiurilor sau culturii.
- Dacă conversia nu este posibilă, atunci cel puțin trei luni de tratament anti-TB este recomandat înainte de intervenția chirurgicală.
- Rezecția chirurgicală trebuie să fie cronometrată, atunci când pacientul are cea mai bună șansa posibilă de vindecare. Astfel, intervenția poate fi mai precoce în cursul bolii, când riscul morbidității și mortalității pacientului este mai mic, de exemplu, atunci când boala este încă localizată într-un plămân sau un lob pulmonar.

Durata tratamentului după o intervenție chirurgicală:

- La pacienții care sunt cu frotiurile sau cultura pozitive, în momentul intervenției chirurgicale, tratamentul se continuă cel puțin 18 luni până la negativarea culturii documentată și include o perioadă lungă de administrare a medicamentelor injectabile.
- La pacienții la care sunt frotiurile și cultura negative la momentul intervenției chirurgicale, tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 18 luni, de la conversia culturii și nu mai puțin de șase luni, de la intervenția chirurgicală.
- Dacă cultura este pozitivă, poate fi rezonabil de continuat tratamentul timp de 18 luni după intervenția chirurgicală, mai degrabă, decât 18 luni de la conversia precedentă a sputei.

C.2.5.4.3. Managementul tratamentului în tuberculoza extinsă [34, 37, 50, 57, 58].

Caseta 48. Particularități ale managementului tuberculozei XDR

- Utilizați Pirazinamida și orice alt medicament din grupul I, care poate fi eficace.
- Utilizați un medicament antituberculos injectabil la care tulpina este sensibilă și luați în considerare prelungirea duratei de utilizare (12 luni sau, eventual, întregul tratament). Dacă este rezistență la toți agenții injectabili, se recomandă să utilizați un medicament pe care pacientul nu l-a folosit anterior* sau luați în considerare proiectarea regimului fără un agent injectabil. Dacă toxicitatea este un factor restrictiv pentru utilizarea agentului injectabil și unul dintre agenții injectabili este considerat eficace, luați în considerare utilizarea formei inhalate printr-un nebulizator.
- Folosiți un fluorochinolon de generație superioară, cum ar fi: Moxifloxacină sau Gatifloxacină*.
- Utilizați toate medicamentele din grupul 4, care nu au fost utilizate, pe scară largă, într-un regim anterior sau orice, care, probabil, va fi eficient.

Se adaugă două sau mai multe medicamente din grupa 5 (luați în considerare adăugarea de bedaquilină*).

- Luați în considerație adăugarea unui nou medicament experimental, eligibil, pentru a fi utilizate în cadrul sistemului de utilizare compasională, dacă politica a OMS susține utilizarea sa pentru XDR-TB.
- Luați în considerație tratamentul cu Isoniazida, în doze mari, dacă nivelul rezistenței este scăzut sau absența genei katG este documentată.
- Luați în considerație chirurgia adjuvantă, în cazul în care boala este localizată.
- Asigurați măsuri de control strict al infecției respiratorii, în locul unde pacientul este tratat.
- Luați în considerație opțiunea de tratament într-un spital, în cazul în care starea clinică a pacientului este gravă sau există comorbidități majore, sau la un adăpost, dacă starea socială a pacientului împiedică îngrijirea la domiciliul propriu.

Managementul co-infecției HIV.

- Asigurați monitorizare completă și sprijin social deplin, pentru a permite aderarea la tratament.
- Asigurați-vă că toți pacienții au acces deplin la serviciile paliative și îngrijire la sfârșitul ciclului de viață, cu o abordare centrată pe pacient spre ușurarea suferinței bolii și

tratamentul acesteia.

NOTĂ: * Această recomandare este făcută pentru că, în timp ce precizia și reproductibilitatea DST la injectabile sunt bune, există puține date privind eficacitatea clinică a TSM. Opțiuni cu TB XDR sunt foarte limitate, iar unele tulpini pot fi afectate in vivo de un medicament injectabil, chiar dacă acestea testează rezistență in vitro.

C.2.5.5. Managementul co-infecției TB/HIV

Caseta 49. Particularitățile TB la persoanele HIV infectate [49, 50, 51, 52]

Particularitățile clinice ale TB la persoanele HIV infectate:

- ✓ la persoanele HIV-infectate, mai frecvent, se depistează TB extrapulmonară;
- ✓ TB extrapulmonară este asociată cu TB pulmonară;
- ✓ TB miliară.

La pacienții cu TB EP HIV-infectați se lezează:

- ✓ GL periferici (cervicali, axilari, inghinali);
- ✓ GL centrali (mediastinali, bronhopulmonari, mezenteriali);
- ✓ membranele seroase (pleurezie, pericardită, peritonită);
- ✓ SNC (meningită, tuberculom cerebral);
- ✓ oasele;
- ✓ pielea și țesutul adipos subcutanat (abces rece).

La persoanele infectate HIV, mai frecvent, se constată:

- ✓ TB formă abacilară;
- ✓ tabloul radiologic atipic.

Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile precoce ale infecției HIV:

- ✓ afectarea preponderentă a segmentelor pulmonare apicale;
- ✓ prezența cavităților în țesutul pulmonar;
- ✓ pleurezia.

Tabloul radiologic al TB P la persoanele în stadiile tardive ale infecției HIV:

- ✓ lipsa cavităților;
- ✓ afectarea GL intratoracici;
- ✓ afectarea segmentelor medii și bazale;
- ✓ diseminarea pulmonară miliară;
- ✓ aspectul radiologic reticulonodular.

Caseta 50. Screening-ul HIV la bolnavii cu TB [49, 50, 51, 52].

Consilierea și testarea voluntară la HIV este indicată obligator tuturor persoanelor, de toate vârstele cu TB prezumtivă sau ,deja, confirmată.

Testarea la HIV se va face doar după o consiliere pre-test și obținerea consimțământului scris pe fișa de consiliere pre-testare. În toate situațiile va fi promovată testarea voluntară, confidențială.

Pacienților cu TB prezumtivă sau confirmată, testul HIV este recomandat la prima vizită la medicul de familie și obligator trebuie efectuat la prima vizită, la medicul ftiziopneumolog (în cazul când nu a fost testat de AMP).

Caseta 51. Screening-ul tuberculozei la persoanele HIV- pozitive

Programul Național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și infecțiilor cu transmitere sexuală în strânsă colaborare cu Programul Național de control TB trebuie să asigure depistarea formelor active de tuberculoză la persoanele care trăiesc cu HIV.

În momentul când, persoana este identificată a fi HIV-pozitivă, se va aplica minimul de investigații pentru diagnosticul tuberculozei.

Având în vedere riscul sporit de TB, toate persoanele care trăiesc cu HIV, indiferent unde primesc

tratamentul, trebuie examinați cu regularitate pentru TB - de fiecare dată, când vizitează un centru medical sau la fiecare contact cu un lucrător medical.

Persoanele care trăiesc cu HIV asimptomatice sunt supuse sistematic (cel puțin o dată pe an) examenului medical de depistare a TB, vor fi examinați radiologic.

Screening-ul pentru TB trebuie să înceapă cu verificarea unui simptom din următoarele patru simptome:

- ✓ tuse prezentă;
- ✓ febră;
- ✓ pierderea ponderală;
- ✓ transpirație nocturnă;

Prezența unuia sau mai multora dintre aceste simptome sugerează necesitatea de a efectua teste de diagnostic TB, deoarece la această persoană se presupune boala TB.

În cazul în care, pacienții care trăiesc cu infecția HIV prezintă semne clinice, caracteristice TB P sau TB EP sau dacă este depistat un contact recent cu un bolnav de TB, este necesar de efectuat o examinare pentru diagnosticul TB activă.

Pentru excluderea sau confirmarea diagnosticului TB se efectuează:

- ✓ examinarea clinică;
- ✓ Xpert MTB/RIF;
- ✓ microscopia sputei la BAAR;
- ✓ examinarea bacteriologică a sputei cu TSM (metode rapide);
- ✓ examenul radiologic.

La persoanele cu simptome de TB extrapulmonară trebuie să fie efectuate examinări microbiologice (Xpert MTB/RIF sau cultura) ale materialelor obținute prin aspirație sau biopsia țesuturilor; la pacienții cu semne de infecție diseminată sau de imunodeficiență progresivă pot fi utile hemoculturile;

În cazurile când se presupune TB extrapulmonară, se recomandă orice examinări suplimentare, inclusiv HRCT și alte metode adecvate (dacă sunt disponibile).

În cazul în care, diagnosticul de TB rămâne neconfirmat, poate fi utilă, pentru a exclude infecțiile bacteriene nespecifice, o cură de tratament complet cu antibiotice ce au un spectru larg de acțiune.

Caseta 52. TARV la persoanele cu co-infecție TB/HIV.

Pînă la inițierea TARV, toți pacienții care aucoinfecție TB/HIV vor fi consultați de către medicul infecționist din cadrul cabinetelor teritoriale pentru supravegherea medicală și tratamentul ARV în condiții de ambulatoriu, pentru persoanele infectate cu HIV și bolnavii cu SIDA, se va evalua nivelul CD4, ARN HIV, creatinina, ureea și alte investigații de rutină.

TARV se indică la toate persoanele cu infecția HIV și TB activă, indiferent de numărul de celule CD4.

TARV se va iniția cît mai curînd, în primele 8 săptămîni, de la debutul tratamentului antituberculos.

Persoanele care trăiesc cu HIV și bolnavii de tuberculoză cu imunodeficiență pronunțată (celule CD4 mai mic de 50 celule/mm³), trebuie să înceapă imediat TARV - în primele două săptămîni de la inițierea tratamentului antituberculos.

În prezența meningitei tuberculoase TARV trebuie amînată pînă la finalizarea fazei intensive de tratament TB.

Decizia inițierii tratamentului ARV și modificarea schemei de tratament aparține medicului infecționist.

În cazul pacienților HIV-pozitivi, fără TB MDR, un regim TARV de prima linie trebuie să includă doi inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază, plus un inhibitor non-nucleozidic de revers-transcriptază. Regim TARV de prima linie preferat este TDF + 3TC + EFV.

Un regim TARV de prima linie utilizat în tratamentul TB MDR este AZT + 3TC + EFV. TDF

este evitat, ca urmare a posibilității de exacerbare a toxicității renale cu preparatele injectabile, dar AZT (anemie) și d4T (neuropatie periferică) au chiar mai frecvente reacții adverse, care pot să le facă nepotrivite pentru unii pacienți cu TB MDR și TB XDR. Dacă se utilizează TDF, este indicată monitorizarea suplimentară a funcției renale și electroliților.

Caseta 53. Tratamentul TB la persoanele cu co-infecție TB/HIV

- La începutul tratamentului va fi examinată sputa prin metode rapide și prin metoda culturală cu TSM la toți pacienții;
- Tratamentul TB are prioritate în raport cu TARV;
- Tratamentul TB trebuie început din momentul stabilirii diagnosticului de TB activă;
- Tratamentul TB se efectuează conform schemelor standarde de tratament cu administrare zilnică a tratamentului;
- Răspunsul terapeutic optimal se obține, dacă schema terapeutică include H și R;
- R este indicată pe toată durata tratamentului;
- La toți pacienții cu TB-HIV – pozitivi se va asocia tratamentul preventiv cu Trimetoprim/Sulfametoxazol 960 mg pe zi, per os, pe toată durata tratamentului antituberculos.

NOTĂ: Datele disponibile indică faptul că, Trimetoprim/ Sulfametoxazol este efectiv în prevenirea pneumoniei cauzate de Pneumocystis jirovecii și encefalitei cauzate de Toxoplasma gondii, și, probabil, o serie de alte infecții bacteriene la persoanele care trăiesc cu HIV și TB.

La încheierea tratamentului TB pentru toate persoanele cu TB și HIV trebuie de luat decizia, privind finalizarea utilizării profilactice a Trimetoprim/Sulfametoxazol: administrarea a Trimetoprim/Sulfametoxazol poate fi întreruptă la persoanele cu CD4 peste 200 celule/mm³ mai mult de trei luni de la inițierea TARV.

Caseta 54. Interacțiunea dintre preparatele antituberculoase și antiretrovirale.

Unele medicamente antituberculoase reduc nivelul seric al preparatelor antiretrovirale.

În situațiile în care **TARV a fost început anterior stabilirii diagnosticului de TB**, se vor asocia ambele terapii, luându-se în considerație interacțiunea dintre R și preparatele antiretrovirale.

Dacă schema TARV conține Nevirapină, ea trebuie înlocuită cu EFV sau ABC.

Dacă schema TARV conține LPV/r: trebuie înlocuit EFV, dacă nu este posibil (prezența dereglărilor psihice sau rezistența la EFV) poate fi utilizată schema ABC+AZT+3TC.

Interacțiunea dintre preparatele anti-TB de linia a doua și antiretrovirale:

Bedaquilina*. Acest medicament este metabolizat de către CYP3A4 și are interacțiuni medicamentoase cu multipli inhibitori de protează și inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază.

Chinolonele și Didanozina*. Didanozină* buffer conține antiacide bazate pe aluminiu/magneziu și în cazul când, se administrează împreună cu fluorochinolonele poate duce la absorbția scăzută a fluorochinolonele; aceasta trebuie să fie evitată, dar dacă este necesar, trebuie să administreze cu șase ore înainte sau două ore după administrarea fluorochinolonele. Capsulele gastrorezistente a Didanozinei* pot fi utilizate concomitent cu fluorochinolonele fără această măsură de precauție.

Etionamida/Protionamida*. Pe baza informațiilor limitate existente a metabolismului thiamidelor (Etionamida și Protionamida*), această clasă de medicamente pot avea interacțiuni cu medicamentele antiretrovirale. Etionamida/Protionamida* sunt metabolizate de sistemul CYP450, deși nu se știe care dintre enzimele CYP sunt responsabile. Dacă dozele de Etionamid/Protionamid*și/sau anumite medicamente antiretrovirale trebuie modificate în timpul tratamentului concomitent a TB drog-rezistente și HIV este complet necunoscut.

Claritromicina. Claritromicina este un substrat și un inhibitor al CYP3A și are interacțiuni multiple medicamentoase cu inhibitorii de protează și inhibitorii non-nucleozidici de revers-transcriptază. Dacă este posibil, evitați utilizarea Claritromicinei la pacienții cu co-infecția TB drog-rezistentă și HIV, deoarece are eficacitate slabă împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, interacțiuni medicamentoase multiple și reacții adverse.

Caseta 55. Sindromul de reconstrucție inflamatorie imună (IRIS):

Agravarea paradoxală a stării clinice după ameliorarea inițială – la 1/3 pacienți cu TB care încep TARV;

Rezultatul restituirii imune datorată administrării simultane a TARV și tratamentului antituberculos;

Mai frecvent, la pacienții cu nivelul CD4 foarte jos (<50 celule/mm³);

Se manifestă în primele 3 luni de la inițierea TARV prin:

- ✓ febră înaltă;
- ✓ apariția sau majorarea GL periferici sau mediastinali;
- ✓ extinderea leziunilor în SNC;
- ✓ extinderea procesului la Rg OCT;
- ✓ IRIS este un diagnostic de excludere.

Pacienții cu SIDA avansată pot prezenta agravare clinică din cauza altor motive. Noi infecții oportuniste sau infecții subclinice anterioare pot fi demascate după reconstituirea imună și pot provoca agravarea clinică.

IRIS poate fi, de asemenea, confundată cu esec al tratamentului TB, iar la pacienții co-infecțați TB poate progresa din cauza rezistenței la medicamente.

Managementul IRIS este complex și depinde de starea clinică a pacientului și organul și gradul de implicare.

Diferite modalități de tratament au fost utilizate, inclusiv, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene în formele ușoare și corticosteroizi în formele moderate și severe ale bolii.

La pacienții cu IRIS, forme moderate sau severe, pentru ameliorarea stării clinice și reducerea timpului de spitalizare se prescriu corticosteroizi - prednisolon în doză de 1,5 mg /kg pe zi, timp de cel puțin două săptămâni, urmate de o reducere treptată a dozei timp de cel puțin o lună.

În majoritatea cazurilor, acest sindrom se rezolvă fără nici o intervenție și TARV poate continua în siguranță, fără întrerupere.

Caseta 56. Tratamentul preventiv al TB la persoanele HIV pozitive: [49, 50, 51, 52]

Efectuarea tratamentului preventiv al TB la persoanele care trăiesc cu HIV, este un element-cheie al asistenței medicale, privind prevenirea infecțiilor la persoanele care trăiesc cu HIV.

Programul Național de prevenire și control al infecției HIV/SIDA și al infecțiilor cu transmitere sexuală și serviciile de tratament și îngrijire pentru infecția HIV sunt responsabili pentru efectuarea acestui tratament.

Persoanele care trăiesc cu HIV, indiferent de gradul lor de imunodeficiență, inclusiv cei care primesc TARV și cei tratați anterior cu preparatele antituberculoase, și femeile însărcinate trebuie să primească terapie preventivă cu izoniazidă, timp de cel puțin 6 luni.

Copiii care trăiesc cu HIV, cu vârsta mai mult de 12 luni, este puțin probabil să aibă TB activă în rezultatul screening-ului bazat pe simptome și nu au contact intradomiciliar cu un caz TB trebuie să primească 6 luni de tratament preventiv cu Isoniazidă.

Copiii care trăiesc cu HIV și care au mai puțin de 12 luni, doar acei copii care au contactat cu un caz TB și care sunt examinați la TB, trebuie să primească 6 luni de tratament preventiv, dacă TB activă a fost exclusă.

Tratamentul preventiv se efectuează cu Isoniazidă 10 mg/kg la copii și 5 mg/kg la adulți (doza nu va depăși 300 mg în 24 ore), cu administrare zilnică, direct observat.

Efectul protector al tratamentului preventiv cu Isoniazidă, în rândul persoanelor care traiesc cu

HIV este de scurtă durată (1-2,5 ani).
 Se va efectua numai după excluderea TB active, inclusiv prin metoda culturală și semnarea de către pacient a consimțământului informat.
 Prelungirea duratei tratamentului preventiv, se va decide individual, în cazul fiecărui pacient, reieșind din riscurile clinico-epidemiologice.
 Tratamentul preventiv cu izoniazidă impune administrarea piridoxinei (vit B6) în doză de 25 mg zilnic.
 În prezența hepatitei (acute sau cronice) sau a simptomelor de neuropatie periferică, precum și utilizarea frecventă și abuzivă de alcool, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului din cauza unui risc mai mare de reacții adverse.
NOTĂ: Utilizarea unui singur medicament (Izoniazida) în timpul tratamentului preventiv nu crește riscul apariției formelor rezistente de TB la Izoniazidă.

Tabelul 22. Monitorizarea pacienților care primesc tratament antituberculos și TARV [49, 50, 51, 52]

Evaluarea	Săptămâni				Luni											
	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Anamnesticul bolilor TB și HIV	X														X	
Examenul obiectiv	X	X	X	X	X			X							X	
Comorbidități	X							X							X	
Examinarea frotiurilor sputei*	X			X	X		X	X		X						
Aderența la tratament (primirea medicamentelor anti-TB și antiretrovirale)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Testele de laborator de rutină: - nivelul de hemoglobină; - hemoleucogramă completă și numărul de trombocite; - testele funcționale hepatice (ALT, AST și bilirubina); - creatinina; - analiza urinei.	X							X							X	
Numărul limfocitelor CD4	X		(x)		(x)			(x)			(x)				X	
Încărcătura virală (dacă este disponibilă)	X		(x)		(x)			X			X				X	
Examenul radiologic OCT	X							X							X	
Examinarea ginecologică	X							X							X	
Testul la sarcină	X														X	
X: obligator; (X): opțional.																
NOTĂ:																
* se va efectua la sfârșitul lunii a treia și a opta, în cazul în care pacientul primește schemă de tratament TB de opt luni. Pacienții cu TB MDR trebuie să facă lunar examenul sputei.																

C.2.5.6. *Tratamentul TB în situații speciale.*

Caseta 57. Particularitățile tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării [29, 34, 37, 50, 64]

Cele mai sensibile la infecția TB sunt femeile în primul trimestru al sarcinii și după avort;
Cele mai frecvente forme de TB în perioada sarcinii sunt:

- ✓ Pleurezia tuberculoasă;
- ✓ TB P infiltrativă cu distrucție;
- ✓ TB miliară.

În caz de TB netratată crește riscul infectării intrauterine a fătului (TB congenitală).

La gravidele care suferă de TB se constată nașterea prematură de 2 ori mai frecvent (îndeosebi la pacientele din grupele social-vulnerabile);

- ✓ nou-născuții se îmbolnăvesc mai frecvent;
- ✓ copiii se nasc subponderali;
- ✓ de 6 ori crește riscul mortalității perinatale.

Caseta 58. Planificarea familiei în perioada tratamentului tuberculozei:

- Înainte de inițierea tratamentului anti-TB, la femeile de vârstă fertilă, trebuie concretizată prezența sau lipsa sarcinii;
- Cu acest scop înainte de inițierea tratamentului TB este preferabilă efectuarea testului la sarcină și consultația ginecologului;
- Examenul radiologic OCT, la femeile de vârstă fertilă, se face la a 5-10 -a zi a ciclului menstrual;
- Rifampicina scade eficacitatea contraceptivelor orale. Pacientele pot alege un contraceptiv oral, care conține o doză mare a estrogenului (50 µg), medroxiprogesteron IM sau metodele de barieră (diafragmă, prezervativ, dispozitivul intrauterin (DIU sau steriletul).
- Femeile de vârstă fertilă, bolnave de TB, trebuie informate despre posibilele complicații în cazul sarcinii.

Caseta 59. Particularitățile tratamentului tuberculozei în perioada sarcinii și alăptării: [29, 34, 37, 50, 64]

TB activă în timpul sarcinii trebuie tratată, deoarece consecințele TB netratate sunt mult mai grave pentru mamă și copil, comparativ cu consecințele tratamentului standard;

Este prioritară debacilarea gravidei cu TB;

Tratamentul antituberculos trebuie inițiat imediat după stabilirea diagnosticului;

Preparatele antituberculoase de linia I, pot fi folosite cu siguranță în timpul sarcinii și alăptării cu excepția Streptomycinum*;

Rifampicina poate crește metabolismul Phytomenadionum, generând tulburări de coagulare. Se recomandă administrarea profilactică de Phytomenadionum mamei și nou-născutului, la care mama a primit **Rifampicină** în timpul sarcinii.

Pentru mama:

- ✓ Phytomenadionum per oral: 10 mg/zi timp de 15 zile înainte de data preconizată a nașterii.
- ✓ Chiar și cu această profilaxie maternă, copilul are nevoie încă de Phytomenadionum administrat intramuscular, pentru a preveni boala hemoragică a nou-născutului.
- ✓ Pentru nou-născut:
- ✓ Phytomenadionum intramuscular: o singură doză - 1mg, în ziua nașterii.

Tuturor femeilor însărcinate sau care alăptează la administrarea H, se recomandă suplimentarea cu 10 - 25 mg de piridoxină zilnic. În plus, copilul alăptat trebuie să primească piridoxină peroral 5 mg/zi.

În cazul TB MDR :

- ✓ tratamentul cu preparatele de linia a II-a e posibil de indicat din trimestrul II de sarcină sau

- ✓ mai devreme, în cazul în care este pusă în pericol viața și sănătatea mamei ori a copilului;
- ✓ schema de tratament va include 3 sau 4 preparate orale a căror sensibilitate la MBT a fost dovedită, plus pirazinamida;
- ✓ fortificarea tratamentului se va efectua după naștere, prin asocierea injectabilelor și a altor preparate;
- ✓ în sarcină trebuie evitată administrarea aminoglicozidelor (efect ototoxic la făt) și Etionamidei (potențează sindromul dispeptic la gravide și are efect teratogen).
- ✓ **Levofloxacină**, Cicloserina, și PAS - sunt date limitate, privind siguranța utilizării de lungă durată în timpul sarcinii, dar sunt considerate medicamentele de alegere pentru tratamentul TB MDR în timpul sarcinii.

În perioada de alăptare se administrează schema completă de tratament antituberculos.

În cazul TB RR/MDR de preferat încurajarea alimentației artificiale.

Pe toată perioada de alăptare se recomandă respectarea măsurilor de control ale infecției.

NOTĂ: * **Streptomycinum*** nu trebuie administrată în perioada sarcinii, deoarece ea traversează placentă și poate determina la făt leziuni la nivelul nervului auditiv și al rinichilor, însă poate fi folosită cu siguranță în timpul alăptării.

Deoarece există puțină experiență sau dovezi ale utilizării Capreomicinei în timpul sarcinii, riscurile/ beneficiile la utilizarea acestuia, trebuie să fie discutate cu mama.

Capreomicina poate avea, de asemenea, un risc de ototoxicitate, dar este medicamentul injectabil de alegere. Dacă un agent injectabil nu poate fi evitat din cauza unei situații imediate, care pune viața în pericol ca rezultatul TB multi-drog-rezistente (TB MDR). Opțiunea utilizării **Capreomicinei** de trei ori pe săptămână, de la început se poate considera că va reduce expunerea fătului la medicament.

Caseta 60. Tratamentul TB în cazul asocierii cu alte patologii. [29, 34, 37, 50, 64]

Boală renală cronică :

În cazul TB sensibile, regimul inițial de tratament include 2 HRZE, urmate de 4 HR.

Dozele și frecvența administrării preparatelor se va ajusta în funcție de clearance-ul creatininei (vezi tab.).

Isoniazida se administrează cu piridoxină, pentru a preveni neuropatia periferică.

Preparatele de linia a II-a se vor administra cu mare atenție, ajustând doza și frecvența administrării lor, în funcție de clearance-ul creatininei (vezi tab.).

Monitorizarea creatininei se va face săptămânal, iar în cazul insuficienței renale grave, mai frecvent.

Etilism cronic, narcomanie și dereglări neuropsihice:

E necesară consultația medicului psihiatru, narcologului.

Încurajarea de a stopa utilizarea băuturilor alcoolice și stupefiantelor.

Cicloserina nu prezintă o contraindicație absolută la bolnavii cu afecțiuni psihice, dar administrarea ei necesită o monitorizare mai minuțioasă.

Stările psihice grave (psihoze, tentative suicidale) necesită ajutorul serviciului psihiatric de urgență.

Monitorizarea minuțioasă a reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase (clinic și de laborator).

Terapia de substituție cu opioide contribuie la menținerea aderenței la tratamentul antituberculos.

Rifampicina reduce semnificativ eficiența și concentrația Metadonei: doza metadonei trebuie ajustată (crescută), pentru a menține un efect substitutiv. Ca alternativă, Rifampicina poate fi înlocuită cu Rifabutină, deoarece nu există date privind posibilele interacțiuni medicamentoase între Rifabutină și Metadonă.

Boli hepatice:

Preparatele cu acțiune hepatotoxică sunt considerate: Z, R, H.

Pacienții vor face testele funcției hepatice, înainte de inițierea tratamentului.

Monitorizarea probelor ficatului, protrombina, ureea, creatinina o dată la 7-10 zile, iar la stabilizarea acestora, lunar.

Dacă nivelul seric al transaminazelor este crescut de peste trei ori, vor fi administrate unul din regimurile de mai jos (cu cât mai gravă și instabilă este afecțiunea ficatului, cu atât mai puține medicamente hepatotoxice vor fi utilizate):

Două medicamente hepatotoxice (față de 3 în regimurile standard):

- 9 luni de tratament cu H,R,E
- luni de tratament cu H,R,S,E, urmate de alte 6 luni cu H,R;
- 6-9 luni de tratament cu R, Z,E.

Un medicament hepatotoxic:

- 2 luni de tratament cu H,E,S, urmate de 10 luni de tratament cu H,E.

Fără medicamente hepatotoxice:

- 18-24 luni de tratament cu S,E,Fqx.

Se vor examina pacienții la markerii hepatitelor virale (HCV, HCB).

Examinarea ecografică a organelor interne.

În cazul hepatitei acute se va recurge la stoparea tratamentului antituberculos până la înlăturarea simptomelor hepatitei.

Gastrita și boala ulceroasă:

Preparatele antituberculoase vor fi asociate tratamentului pentru maladia gastrică.

FGDS.

Examinarea ecografică a organelor interne.

Diabetul zaharat

Isoniazida reduce activitatea Insulinei;

Monitorizarea glicemiei cu menținerea glucozei serice. la cifrele normale.

Monitorizarea K, creatininei serice, săptămânal în prima lună de tratament, ulterior o dată pe lună.

În cazul majorării creatininei serice este necesară corecția dozelor preparatelor antituberculoase (vezi tab.) și monitorizarea nivelului creatininei serice săptămânal, până la stabilizarea lui.

Consultația oftalmologului anual (fundul ochiului).

Monitorizarea cifrelor tensiunii arteriale, cu indicarea tratamentului hipotensiv în cazul hipertensiunii arteriale.

Stări convulsive:

În cazul anamnezei agravate de prezență a stărilor convulsive, este necesar de asigurat controlul medicamentos al crizelor convulsive, până la inițierea tratamentului antituberculos.

Excluderea Cs din schema de tratament în cazul bolnavilor cu crize convulsive active, ce nu pot fi controlate medicamentos.

Isoniazida în doză mare, de asemenea, are un risc înalt de convulsii și trebuie evitată la pacienții cu boli convulsive active.

Doza profilactică a piridoxinei propusă pentru pacienții cu risc, care primesc *Isoniazida* este 10 - 25 mg/zi și pentru pacienții cu risc, care primesc *Cicloserina* doza piridoxinei este 25 mg pentru fiecare 250 mg de *Cicloserină* zilnic.

Isoniazida și *Rifampicina* pot reduce acțiunea unor preparate anticonvulsive.

Caseta 61. Tratamentului adjuvant cu corticosteroizi

Corticosteroizii sunt indicați în caz de:

- ✓ Meningită tuberculoasă (toate stadiile) – terapie inițială cu corticosteroizi adjuvanți, cu dexametazonă sau prednisolon, pe o perioadă de 6-8 săptămâni (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor);
- ✓ Exsudat: revărsat pleural cu dificultăți respiratorii severe; revărsat pericardic;
- ✓ Compresii: laringită cu obstrucție a căilor respiratorii superioare; TB tractului urinar (cu scopul prevenirii stenozei ureterale); hipertrofia ganglionilor limfatici cu compresie bronșică

sau arterială;

- ✓ Pericardită tuberculoasă - terapie inițială cu corticosteroizi adjuvanți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);
- ✓ Reacții paradoxale cu pericol pentru viață (IRIS), la începutul TARV sau al tratamentului tuberculozei.

Tratamentul propus este Prednisolon per os (sau Prednison), timp 6-12 săptămâni, în funcție de severitatea simptomelor și răspunsul clinic:

- Copii: 2 mg/kg o dată pe zi, dimineața, până la 4 mg/kg, o dată pe zi, la copiii în stare gravă (max. 60 mg o dată pe zi);
- Adulți: 40 - 60 mg o dată pe zi, dimineața.

Doza trebuie redusă, în mod treptat, în ultimele 2 săptămâni. Pentru adulți, doza se reduce cu 5-10 mg, la fiecare 2 - 3 zile.

Stoparea bruscă a corticosteroizilor poate duce la criza suprarenală.

C.2.6. Controlul tuberculozei în locurile de detenție

Caseta 62. Generalități.

Locurile de detenție cuprind:

- ✓ izolatoarele de detenție preventivă (IDP) din cadrul Comisariatelor de Poliție ale Inspectoratului General de Poliție al Ministerului Afacerilor Interne.
- ✓ penitenciarele din cadrul Departamentului Instituțiilor Penitenciare al Ministerului Justiției.

Caseta 63. Particularitățile și tacticile de control ale tuberculozei în locurile de detenție.

Activitățile din cadrul IDP prevăd asigurarea continuității tratamentului antituberculos în caz de reținere a unei persoane cu TB, întreținerea izolată și referirea către medicul ftiziopneumolog din cadrul IMSP, teritorial a reținuților cu semne suspecte la TB.

IDP va efectua:

- Identificarea persoanelor cu semne sugestive pentru tuberculoză, deținute în izolatoarele de detenție provizorie (IDP) ale comisariatelor de poliție (CP) și izolarea persoanelor deținute, suspecte la tuberculoză sau cu diagnostic confirmat în celule separate.
- Trimiterea interpelărilor timp de 24 de ore de felcerul IDP, către cabinetele de ftiziopneumologie teritoriale ale Ministerului Sănătății pentru stabilirea aflării la evidență a persoanelor deținute bolnave/suspecte la tuberculoză;
- Asigurarea accesului medicului ftiziopneumolog în IDP, pentru consultația persoanelor suspecte.
- Transferarea în termeni cât mai restrânși (până la 72 ore) a persoanelor deținute în IDP, bolnave de tuberculoză pentru tratament în IUP al DIP al MJ;
- Realizarea, până la transferarea bolnavilor de tuberculoză din IDP în IUP al DIP al MJ, a tratamentului direct observat al persoanelor deținute cu diagnosticul stabilit de tuberculoză, în conformitate cu indicațiile medicului ftiziopneumolog;
- Tratamentul direct observat se va realiza sub supravegherea felcerului IDP cu completarea zilnică a formularelor de tratament al bolnavilor.
- La transferarea deținuților din IUP al DIP al MJ, pentru acțiuni de urmărire penală sau examinarea dosarului în instanța de judecată, în teritoriile administrative ale republicii, felcerul IDP al CP va informa medicul ftiziopneumolog teritorial despre deținutul bolnav sosit, pentru a efectua tratamentul direct observat sub control, cu completarea zilnică a formularului de tratament;
- În cazul eliberării din arest, felcerul IDP va informa medicul ftiziopneumolog teritorial despre aceasta și va transmite documentația medicală a pacientului pentru continuarea tratamentului;

- În cazul condamnării reținutului, documentația medicală – anexată la dosar, se va transmite serviciului respectiv al MJ, pentru continuarea tratamentului bolnavului în dinamică.

Caseta 64. Activitățile de control ale tuberculozei în sistemul penitenciar [25, 45]

Depistarea bolnavilor în sistemul penitenciar este orientat în două direcții:

- ✓ depistarea bolnavilor din rândul simptomatichilor;
- ✓ examinarea contingentului de deținuți asimptomatici.

Depistarea în rândul simptomatichilor:

- ✓ se va efectua prin metoda activă și pasivă ;
- ✓ deținuții din contingentul instituțiilor penitenciare, în caz de apariție a semnelor sugestive pentru TB, sunt izolați în camerele pentru cei suspecți la TB, după care vor fi transferați în spitalul penitenciar;
- ✓ persoanele inculpate cu semne sugestive, aflați în izolatorului de urmărire penală , vor fi izolați în camere separate, după care vor fi investigați de serviciul medical al instituției penitenciare.

Depistarea în rândul asimptomaticilor:

- ✓ se va efectua prin examenul radiologic;
- ✓ în primele 72 ore de la intrarea în sistemul penitenciar;
- ✓ periodic, se va planifica în rândul contingentului instituțiilor penitenciare.

Tratamentul tuberculozei în sistemul penitenciar:

- ✓ se realizează în IUP și în spitalul penitenciar;
- ✓ în instituțiile de tratament anti-TB, pacienții sunt amplasați separat de alți deținuți și între ei, în baza rezultatului microbiologic și a testului de sensibilitate.
- ✓ asigurarea continuității tratamentului antituberculos la plasare în penitenciar și în caz de eliberare, este un component important din punctul de vedere al sănătății publice.

Izolarea deținuților cu tratament suspendat

- ✓ Deținuții cu TB MDR la care s-a suspendat tratamentul (la decizia CMC a spitalului penitenciar sau/și în baza recomandării Comitetului de Management TB DR), se vor întreține separat de deținuții în tratament sau sănătoși, într-un sector special amenajat din cadrul penitenciarului nr. 17 Rezina.

C.2.7. Strategii pentru creșterea ratei de succes a tratamentului antituberculos

Utilizarea diverselor tehnici, prin abordarea centrată pe pacient, axate pe îmbunătățirea complianței și aderenței la tratamentul antituberculos, influențează direct creșterea ratei de succes [34, 37, 50, 68]

Caseta 65. Aderența și complianța la tratamentul antituberculos.

Complianța – modalitate prin care compartamentul pacientului coincide cu respectarea prescripțiilor medicului și implicarea activă a pacientului în actul terapeutic prin informarea sa și cooptarea la decizia medicală.

Aderența – administrarea cu strictețe de către pacient a medicamentelor prescrise de medic pe întreaga durată a tratamentului și atragerea acestuia la tratament, pentru ca acesta să urmeze întregul curs de tratament.

Non-aderența – reprezintă refuzul sau incapacitatea de a administra medicamentele prescrise de către medic. Comportamentul non-aderent reprezintă cea mai mare problemă în controlul TB și poate avea consecințe grave.

Caseta 66. Intervențiile intersectoriale pentru TB sensibilă la medicamente și TB rezistentă la medicamente: eficacitatea intervențiilor de îngrijire și suport a pacienților

1. Educația și consilierea în domeniul sănătății privind boala și aderența la tratament trebuie

furnizate pacienților care primesc tratament TB (recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).

2. Un pachet de intervenții pentru aderență la tratament poate fi oferit pacienților care primesc tratament TB, împreună cu selectarea unei opțiuni adecvate de administrare a tratamentului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).

3. Una sau mai multe dintre următoarele intervenții de aderență la tratament (complementare și nu se exclud reciproc) pot fi oferite pacienților care primesc tratament TB sau furnizorilor de servicii medicale:

- a) urmărirea (**tracers**) sau monitorizarea digitală a medicamentelor (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);
- b) suport material pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor);
- c) suport psihologic pentru pacient (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor);
- d) educația personalului (recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).

4. Pacienții care urmează tratamentul cu tuberculoză pot beneficia de următoarele opțiuni de tratament:

- a) se recomandă tratamentul direct observat (DOT) în comunitate sau la domiciliu în raport cu DOT în instituțiile medicale sau cu tratament nesupravegheat (recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor);
- b) DOT administrat de furnizori instruiți sau de asistenți medicali este recomandat în raport cu DOT administrat de membrii familiei sau tratament nesupravegheat (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor);
- c) tratamentul video observat (VOT) poate înlocui DOT atunci când tehnologia de comunicare video este disponibilă și poate fi organizată și operată în mod corespunzător de furnizorii de servicii medicale și de pacienți (recomandare condiționată, certitudine foarte mică a dovezilor).

Intervențiile de aderență la tratamen:

- Educația pentru sănătate;
- Asigurarea DOT;
- Asistență socială, cum ar fi suport material. Suport material poate fi suport alimentar sau financiar, cum ar fi: mese, coșuri alimentare, suplimente alimentare, bonuri de alimentație, subvenții la transport, indemnizație de viață, stimulente pentru locuință sau bonus financiar. Acest suport abordează costurile indirecte suportate de pacienți sau de participanții acestora pentru a accesa serviciile de sănătate și, eventual, încearcă să atenueze consecințele pierderii veniturilor legate de boală.
- Suport psihologic - consilierea pacientului și/sau suport în grupuri de la egal la egal;
- **Tracers** se referă la comunicarea cu pacientul, inclusiv prin SMS, apeluri telefonice (voce) sau vizite la domiciliu;
- Educația personalului, ameliorarea relației pacient-medic.

NOTĂ: Intervențiile trebuie selectate pe baza evaluării necesităților individuale ale pacientului, a resurselor furnizorului și a condițiilor de implementare.

Caseta 67. Educația bolnavului de TB și a familiei sale. [10, 34, 37, 50, 68]

Este un mijloc important de a îmbunătăți colaborarea pacientului la administrarea medicamentelor, de a facilita cunoașterea bolii și creșterea compliancei la tratament.

Este importantă înțelegerea de către bolnav și membrii familiei sale a particularităților maladiei, a factorilor de risc favorizanți în apariția și progresarea ei, înțelegerea importanței aportului propriu

și al personalului medical la optimizarea rezultatelor tratamentului efectuat, necesității administrării corecte și sistematice a MTS, pentru combaterea rapidă și eficientă a maladiei.

Programul educațional trebuie să fie individual, maximal, adaptat la fiecare bolnav în parte, interactiv, practic, realizabil, accesibil și axat pe ameliorarea calității vieții bolnavului și familiei sale.

Componentele programului educațional: oprirea fumatului, informarea pacientului și a familiei despre natura și cauzele TB, despre evoluția bolii cu și fără tratament, despre beneficiile tratamentului și posibilele efecte adverse ale medicamentelor, despre importanța administrării sistematice a tratamentului. Pacientul trebuie ajutat să înțeleagă că: tratamentul efectuat corect și la timp, alimentația calitativă, lipsa nocivităților și a lucrului fizic greu este o garanție a vindecării sau minimizării progresării, complicării maladiei.

Programele educaționale pot varia de la fișe informaționale, până la ședințe și seminare educaționale, prin oferirea informației despre TB și familiarizarea cu deprinderile practice.

Procesul educativ este mai efektiv când se realizează în grupuri mici.

Programele educaționale pot fi derulate în cadrul Centrelor Comunitare și cu implicarea organizațiilor neguvernamentale.

Caseta 68. Suportul social și motivațional.

Suportul social se referă la percepția persoanei și confirmarea că el/ea este parte a unei rețele sociale căruia îi pasă de el/ea. Suportul social este un factor predictiv a stării sănătății și a mortalității. Suportul social este determinat de accesul la patru resurse:

- ✓ suportul informațional se referă la orice informații utile, care ajută o persoană să rezolve problemele și să readreseze sursele de stres; include instruire și educație;
- ✓ suportul emoțional se referă la toate formele de asistență, care contribuie la consolidarea respectului de sine prin empatie, încredere, încurajare și îngrijire, și care va ajuta să facă față provocărilor psihologice în viață;
- ✓ **suport de companie** se referă la suportul, care face ca persoana să se simtă că el/ea aparține rețelei sociale, și că el/ea poate să se bazeze pe ea în caz de necesitate;
- ✓ suport material se referă la toate bunurile, inclusiv financiare care o persoană primește prin intermediul rețelei sociale și asistență pentru a face față obstacolelor zilnice.

Suportul motivațional - mici recompense (stimulente) oferite pacientului pe parcursul tratamentului, pentru încurajarea ridicării medicamentelor antituberculoase și respectarea DOT.

Caseta 69. Planificarea și managementul suportului pentru pacientul TB

- Dezvoltați parteneriatul cu pacientul.
- Concentrați-vă pe preocupările și prioritățile pacientului dumneavoastră.
- Folosiți: evaluați, recomandați, convingeți, asistați și aranjați.
- Conectați pacientul cu „suporterul DOT” pentru regimuri TB MDR (de asemenea, numit suporterul tratamentului tuberculozei).
- Sprijiniți auto-managementul pacientului, care se referă la îngrijire și la necesitățile personale.
- Organizați monitorizarea.
- Implicați „pacienți experți”, educatori între egali și personalul auxiliar din instituțiile medicale.
- Aliniați pacientul la resursele și suportul de la nivelul comunității.
- Folosiți informații scrise - registre, planuri de tratament, carduri de tratament și informații scrise pentru pacienți - pentru documentare, monitorizare și reamintiri.
- Lucrați în echipă.
- Asigurați continuitatea asistenței.

C.3. DOCUMENTAȚIA MEDICALĂ DE EVIDENȚĂ A CAZULUI CU TUBERCULOZĂ

Caseta 70. Lista documentației medicale standardizate

TB01 – Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză;
TB03 – Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză;
TB03 RR/MDR TB - Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multi-drog-rezistentă;
TB04 – Registru de evidență a examenelor bacteriologice de laborator;
TB05 – Formular de solicitare a examenelor de microscopie și Xpert MTB/RIF pentru diagnosticul tuberculozei;
TB06 - Formular de solicitare a examenelor microbiologice pentru diagnosticul tuberculozei;
TB09 - Formular de trimitere / transfer a pacientului cu tuberculoză;
F089/1-e - Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului;
F090 - Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR;
Registre de evidență a medicamentelor antituberculoase.

Caseta 71. Completarea documentației medicale

Fișa de tratament a bolnavului de tuberculoză (TB01)

Partea generală se va face de către FP cu indicarea datelor despre pacient, schema și regimul de tratament, date despre monitorizarea bacteriologică, clinică, paraclinică și evaluarea rezultatelor de tratament.

În partea specială, zilnic, asistenta medicală (din cadrul serviciului FP și/sau AMP) va însemna numărul de pastile administrate de către pacient pentru fiecare medicament separat. În cazul când, pacientul nu a venit să ridice pastilele, se va nota litera „A”. În caz de auto-administrare, se va indica semnul „-” pentru fiecare zi.

Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză (TB03 și TB03 RR/MDR TB)

Se va completa de către FP în cadrul instituțiilor de evidență a pacienților cu tuberculoză;

Se vor înregistra toate cazurile notificate;

Se vor înregistra datele de monitorizare (clinică, bacteriologică, paraclinică) conform periodicității;

Se vor înregistra rezultatele de evaluare a tratamentului.

Aviz despre notificarea cazului de tuberculoză și rezultatele tratamentului (F089/1-e)

Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulator sau din staționar).

Formularul conține 3 părți: partea A, partea B, partea C.

Partea A se va completa la declararea și/sau notificarea cazului de tuberculoză (în timp de 72 ore) cu introducerea datelor în SIME TB.

Partea B, formată din tichete decupabile, care se vor completa în funcție de periodicitatea monitorizării (pentru cazurile noi: la 2/3 luni, 5 luni, 6 luni/finele tratamentului; pentru cazurile de retratament: la 3/4 luni, 5 luni, 8 luni/ finele tratamentului)

În cazul în care, pacientul se află la tratament în staționar, în perioada indicată în partea B a F089-1/e, aceasta va fi completată de FP din staționar, cu introducerea datelor în SIME TB, nu mai târziu de 24 de ore de la externarea pacientului din staționar sau finalizarea fazelor tratamentului.

Partea C se va completa, în situații speciale (ex: autovindecare etc.), cu introducerea datelor în SIME TB.

F089/1-e va fi inclusă în sistemul informatic SIME TB, nu mai târziu de 72 de ore.

În paralele cazul de tuberculoză se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de

tuberculoză (TB03)”.

Fișa de declarare și evidență a cazurilor de tuberculoză RR/MDR (F090)

Se va completa de către medicul ftiziopneumolog (din ambulator sau din staționar).

Formularul conține 3 părți: partea A1A2, partea A3, partea B.

Partea A1A2 se va completa la declararea cazului RR/MDR TB.

Partea A3 se va completa la inițierea tratamentului pentru tuberculoza multi-drog-rezistentă .

Partea A3 se va completa de către medicul ftiziopneumolog care va iniția tratamentul.

Partea B se va completa în funcție de periodicitatea monitorizării și rezultatul de tratament:

- ✓ pentru fiecare lună de tratament, în faza intensivă;
- ✓ peste fiecare 3 luni de tratament, în faza de continuare.

În paralele, pacientul care inițiază tratamentul pentru tuberculoza multi-drog-rezistentă se va înregistra în „Registru pentru înregistrarea cazurilor de tuberculoză multi-drog-rezistentă (TB03 RR/MDR TB)”.

Anexele la F089/1-e și F090 (Fișa D, F, G, H)

Se vor completa de către medicul ftiziopneumolog.

Anexa D Fișa de monitorizare postratament:

Se va completa cu o regularitate de 6 luni, după finalizarea cu succes a tratamentului antituberculos;

Se vor indica rezultatele investigațiilor efectuate.

Anexa F Fișa de spitalizare:

Se va completa de către staționarele specializate pentru tratamentul antituberculos;

Se va indica data internării și externării;

Se va completa la fiecare spitalizare.

Anexa G Fișa de monitorizare a tratamentului antituberculos prescris:

Se va completa la indicarea schemei de tratament și la orice modificare survenită în schemă;

În cazul când pacientul primește terapie ARV, aceasta se va indica în fișă.

Anexa H Fișa de monitorizare a reacțiilor adverse la preparatele antituberculoase:

Se va completa apariția reacțiilor adverse (afit minore, cât și majore);

Se va completa în paralel cu „Fișa-comunicare despre reacțiile adverse /sau lipsa eficacității medicamentelor și altor produse farmaceutice” (formular AMDM).

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de AMP	Personal:
	Aparataj, utilaj:
	Medicamente:
D. 2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Personal:
	Aparataj, utilaj:
	Medicamente:

<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secțiile spitalelor municipale și republicane</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medic internist; - medic ftiziopneumolog; - medic-funcționalist; - medic-imagist; - medic-endoscopist; - medic de laborator; - asistente medicale; - consilier CTV - acces la consultații calificate: cardiolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg, ORL, oftalmolog.
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tonometru; - fonendoscop; - PEF-metru; - pulsoximetru,; - cabinet de diagnostic funcțional dotat cu spiograf; - electrocardiograf; - cabinet radiologic; - fibrobronhoscop; - laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, indicilor biochimici (ALT, AST, GGTP, LDH, bilirubinei totale și fracțiilor ei, glicemiei, creatininei și ureei serice sau/și în urină, coagulogramei (timpul de protrombină, timpul de recalcificare activat, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică, D-dimerii, ionogramei – Na, K, Cl), - laborator microbiologic.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atituberculoase: preparate de linia I și II (faza intensivă), conform categoriei bolnavilor: Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida, Streptomycinum*, Amikacin, Capreomicină, Cicloserina, Etionamidă, Kanamicinum*, Acidul para-aminosalicilic, Levofloxacina, Moxifloxacina. - Tuberculină. - Alte medicamente: expectorante (Ambroxol, Acetilcisteină, Carbocisteină, Mucaltin); bronholitice (Aminofilină, Teofilină); vitamine (Vitaminele grupei B, Acid ascorbic, Tocoferol); preparate cu efect hemostatic (Acid aminocaproic, Etamsilat, Preparate de calciu); preparate hepatoprotectoare (Preparate cu extract din <i>Silbum matianum</i>, Carsil, Hepafil, Silimarină).

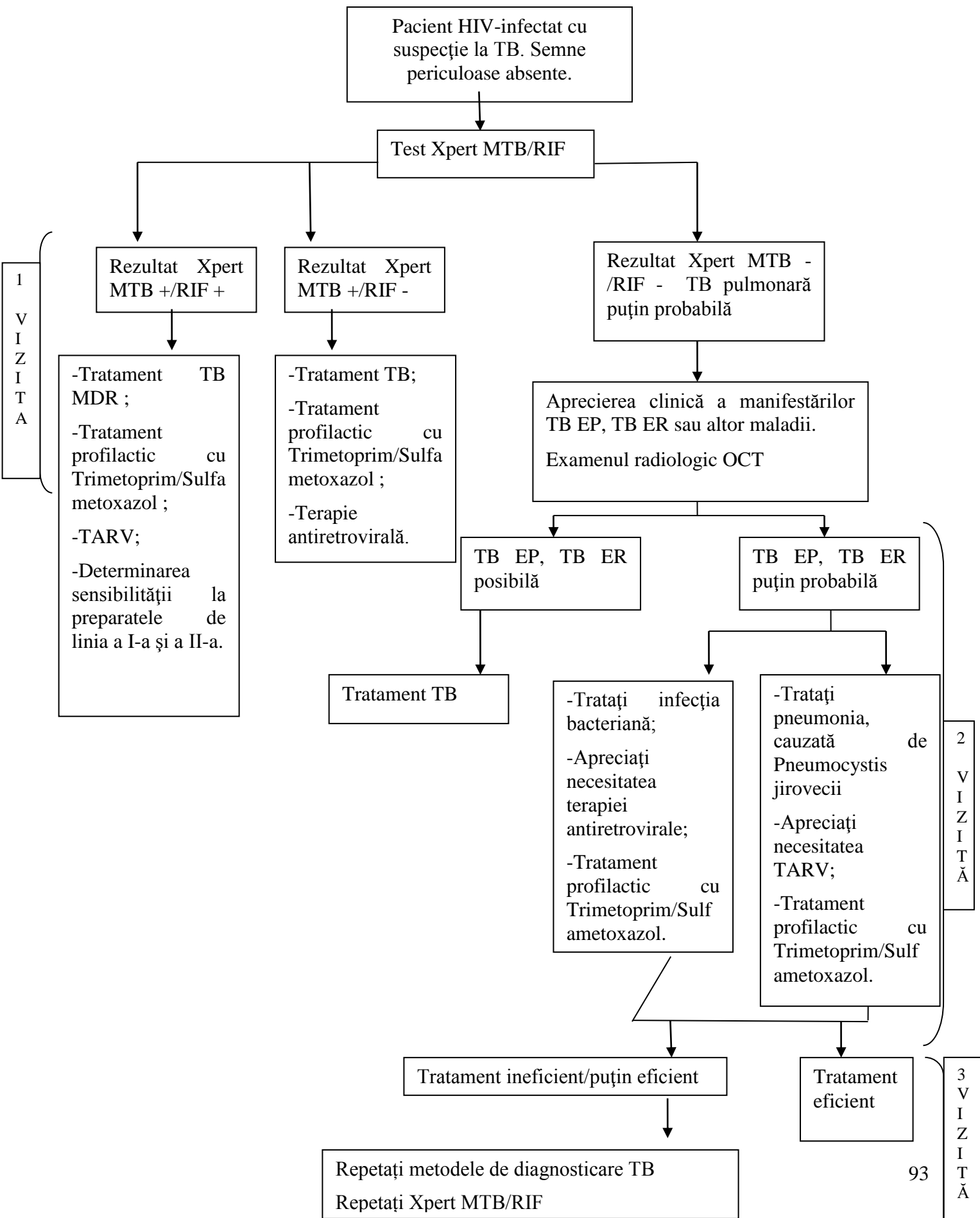
E. INDICATORII DE MONITORIZARE AI IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Depistarea timpurie a cazurilor cu tuberculoză	Rata de detecție a cazurilor din numărul de cazuri estimate	Numărul total cazuri cu tuberculoză notificate pe parcursul anului x 100 %	Numărul total de cazuri cu tuberculoză estimate anual de către OMS pentru țară
		Incidența globală	Numărul total de cazuri noi și recidive notificate pe parcursul anului x 100 000 populație	Numărul mediu anual al populației
		Incidența cazuri noi	Numărul total de cazuri noi notificate pe parcursul anului x 100 000 populație .	Numărul mediu anual al populației
		Ponderea cazurilor noi pulmonare, confirmate bacteriologic	Numărul total de cazuri noi pulmonare notificate, confirmate bacteriologic x 100%.	Numărul total de cazuri noi pulmonare
		Ponderea cazurilor noi pulmonare cu forme distructive	Numărul total de cazuri noi pulmonare, notificate cu forme distructive x 100%.	Numărul total de cazuri noi pulmonare
2.	Prevenirea dezvoltării și reducerea cazurilor de TB MDR	Rata pacienților sub DOT, care au raportat despre tratament	Numărul pacienților cu tuberculoză, care au fost intervievați pe parcursul vizitelor de supraveghere și care au raportat administrarea observată a fiecărei doze de medicament antituberculos x 100%.	Numărul pacienților cu tuberculoză, care au fost intervievați pe parcursul vizitelor de supraveghere, în vederea stabilirii administrării observate a fiecărei doze de medicament antituberculos.
		Rata de succes	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă pulmonară, confirmată bacteriologic înregistrate în perioada de raportare, care au fost evaluate „vindecați” sau „tratament încheiat” x 100% .	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă pulmonară, confirmată bacteriologic înregistrate în perioada de raportare.
		Rata pacienților „pierduți din supraveghere”	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă pulmonară, confirmată bacteriologic, înregistrate în perioada de raportare, care au fost evaluate „pierdut din supraveghere” x 100%	Numărul cazurilor noi cu tuberculoză sensibilă pulmonară, confirmată bacteriologic, înregistrate în perioada de raportare.
	Reducerea ratei complicațiilor	Rata cazurilor cu reacții adverse	Numărul cazurilor cu tuberculoză sensibilă la care	Numărul cazurilor cu tuberculoză sensibilă care

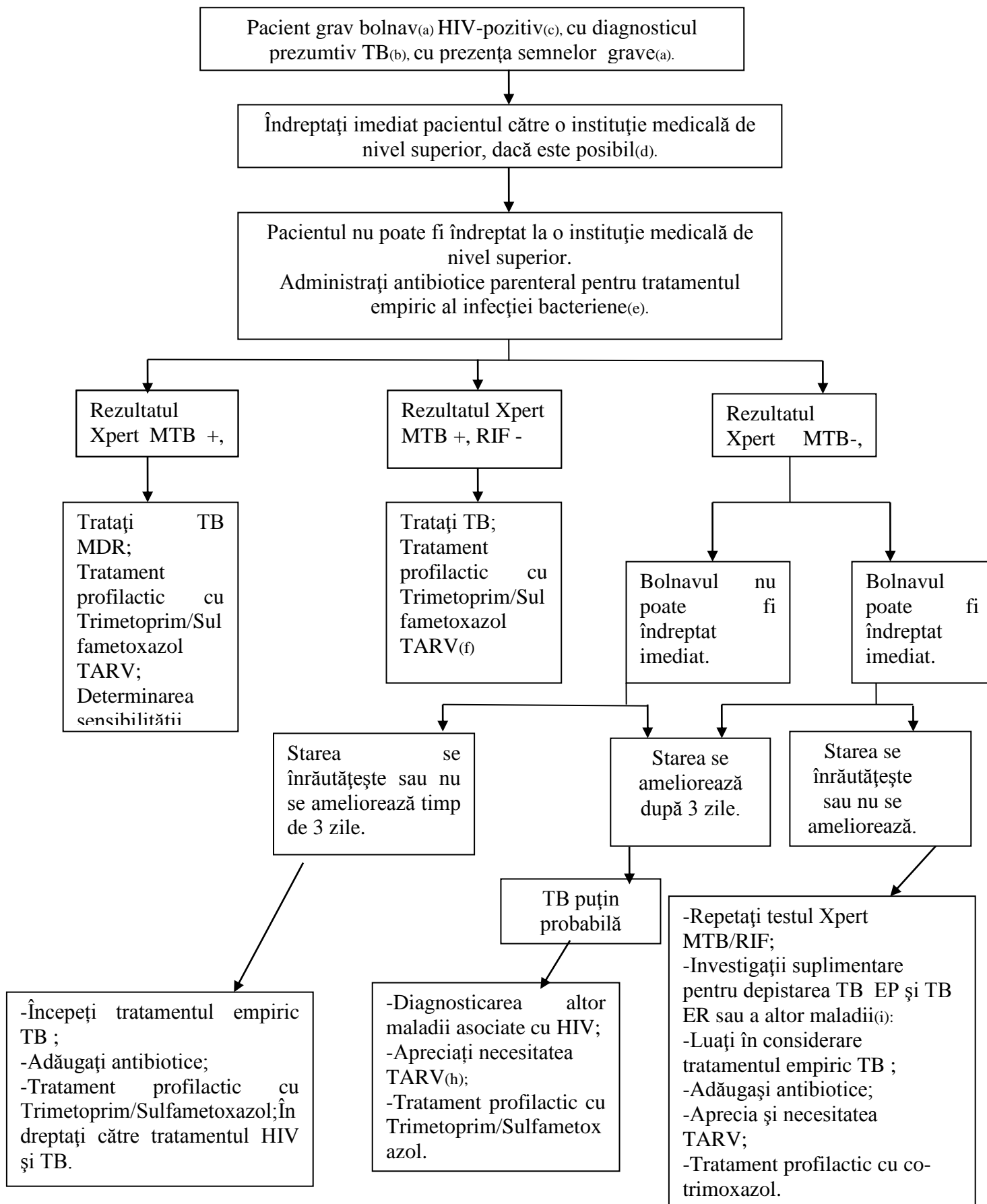
Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
	TB la pacienții supravegheați	confirmate la pacienții cu tuberculoză sensibilă	s-au înregistrat reacții adverse, confirmate la medicamentele antituberculoase pe parcursul perioadei de raportate x100.	au primit tratament antituberculos pe parcursul perioadei raportate.
		Rata cazurilor cu reacții adverse confirmate la pacienții cu tuberculoză multi-drog-rezistentă	Numărul cazurilor cu TB MDR la care s-au înregistrat reacții adverse confirmate la medicamentele antituberculoase pe parcursul perioadei de raportate x100.	Numărul cazurilor cu TB MDR care au primit tratament antituberculos pe parcursul perioadei raportate.
	Reducerea cazurilor de deces prin TB	Mortalitatea prin tuberculoză	Numărul bolnavilor decedați prin progresarea tuberculozei pe parcursul anului x 100 000 populație.	Numărul mediu anual al populației
	Reducerea co-infecției TB/HIV	Ponderea persoanelor HIV pozitive, care au trecut screening-ul la tuberculoză în perioada de raportare.	Numărul persoanelor înrolate la evidența medicală HIV, care au trecut screeningul la TB în perioada de raportare x 100%	Numărul total al persoanelor HIV pozitive aflate la evidența medicală în perioada de raportare.
		Ponderea HIV printre persoanele cu tuberculoză	Numărul pacienților cu tuberculoză HIV pozitivi x 100%.	Numărul pacienților cu tuberculoză testați la testul HIV.

ANEXE

Anexa 1. Algoritm de management în condiții de ambulator pentru pacienții HIV



Anexa 2. Algoritm de management al pacienților gravi cu infecție HIV și diagnostic prezumtiv TB



(a) Pacientul se consideră grav la prezența următoarelor semne periculoase: frecvența respiratorie >30 pe min., temperatura corporală >39°C, pulsul >120 bătăi pe minut și incapacitatea de a merge fără ajutor.

(b) Determinarea cazului probabil de TB la adulți și adolescenți, care trăiesc cu HIV – este persoana, care prezintă oricare din simptomele: tuse, febră, pierdere ponderală sau transpirații nocturne.

Determinarea cazului probabil de TB la copiii, care trăiesc cu HIV - este copilul, care prezintă oricare din simptomele: adaos ponderal nesatisfăcător, febră, tuse sau contactul cu bolnavii de TB în anamneză.

(c) La persoanele cu statut HIV necunoscut, testarea la HIV se efectuează conform recomandărilor naționale. În condiții de înaltă răspândire a HIV-infecției, pacienții gravi trebuie obligator testați imediat cu ajutorul testului Xpert MTB/RIF, independent de statutul HIV.

(d) Trebuie de acordat o atenție sporită terapiei de suport pentru salvarea vieții pacientului - de exemplu, oxigenoterapie și antibiotice parenteral. Dacă astfel de tratament nu poate fi efectuat, bolnavul trebuie imediat transportat într-o instituție medicală de un nivel mai superior, fără a pierde timpul pentru investigații suplimentare.

(e) Trebuie de luat în considerație utilizarea antibioticelor (cu excepția fluorochinolonei) active contra bacteriilor tipice și atipice.

(f) Toți bolnavii cu TB și HIV trebuie să primescă TARV independent de numărul limfocitelor CD4. Se începe cu tratamentul TB, ulterior, în decursul primelor 8 săptămâni de la începutul tratamentului antituberculos se adaugă și TARV.

(g) În condițiile de răspândire joasă de MDR-TB este necesar de a instala testarea pentru rezistență după clasificarea OMS și/sau determinarea numărului de limfocite CD4, pentru a explica necesitatea de indicare a terapiei antiretrovirale.

(i) Investigațiile suplimentare pentru TB pot include: examenul radiologic OCT, examenul microbiologic al sputei, examinarea punctatului din ganglionul limfatic pentru depistarea microscopică și culturală a *M.tuberculosis*, USG a organelor abdominale. Diagnosticul diferențial la bolnavii cu testul Xpert negativ, dar cu prezența bacteriilor acido-alcoolorezistente în spută sau în proba materialului care nu este din plămâni se face cu micobacteriile nontuberculoase.

Anexa 3. Volumul, frecvența și realizatorii măsurilor antiepidemice în focarele de TB

Nr	Măsurile în focar	Grupul de risc epidemiologic al focarului			Realizatorii
		1	2	3	
1.	Izolarea la necesitate spitalizarea bolnavului.	La depistare	La depistare	La depistare	SFP, AMP, CSP teritorial.
2.	Dezinfecția terminală	La izolarea și scoaterea din evidență a	La izolarea și scoaterea din evidență a	La izolarea și scoaterea din evidență a	CSP teritorial

		bolnavului	bolnavului	bolnavului	
3.	Dezinfecția curentă în focar	Perioada riscului de transmitere a infecției.	Perioada riscului de transmitere a infecției.	Perioada riscului de transmitere a infecției	Bolnavul, membrii familiei; AMP
4.	Examinarea epidemiologică	La înregistrare La scoaterea din evidență.	La înregistrare La scoaterea din evidență.	La înregistrare La scoaterea din evidență.	CSP teritorial; SFP; AMP.
5.	Vizita FP cu examenul contactilor	La depistare și 1 vizită la 3 luni.	La depistare și 1 vizită la 3 luni.	La depistare și 1 vizită la 3 luni.	SFP
6.	Vizita asistentului FP	1 vizită la 2 luni	1 vizită la 3 luni	1 vizită la 3 luni	SFP
7.	Vizita MF cu examenul contactilor	La depistare și 1 vizită în lună.	La depistare și 1 vizită în lună.	La depistare și 1 vizită în lună.	Serviciul AMP
8.	Examenul și supravegherea medicală a contactilor	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 12 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 6 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	1. La înregistrare. 2. Perioada riscului de transmitere a infecției. 3. Timp de 3 luni de la vindecare, abacilare, plecare, decesul bolnavului.	SFP; Serviciul de AMP
9.	Administrarea tratamentului preventiv	Conform prescripțiilor FP	Conform prescripțiilor FP		AMP; SFP

Anexa 4. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase. Clasificarea. Modul de acțiune

Reacțiile adverse:
Majoritatea reacțiilor nu sunt severe și pot fi tratate fără întreruperea tratamentului; Dacă reacțiile adverse nu sunt corect tratate, există un risc major de abandon și/sau eșec la terapia antituberculoasă; Cel mai frecvent, reacțiile adverse, apar în primele săptămâni de tratament; La apariția reacțiilor adverse poate contribui asocierea cu alte maladii și/sau condiții.
Se disting următoarele reacții adverse în funcție de impactul asupra tratamentului:

Ușoare – regimul de tratament rămâne nemodificat;

Moderate – stoparea administrării medicamentului cauzal sau a tuturor medicamentelor pentru o perioadă scurtă de timp. După dispariția reacției adverse, reintroducerea medicamentelor anulate se realizează pe rând;

Severe – stoparea definitivă a administrării medicamentului cauzal.

Anexa 5. Reacțiile adverse la preparatele antituberculoase și acțiunile întreprinse în cazul declanșării lor.

Reacția adversă	Medicamente responsabile	Acțiuni
<i>Grave (majore)</i>	Stopați administrarea medicamentului cauzal și adresați-vă medicului	
Erupții cutanate cu /sau fără prurit	Streptomycinum*; Izoniazida; Rifampicina; Pirazinamida.	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Hipoacuzie (fără dop de cerumen la otoscopie)	Streptomycinum*	Stoparea administrării Streptomycinum*
Amețeli (vertij și nistagm)	Streptomycinum*	Stoparea administrării Streptomycinum*
Micșorarea debitului urinar.	Streptomycinum*	Stoparea administrării Streptomycinum*
Icter (excluderea altor cauze); Hepatita	Izoniazida; Pirazinamida; Rifampicina.	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Confuzie (suspectați insuficiența hepatică acută medicamentoasă, dacă a apărut icterul)	Majoritatea preparatelor antituberculoase	Stoparea administrării preparatelor antituberculoase
Scăderea acuității vizuale și/sau dereglarea percepției cromatice (excluderea altor cauze).	Etambutol	Stoparea administrării etambutolului
Șoc; Purpură trombocitopenică; Insuficiență renală acută.	Rifampicina	Stoparea administrării rifampicinei

<i>Negrave (minore)</i>	<i>Continuarea tratamentului antituberculos, verificarea dozelor administrate</i>	
Anorexie; Vomă; Crampe abdominale.	Pirazinamida; Rifampicina; Izoniazida.	Adminstrarea medicamentelor în timpul mesei sau înainte de culcare. Sugerați pacienților să înghită medicamentele încet, cu puțină apă. Dacă simptomele persistă sau se agravează, sau în cazul vomitării prelungite apar urme de sîngerare, reacțiile sunt considerate severe și pacientul trebuie să consulte urgent medicul.
Artralgie	Pirazinamida	Aspirina sau un alt antiinflamator non steroidian sau Paracetamolul.
Fierbințeală; Amorțeală sau senzație de furnicătură a membrelor superioare sau inferioare	Izoniazida	Piridoxina 50–75 mg/zi Doza profilactică 25 mg/zi
Somnolență	Izoniazidă	Repaos verbal. Adminstrarea medicamentului înainte de culcare.
Urină de culoare portocalie/roșie	Rifampicina	Repaos verbal. Pacientul trebuie prevenit despre posibilitatea apariției reacțiilor adverse în urma administrării tratamentului.
Sindrom gripal (febră, frisoane, durere de cap, artralгии)	Adminstrarea cu întreruperi a rifampicinei	Modificarea modului de administrare a rifampicinei de la adminiistrare cu întreruperi la administrarea zilnică.

Anexa 6. Interacțiunea preparatelor antituberculoase cu alte preparate medicamentoase

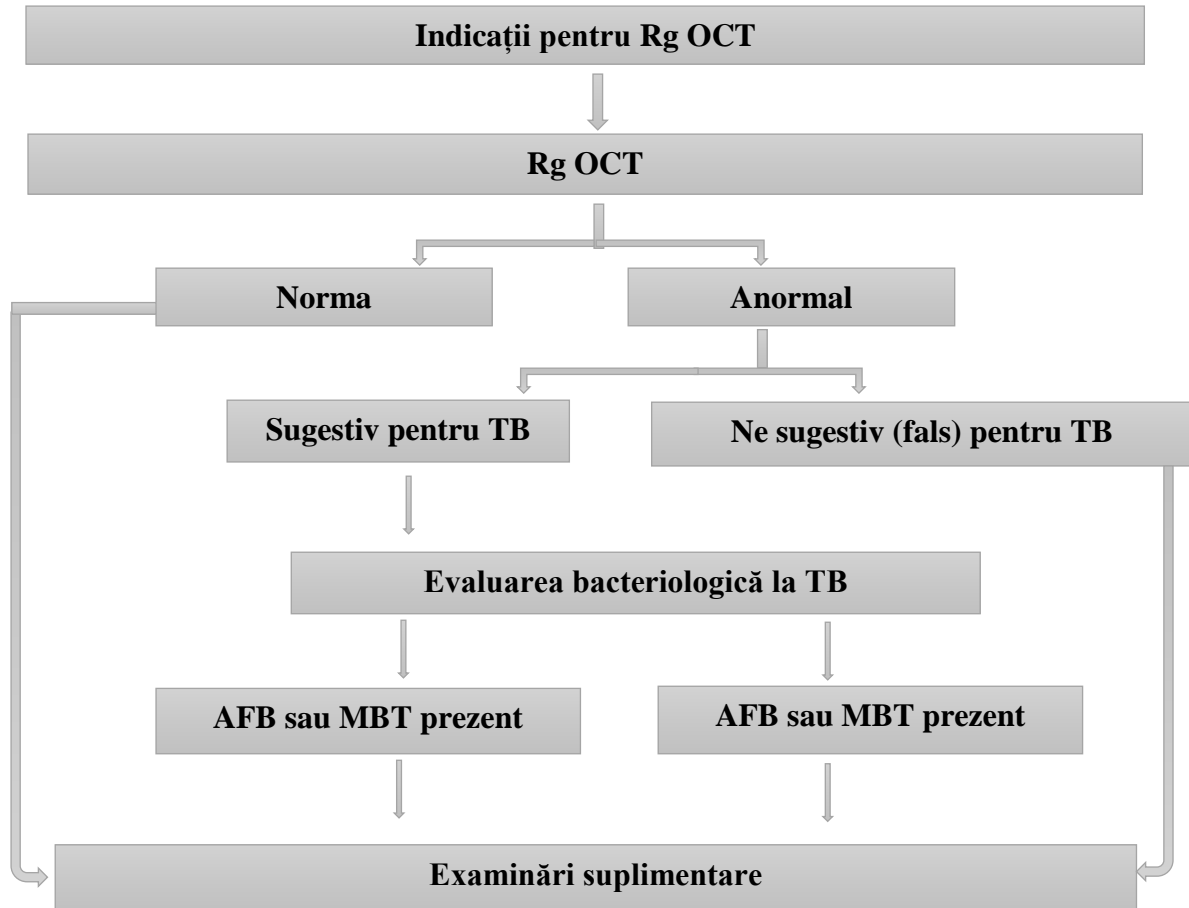
Isoniazida
- Asocierea cu Pirazinamidă, Rifampicina, barbituricele determină creșterea hepatotoxicității.
- Crește concentrația plasmatică a carbamazepinelor.
- Crește efectul Phenytoinum* și inhibă metabolismul primidonei.
- Sărurile și hidroxidul de aluminiu scad absorbția digestivă (vor fi administrate la un interval de cel puțin 2 ore).
- Anestezicele volatile halogenate favorizează efectul hepatotoxic al Isoniazidei.
- Glucocorticoizii scad concentrația plasmatică a Isoniazidei.
- Scade concentrația plasmatică a Ketoconazolului (administrarea celor două antibiotice trebuie să se facă distanțat, la cel puțin 12 ore. Eventual, se va supraveghea concentrația serică de Ketoconazol și se vor adapta dozele).
- Asocierea cu Stavudin crește riscul apariției neuropatiei periferice.
- Pe un teren predispozant, în asociere cu Etionamidă, pot să apară accese maniacale, deliruri acute sau depresii.
- Consumul de alcool crește riscul afectării hepatice.
Rifampicina
- Favorizează metabolizarea și scăderea concentrațiilor plasmatică, cu reducerea eficacității a glucocorticoizilor, sulfamidelor antidiabetice, anticoagulantelor orale, digoxinei, asociații estroprogestative, barbiturice, Cloramfenicol (asocierea necesită ajustarea dozelor sau este contraindicată).
- Crește hepatotoxicitatea Isoniazidei.
- Antiacidele sau Acidul paraaminosalicilic diminuează absorbția (vor fi administrate la un interval de cel puțin 4 ore de la administrarea Rifampicinei).
- Poate interfera cu determinările microbiologice standard ale Acidului folic și Vitaminei B12.
Pirazinamida
- Scade eficacitatea medicamentelor antigutoase.
- Scade concentrația plasmatică a Ciclosporinei.
- Asocierea cu Rifampicina și Isoniazida potențiază efectele de hepatotoxice și apariția unor reacții adverse grave.
- Administrarea cu alcool crește riscul de hepatotoxicitate.
Etambutol
- Sărurile de hidroxid de aluminiu scad absorbția digestivă a Etambutolului (intervalul de administrare va fi de cel puțin 4 ore).
- Toxicitatea optică poate fi favorizată de utilizarea concomitentă a altor medicamente: Antiinflamatorii nesteroidiene, Disulfiram, Antimalarice de sinteză, Clorpromazină, Fenotiazină și alte Fenotiazine, Digitalice, Cloramfenicol.
- Ingestia concomitentă de alcool poate crește efectul oculotoxic.
Streptomycinum*
- În asociere cu alte antibiotice aminoglicozidice, Furosemid, Acid etacrinic, Manitol sau alte medicamente crește riscul oto- și nefrototoxicității.
- În asociere cu anestezice generale din grupa hidrocarburilor halogenate și curarizante crește riscul blocului neuromuscular și al deprimării respirației până la apnee.
- În asociere cu polimixine administrate parenteral cu: Cefaloridina, Paramomicina, Viomicina,

Colistin și Ciclosporine crește riscul nefrotoxicității și al blocului neuromuscular.
Fluorochinolone
- Prolungește intervalul QT. Necesită administrare cu precauție în asocierre cu antiaritmicele clasa IA și clasa III, cu antibiotice macrolide.
- Sărurile de fer, zinc, antacide conținând magneziu, aluminiu, sucralfat pot reduce absorbția (se recomandă un interval de 2 ore între Ofloxacină și medicamentele menționate).
- Prolungirea timpului de sângerare la asocierea cu anticoagulante orale.
- Scade pragul convulsivant la asociere cu antiinflamatoarele nesteroidiene.
- Scade concentrația plasmatică a glibenclamidei.
- Excreția urinară este scăzută de administrarea, în asociere cu alte medicamente eliminate prin secreție tubulară renală (Furasemid, Probencid, Cimetidină, Metotrexat).
- Potențează efectele anticoagulantului oral Warfarinum sau ale derivaților săi. Atunci când aceste produse medicamentoase se administrează concomitent, trebuie monitorizate cu atenție timpul de protrombină sau alte teste de coagulare.
- În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, au fost raportate concentrații plasmatiche crescute de ciclosporină (nu a fost studiat potențialul de interacțiune între ofloxacină și ciclosporină).
- Inhibă activitatea enzimelor citocromului P450, ce determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică pentru Ciclosporină, Teofilină/metilxantină, Warfarinum, la administrarea concomitentă cu Chinolonele.

Anexa 7. Grupele de medicamente utilizate în tratamentul TB

Grupul	Medicamente (abreviere)
Medicamente pentru tratamentul tuberculozei sensibile (linia I)	
Grupul 1: Medicamente de linia a I-a cu administrare per os	Isoniazida (H) Rifampicina (R) Pirazinamida (Z) Etambutol (E)
Medicamente pentru tratamentul tuberculozei RR și MDR/XDR	
Grupul A: Fluorochinolone	Levofloxacină (Lfx) Moxifloxacină (Mfx)
Grupul B: Medicamente injectabile	Kanamycinum* (Km) Amikacina (Am) Capreomicina (Cm)
Grupul C: Alte medicamente de bază (linia II)	Etionamida (Eto)/Protionamida* (Pto) Cicloserina (Cs)/Terizidona* (Trd) Linezolidă (Lzd) Clofazimină* (Cfz)
Grupul D: Medicamente cu date limitate privitor la eficacitatea/durata de administrare	D1 Pirazinamida (Z) Etambutol (E) Isoniazida în doze mari (doză mare H) D2 Bedaquilină* (Bdq) Delamanida* (Dlm) D3 Acid Para-Aminosalicilic (PAS) Imipenem/Cilastatin (Ipm/Cln) Merpenem

ANEXA. Radiografia organelor cutiei toracice (Rg OCT) în triajul pacienților cu TB pulmonar.



Anexa 8. Dozele medicamentelor antituberculoase perorale pentru adulți ajustate la masa corporală

Medicamentul	Doza zilnică	30 – 35 kg	36 – 45 kg	46 – 55 kg	56 – 70 kg	> 70 kg
Izoniazida	4 – 6 mg/kg, o dată pe zi	150 mg	200 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Rifampicina	8 – 12 mg/kg, o dată pe zi	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg
Pirazinamida	20 – 30 mg/kg, o dată pe zi	800 mg	1000 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg
Etambutol	15 – 25 mg/kg, o dată pe zi	600 mg	800 mg	1000 mg	1200 mg	1200 mg
Levofloxacin	750 -1000 mg, o dată pe zi	750 mg	750 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Moxifloxacina	400 mg, o dată pe zi	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Etionamida	500 – 750 mg/zi, de 2 ori pe zi	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Protionamida*	500 – 750 mg/zi, de 2 ori pe zi	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Cicloserina	500 – 750 mg/zi, de 2 ori pe zi	500 mg	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg
PAS	8 g/zi, de 2 ori pe zi	8 g	8 g	8 g	8 g	8 -12 g
Bedaquilină*	400 mg, o dată pe zi – 2 săptămâni, apoi 200 mg, de 3 ori pe săptămână					
Delamanida*	100 mg, de două ori pe zi, indiferent de masa corporală, pentru o perioadă de 6 luni					
Clofazimină*	200 – 300 mg (primele 2 luni) apoi 100 mg					
Linezolid*	600 mg, o dată pe zi	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg
Amoxicilin/clavulanic acid 7/1	80 mg/kg/zi, de 2 ori pe zi	2600 mg	2600 mg	2600 mg	2600 mg	2600 mg
Amoxicilin/clavulanic acid 8/1	80 mg/kg/zi, de 2 ori pe zi	3000 mg	3000 mg	3000 mg	3000 mg	3000 mg
Doze mari de H	16 – 20 mg/kg, o dată pe zi	600 – 1000 mg	1000 – 1500 mg	1500 mg	1500 mg	1500 mg
Imipenem/cilastatin	1000 imipenem/1000 mg cilastatin de 2 ori pe zi					
Meropenem	1000 mg de 3 ori pe zi (doza alternativă – 2000 mg de 2 ori pe zi)					

Anexa 9. Dozele medicamentelor antituberculoase injectabile pentru adulți ajustate la masa corporală

Medicamentul	Doza zilnică	30 – 33 kg	34 – 40 kg	41 – 45 kg	46 – 50 kg	51 – 70 kg	> 70 kg
Streptomycinum*	12 – 18 mg/zi, o dată pe zi	500 mg	600 mg	700 mg	800 mg	900 mg	1000 mg
Kanamycinum*	15 – 20 mg/kg, o dată pe zi	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacina	15 – 20 mg/kg, o dată pe zi	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Capreomicina	15 – 20 mg/kg, o dată pe zi	500 mg	600 mg	750 mg	800 mg	1000 mg	1000 mg

Anexa 10. Caracteristicile preparatului Bedaquilină* (Bdq)

<i>Clasa medicamentelor: Diarylquinoline</i>	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	<p>Bactericidă. Inhibă sinteza ATP; metodă nouă de acțiune; Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală a bedaquilinei* și a metabolitului activ N-monodesmetil (M2) este de aproximativ 5,5 luni. CYP3A4 este principala izoenzimă CYP implicată în metabolizarea bedaquilinei*. Metabolismul duce la formarea metabolitului N-monodesmetil (M2). M2 se consideră că nu are o contribuție semnificativă la eficacitatea clinică, având în vedere expunerea sa medie mai redusă (23-31%) la om și activitatea antimicobacteriană mai redusă (de 4-6 ori mai mică) comparativ cu compusul de bază.</p> <p>Concentrațiile M2 pare să coreleze cu prelungirea intervalului QT. O mare parte din doza administrată este eliminată în materiile fecale. Clearance-ul renal al medicamentului nemodificat este nesemnificativ.</p>
Doza	<p>Doza recomandată pentru adulți este:</p> <p>Săptămânile 1-2: 400 mg, o dată pe zi, cu alimente.</p> <p>Săptămânile 3-24: 200 mg, de trei ori pe săptămână (cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze), cu alimente.</p> <p>Durata totală a tratamentului este de 24 de săptămâni.</p> <p>Copii: Dozele încă nu sunt stabilite.</p> <p>Pacienților trebuie să li se recomande să ia medicamentul exact așa cum le este prescris și să finalizeze întreaga durată a tratamentului.</p> <p>Dacă se omite o doză în timpul primelor două săptămâni de tratament, pacienții nu trebuie să compenseze doza omisă, ci trebuie să continue cu schema de tratament obișnuită.</p> <p>Dacă se omite o doză începând cu săptămâna a treia, pacienții</p>

	trebuie să ia doza de 200 mg omisă cât mai curând posibil și apoi să revină la schema de tratament cu trei administrări pe săptămână.
Forma farmaceutică	Comprimate 100 mg
Depozitarea	A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C).
Absorbția orală	Medicamentul trebuie administrat pe cale orală, împreună cu alimente, deoarece administrarea cu alimente crește biodisponibilitatea orală de aproximativ 2 ori. Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu apă.
Penetrarea în LCR	Nu sunt disponibile date privind penetrarea în SNC.
Situații speciale	<p>Utilizarea în timpul sarcinii / alăptării: nu este recomandat în timpul sarcinii sau alăptării din cauza datelor limitate. Studiile de reproducere efectuate la șobolani și iepuri, nu au evidențiat nici un efect dăunător asupra fătului.</p> <p>Utilizarea în boala renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, până la moderată (nu sunt stabilite dozele în insuficiența renală severă, utilizați cu prudență).</p> <p>Utilizarea în boala hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, până la moderată. Dozarea și toxicitatea nu sunt bine stabilite în insuficiența hepatică severă, utilizați cu precauție și numai în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.</p>
Reacții adverse	<p>Frecvente: tulburări gastrointestinale (greață, vomă, dureri abdominale, pierderea apetitului), dureri articulare (artralgii), dureri de cap. (Notă: hemoptizii și dureri toracice au fost, de asemenea, raportate mai frecvent în grupul care a primit Bedaquilina*, decât în grupul cu tratament placebo).</p> <p>Mai puțin frecvente: prelungirea intervalului QT, hiperuricemie, fosfolipidoza (acumularea de fosfolipide în tesuturile organismului), aminotransferazele crescute. Posibil un risc crescut de pancreatită.</p> <p>ATENȚIONĂRI: un dezechilibru semnificativ între decese a fost observat în Trialul C208 Etapa 2, cu un număr mai mare de decese în grupul de tratament cu Bedaquilina* (10 vs 2 din grupul de tratament cu placebo; RR = 5,1; p = 0,017). Nicio moarte subită nu a fost raportată în studiu. Dezechilibrul observat în ceea ce privește decesele din cele două grupuri de tratament nu a fost explicat.</p>
Contraindicații	<p>Nu utilizați și întrerupeți Bedaquilina*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aritmie ventriculară clinic semnificativă; • un interval QTcF de > 500 ms (confirmat prin ECG repetate); • boală hepatică severă. <p>Utilizarea cu precauție în următoarele situații (cu monitorizarea</p>

	<p>ECG mai frecventă și evaluare a riscului versus beneficii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT ; • antecedente de „torsada vârfurilor”; • Antecedente personale sau heredocolaterale de prelungire congenitală a intervalului QT; • antecedente sau prezența hipotiroidismului; • antecedente sau prezența bradiaritimei; • antecedente de insuficiență cardiacă necompensată; • nivelul de calciu ser, magneziu sau potasiu sub limitele inferioare ale normei.
<p>Interacțiuni medicamentoase</p>	<p>Bedaquilina* este metabolizată de către CYP3A4. Rifampicina (un inductor al CYP3A4) reduce Bedaquilina* din sânge în jumătate. Efavirenz, bazat pe un studiu cu o doză unică pare a reduce cantitatea Bedaquilinei* prin inducerea CYP3A4. Inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu, medicamentele Azole anti-fungice, unele macrolide, inhibitorii de protează, și multe altele) pot ridica nivelul de Bedaquilina*, dar pot fi luate în considerare pentru utilizare în cazul în care beneficiile depășesc riscurile.</p> <p>Se va evita utilizarea cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT, ca suplimentar prelungirea intervalului QT poate să apară (de exemplu: Clofazimină*, Fluorochinolonele, Delamanida*, medicamentele Azole anti-fungice și multe altele); orice eveniment sincopal (leșin) ar trebui să determine o evaluare medicală imediată și o ECG.</p>
<p>Monitorizarea</p>	<p>O ECG trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și cel puțin la 2, 12 și 24 de săptămâni după începerea tratamentului. Mai frecvent, dacă sunt prezente afecțiuni cardiace, hipotiroidismul sau dezechilibre electrolitice. Testele funcției hepatice trebuie efectuate lunar.</p>
<p>Instruirea pacientului</p>	<p>Pacientul trebuie informat că Bedaquilina* este un medicament antituberculos nou și ar putea exista riscuri și efecte secundare necunoscute. La administrarea bedaquilinei* pot apărea următoarele reacții adverse grave : moartea, tulburări ale ritmului cardiac și/sau hepatita. Acest medicament trebuie luat cu alimente. Evitați alcoolul. Pacientul trebuie informat că într-un studiu clinic, mai multe decese au fost observate la persoanele care au fost tratate cu Bedaquilina*, comparativ cu persoanele care nu au primit.</p> <p>Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat, dacă apar oricare dintre următoarele situații : :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dureri abdominale; • icterul cutanat și cel al ochilor; • palpitații; • dureri toracice;

	<ul style="list-style-type: none"> • leșin și evenimente aproape de leșin.
--	---

Anexa 11. Caracteristicile preparatului Linezolid* (Lzd)

<i>Clasa medicamentelor: Oxazolidinonele</i>	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	Are in vitro activitate bactericidă - creșterea experienței clinice; Inhibă sinteza proteinelor.
Doza	Adulți: 600 mg, o dată pe zi. (Reducerea până la 400-300 mg / zi, dacă reacțiile adverse grave se dezvoltă). Copii: 10 mg/kg de trei ori pe zi, la copii până la 11 ani și 10 mg/kg (doza maximă de 600 mg) de două ori pe zi, la copii mai mari. 10 mg/kg/ doză la fiecare 12 ore. Piridoxină: Toți pacienții trebuie să primească Piridoxină în timpul tratamentului cu Linezolid*.
Forma farmaceutică	Comprimate filmate: 400 și 600 mg; Soluție intravenoasă: 2 mg/ml: 100, 200 sau 300 mg, în pungi. Dozele intravenoase sunt administrate timp de 30-120 de minute. Pulbere orală pentru suspensie: 100 mg/5 ml, flacon - 240 ml.
Depozitarea	A păstra comprimatele la temperatura camerei (15-25°C). Suspensia orală reconstituită poate fi păstrată la temperatura camerei timp de 21 de zile. Preparatul parenteral trebuie să fie păstrat la temperatura camerei (protejat de lumină și nu congelat).
Absorbția orală	Absorbția orală aproape completă.
Penetrarea în LCR	Concentrațiile în LCR sunt aproximativ 1/3 din cele serice în studii pe animale și Linezolid* a fost utilizat în tratamentul meningitei la om.
Situații speciale	Utilizarea în timpul sarcinii alăptării: Nu se recomandă în timpul sarcinii sau alăptării din cauza datelor limitate. Utilizarea în boala renală: Nu se recomandă ajustarea dozei, dar metaboliți pot să acumuleze. Utilizarea în boala hepatică: Rar se asociază cu creșterea transaminazelor.
Reacții adverse	Mielosupresia (scăderea nivelului de trombocite, scăderea nivelului de leucocite și/sau anemia). Diareea și greața. Optice și neuropatia periferică pot fi ireversibile și administrarea Linezolidei* trebuie oprită, în cazul în care acestea se dezvoltă, cântărește riscul de orbire permanentă sau neuropatie permanentă. Acidoză lactică - pacienții care prezintă greață sau vărsături recurente, acidoza inexplicabilă sau un nivel scăzut de bicarbonat în timpul tratamentului cu Linezolid*, trebuie să beneficieze de o evaluare medicală imediată, inclusiv, evaluarea acidului lactic în sânge.

Contraindicații	Hipersensibilitate la oxazolidinonele. Simptomele de neuropatie (dureri, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune în extremități).
Interacțiuni medicamentoase	Se va evita utilizarea la pacienții tratați cu medicamente serotonergice, cum ar fi: inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (de exemplu: Fluoxetina, Paroxetina), Litiu, Antidepresive triciclice etc., deoarece poate provoca reacții grave la nivelul SNC, cum ar fi sindromul serotonergic.
Monitorizarea	Monitorizarea neuropatiei periferice și nevritei optice (testele acuității vizuale la fiecare două luni sau, în cazul în care se dezvoltă simptomele, examenul clinic al neuropatiei periferice se va efectua lunar sau dacă se dezvoltă simptomele). Monitorizarea analizei complete a sângelui săptămânal în perioada inițială, apoi lunar, iar apoi după necesități pe baza simptomelor. Există puțină experiență clinică, privind utilizarea prelungită.
Instruirea pacientului	Acest medicament poate fi luat cu /sau fără alimente. <ul style="list-style-type: none"> • Luați cu alimente, în cazul în care irită stomacul. Evitați alimentele și băuturile care conțin tiramină: brânzeturi vechi, carne uscată, varză acră, sos de soia, bere și vinuri roșii. • Asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe dacă luați medicamente pentru răceala, congestie sau depresie. <p>Pacienții trebuie instruiți să informeze lucrătorii medicali imediat dacă apar oricare dintre următoarele situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dureri, senzație de amorțeală, furnicături sau slăbiciune în extremități; - scaun negru (gudron) sau diaree severă; - sângerare sau vânătăi neobișnuite; - oboseală sau slăbiciune neobișnuită; - dureri de cap, greață sau vomă.

Anexa 12. Caracteristicile preparatului Delamanida* (Dlm)

Clasa medicamentelor: Nitroimidazole	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune și metabolismul	Modul de acțiune farmacologică a Delamanidei* implică inhibarea sintezei componentelor peretelui celular a micobacteriilor, acizilor metoxi-micolici și keto-micolici. Metabolitul intermediar reactiv, format din Delamanida* și derivatul Desnitro-imidazooxazole, se consideră, că joacă un rol vital în inhibarea producerii acidului micolic. Delamanida* se metabolizează de enzimele citocromului P450, cum ar fi CYP3A4 și formarea principalului său metabolit este reglementată de albumina plasmatică. Metaboliții identificați ai Delamanidei* nu prezintă activitate antimicobacteriană. Profilul complet metabolic al Delamanidei* la om nu a fost încă pe deplin elucidat.
Indicații	Recomandarea actuală pentru utilizarea Delamanidei* este valabilă

	<p>pentru adulți (≥ 18 ani) cu boala TB MDR pulmonară, inclusiv persoanele care trăiesc cu HIV.</p> <p>De asemenea, această recomandare se referă la pacienții cu rezistență suplimentară sau intoleranță la fluorochinolone sau medicamentele injectabile de linia a doua, cu leziuni extinse, stadiile avansate ale bolii și altele considerate cu risc inițial mai mare pentru rezultatele slabe, precum și la pacienții cu TB XDR.</p> <p>Utilizarea medicamentului la pacienții cu TB MDR extrapulmonară poate fi luată în considerare, extrapolând datele la pacienții cu TB pulmonară.</p>
Doza	<p>Doza recomandată de Delamanida* la adulți este 100 mg, de două ori pe zi, indiferent de greutatea corporală, pentru o perioadă de 6 luni. Biodisponibilitatea a fost mai mare atunci când a fost administrat după o masă standard, Delamanida* trebuie să fie, de preferință, administrat după o masă.</p> <p>Se recomandă precauție deosebită, atunci când Delamanida* este utilizată de persoane de 65 ani și mai în vârstă sau la cei cu diabet zaharat, insuficiență renală sau hepatică severă, sau cei care folosesc alcool sau droguri, având în vedere că datele privind eficacitatea și siguranța, în astfel de condiții, sunt extrem de limitate sau nu sunt disponibile.</p>
Forma farmaceutică	Comprimate, 50 mg.
Depozitarea	A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejate de umiditate.
Absorbția orală	Biodisponibilitatea a fost mai mare atunci când a fost administrat după o masă standardă, Delamanida* trebuie să fie, de preferință, administrată după o masă.
Penetrarea în LCR	Nu sunt disponibile date privind penetrarea în SNC.
Situații speciale	<p>Utilizarea în timpul sarcinii/alăptării: nu este recomandată în prezent din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea adecvată în aceste grupuri.</p> <p>Utilizarea medicamentului la copii nu este recomandată, în prezent, din cauza lipsei dovezilor privind siguranța, eficacitatea și dozarea adecvată în aceste grupuri.</p> <p>Se recomandă precauție la pacienții cu afecțiuni preexistente de sănătate, care pot fi exacerbate sau agravate de Delamanida*. În prezent, nu există date privind eficacitatea și siguranța Delamanidei* la pacienții cu afecțiuni comorbide, cum ar fi diabetul zaharat, disfuncții hepatice și/sau renale, boli maligne, consumul de alcool și droguri, în aceste condiții se recomandă screeningul atent înainte de inițierea tratamentului.</p>
Reacții adverse	<p>Cel mai grav efect secundar al Delamanidei* este prelungirea intervalului QT, o tulburare în activitatea electrică a inimii, care poate duce la tulburări grave ale ritmului cardiac, cum ar fi tahicardia ventriculară, și, uneori, la moarte subită.</p> <p>Un factor major care contribuie la prelungirea intervalului QT este hipoalbuminemia (în special sub 2,8 g/dl).</p> <p>Alte reacții adverse importante sunt: anxietatea, parestezii și tremur,</p>

	<p>niveluri scăzute ale potasiului în sânge.</p> <p>Reacțiile adverse cel mai frecvent observate la pacienții tratați cu Delamanidă (rata > 10%) au fost: greața (38,3%), vărsături (33%), și amețeli (30,2%).</p> <p>Reacțiile de hipersensibilitate la Delamanida* nu au fost încă descrise, dar, totuși, este necesară vigilența.</p>
Contraindicații	Pacienții cu intervalul QT prelungit (QTcF >500ms).
Interacțiuni medicamentoase	<p>La introducerea Delamanidei* într-un regim, există, de asemenea, posibilitatea unei interacțiuni cu alte medicamente administrate concomitent, cu aditiv sau efecte adverse sinergice. Alte medicamente de linia a doua, care ar putea fi administrate cu Delamanida*, în special Fluorochinolonele și Clofazimina*, pot crește riscul potențial de cardiotoxicitate. Deși există date care arată prelungirea intervalului QT, când Delamanidul este administrat simultan cu Levofloxacina, nu există date disponibile, privind utilizarea concomitentă cu Moxifloxacina și/sau Clofazimina*.</p> <p>De asemenea, unele medicamente antiretrovirale pot provoca prelungirea modestă a intervalului QT, în special, regimurile care conțin Ritonavir. Prin urmare, monitorizarea pacienților privind aritmiile cardiace sau prelungirea intervalului QT (de exemplu, folosind ECG), precum și pentru dezechilibrele electrolitice (în special, potasiul ser), care pot predispute la cardiotoxicitate este imperativă.</p> <p>Studiile privind interacțiunea medicamentoasă a Delamanidei* cu Tenofovir, Efavirenz și Lopinavir/Ritonavir, respectiv, realizate în rândul persoanelor sănătoase care nu au avut HIV sau TB, au sugerat că nu sunt necesare ajustările dozei, când Delamanida* a fost administrată cu oricare dintre acești agenți anti-retrovirali. Cu toate acestea, până în prezent, nu există date publicate privind utilizarea Delamanidei* la pacienții infectați cu HIV și TB MDR, care primesc TARV. Prin urmare, persoanele care trăiesc cu HIV și care vor fi tratate cu Delamanidă*, ca parte a tratamentului TB MDR trebuie să aibă regimuri TARV, proiectate în strânsă consultare cu medicii specialiști în TARV.</p> <p>Nu există date disponibile privind utilizarea simultană a Bedaquilinei* și Delamanidei* (ambele pot prelungi intervalul QT). Fără aceste date, nici o recomandare privind utilizarea simultană a Delamanidei* și Bedaquilinei* nu poate fi făcută.</p>
Monitorizarea	<p>Este imperativ să se folosească ECG pentru monitorizarea regulată a intervalului QT în timpul utilizării Delamanidei*. Monitorizarea intervalului QT trebuie să fie, de preferință, făcută cu folosirea utilajelor ECG, care raportează direct intervalul QTc. O valoare mai mare de 440 ms este considerată prelungită. O valoare mai mare de 480 de ms (sau o creștere mai mare de 60 ms, față de valoarea inițială) trebuie să declanșeze testarea electrolitilor și monitorizarea mai frecventă ECG. Un interval QTc mai mare de 500 ms este considerat periculos și trebuie să ducă la stoparea administrării medicamentului responsabil de prelungirea intervalului QT. Delamanida* trebuie administrată sub monitorizare strictă a intervalelor QT, mai ales dacă se administrează în asocieră cu alte medicamente care prelungesc QT.</p>

	<p>Se recomandă farmacovigilență activă.</p> <p>Se recomandă monitorizarea periodică a nivelului potasiului seric în timpul tratamentului cu Delamanida*.</p>
Instruirea pacientului	<p>Personalul medical trebuie să urmeze un proces echitabil, privind consimțământul informat prin garantarea faptului că pacientul: 1) este conștient de caracterul de noutății al Delamanidei*; 2) apreciază motivul pentru care medicamentul este propus de a fi inclus în regimul lor de tratament; și 3) recunoaște beneficiile posibile și ricurile potențiale, inclusiv incertitudinile rezultatelor. Acest proces de consimțământ informat este valabil pentru toate situațiile în care Delamanida* este utilizată, inclusiv, în cadrul programelor de uz compasional. Consimțământul informat se face în scris.</p> <p>Pacientul trebuie încurajat să raporteze lucrătorului medical despre orice evenimente adverse care apar în timpul administrării medicamentului. Astfel de evenimente trebuie să declanșeze, de asemenea, un răspuns rapid pentru a gestiona aceste efecte imprevizibile la pacient.</p>
<p>NOTĂ: Această recomandare interimară (The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2014), privind utilizarea Delamanidei* este valabilă pentru o perioadă de maximum doi ani și va fi actualizată, când vor fi disponibile datele suplimentare. Se remarcă faptul că un curs de desfășurare este studiul în faza a III-a, finalizarea oportună, analiza și fiabilitatea rezultatelor va fi esențială pentru viitoarea revizuire a acestui ghid interimar.</p>	

Anexa 13. Caracteristicile preparatului Imipenem (Imp)/Cilastatin (Cln)

Clasa medicamentelor: alte antibiotice beta-lactamice – Carbapeneme	
Activitatea împotriva TB, mecanismul de acțiune, și metabolismul	<p>Activitatea in vitro - experiența clinică foarte limitată. Având în vedere că Imipenemul este degradat rapid de dipeptidazele renale, este utilizat în combinație cu inhibitorul dipeptidazelor -Cilastatin. (Meropenem un medicament similar cu Imipenem este stabil la dipeptidazele renale și nu necesită Cilastatin). Cilastatinul este parțial metabolizat pe cale renală.</p>
Doza	<p>Adulți: 1000 mg IV, la fiecare 12 ore. (Doza de administrare se calculează pe componentul Imipenem). În tratamentul tuberculozei se administrează în comun cu Amoxicilină/Clavulanat 125 mg, la fiecare 8-12 ore.</p> <p>Copii: se recomandă Meropenem.</p>
Mod de administrare	<p>Imipenem/Cilastatin este administrat intravenos, timp de 20-30 minute pentru o doză ≤ 500 mg/500 mg sau timp de 40-60 minute, pentru o doză >500 mg/500 mg</p> <p>Nu este absorbtie orală.</p>
Forma farmaceutică	<p>Pulbere pentru soluție perfuzabilă, raportul de Imipenem și Cilastatin 1:1. Flacoanele disponibile 250 mg, 500 mg, 750 mg sau 1 gram și acestea conțin cantități egale din ambele medicamente (de exemplu, un "flacon de 500 mg" conține 500 mg de Imipenem și 500 mg de Cilastatin).</p>
Depozitarea	<p>Se pastrează la temperatura camerei (15-25°C);</p>

	<p>Produsul dizolvat se va păstra nu mai mult de 4 ore , la temperatura camerei sau nu mai mult de 24 de ore în frigider.</p>
Penetrarea în LCR	<p>Penetreză bariera hematoencefalică, dar copiii cu meningită tratați cu Imipenem au avut rate ridicate de convulsii (se va da preferință Meropenemului , în cazurile de meningită și pentru copii).</p>
Situații speciale	<p>Utilizarea în timpul sarcinii / alăptării: nu există date suficiente referitoare la utilizarea Imipenem/Cilastatin la femeile gravide. Nu este cunoscută siguranța în timpul alăptării.</p> <p>Utilizarea în boala renală: Ajustarea dozei în funcție de severitatea insuficienței renale: pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min - doza de 750 mg la fiecare 8 ore; pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min - doza de 500 mg, la fiecare 12 ore.</p> <p>Pacienților cu un clearance al creatininei ≤ 5 ml/min nu trebuie să li se administreze Imipenem/Cilastatin, cu excepția cazului, în care Hemodializa este începută în decurs de 48 de ore. Atât Imipenemul, cât și Cilastatina sunt eliminate din circulație prin Hemodializă. Pacientului trebuie să i se administreze Imipenem/Cilastatin imediat după ședința de hemodializă și la intervale de 12 ore de la sfârșitul ședinței de Hemodializă. Pacienții care efectuează ședințe de Hemodializă, în special cei cu antecedente de afecțiuni ale sistemului nervos central (SNC), trebuie monitorizați cu atenție; pentru pacienții care efectuează ședințe de Hemodializă se recomandă utilizarea Imipenem/Cilastatin numai în cazul în care beneficiul terapeutic depășește riscul potențial de apariție a convulsiilor.</p> <p>Utilizarea în boala hepatică: majorarea testelor funcționale hepatice au fost observate la 6% din pacienți, dar nu a fost documentată afectarea hepatică definită. Nu se recomandă modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.</p>
Reacții adverse	<p>Frecvente: Diaree, greață sau vărsături. Mai puțin frecvente: Convulsii, palpitații, colită pseudomembranoasă.</p>
Contraindicații	<p>Intoleranță cunoscută la carbapeneme; în meningită (se va utiliza Meropenem).</p>
Interacțiuni medicamentoase	<p>Ganciclovir poate duce la un risc crescut de convulsii atunci când este administrat împreună cu Imipenem/Cilastatin.</p> <p>S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecid determină dublarea timpului de înjumătățire plasmatică a Cilastatin, dar fără efecte asupra prezenței sale în urină.</p> <p>S-a evidențiat că administrarea concomitentă de Probenecid determină numai creșterea minimă a concentrației plasmatice și a timpului de înjumătățire plasmatică pentru Imipenem, cu scăderea prezenței în urină a Imipenemului activ la aproximativ 60% din doza administrată.</p> <p>După administrarea concomitentă cu Carbapeneme, s-a observat o scădere a concentrației plasmatice de Acid valproic. Cea mai redusă concentrație a acidului valproic poate conduce la un control inadecvat al crizelor convulsive. Dacă Imipenem și acidul valproic sunt administrate concomitent, concentrațiile plasmatice de Acid valproic</p>

	trebuie monitorizate atent.
Monitorizarea	Monitorizarea simptomatică.
Instruirea pacientului	<p>Preîntâmpinați medicul dumneavoastră dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sunteți alergic (hipersensibil) la oricare alte antibiotice, cum sunt penicilinele, cefalosporinele sau carbapenemele; - luați Ganciclovir, care este utilizat pentru tratamentul anumitor infecții virale; - luați Acid valproic sau Valproat de sodiu (utilizate pentru a trata epilepsia, tulburarea bipolară, migrena sau schizofrenia) sau oricare alte medicamente utilizate pentru subțierea sângelui, cum este <i>Warfarinum</i>. <p>Informați imediat medicul dacă apar situații ca:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bătăi rapide sau neregulate ale inimii; - convulsii; - diaree severă (apoasă sau cu sânge); - erupție cutanată, urticarie sau mâncărime; - edematierea feței, gâtului sau a buzelor; - respirație șuierătoare sau alte probleme de respirație.

Anexa 14. Managementul farmaco-terapeutic al reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR

Reacția adversă	Medicamente recomandate pentru corijare
Sindrom dispeptic	Dieta, medicamente antisecretorii, prokinetice
Candidoza	Antimicotice
Diaree	Loperamid
Sindrom depresiv	Inhibitori selectivi ai serotoninei, antidepressante triciclice
Excitație psihomotorie	Tranchilizante
Psihoză	Neuroleptice, tranchilizante
Polineuropatie periferică	Piridoxina (vitamina B ₆)
Simptome vestibulare	Antagoniști ai receptorilor dopaminergici, antihistaminice sistemice
Mialgii, artralгии, cefalee	Analgezice, AINS
Reacții alergice	Antihistaminice, glucocorticosteroizi locali, sistemici
Sindrom bronhospastic	Beta-agoniști inhalatorii, corticosteroizi inhalatorii sistemici
Hipotirioidism	Levotiroxină
Pierderi electrolitice	Substituirea K ⁺ , Mg ⁺⁺ , Na

Anexa 15. Corecția tratamentului antituberculos la pacienții cu insuficiență renală

<i>Medicament</i>	<i>Dozele recomandate și frecvența administrării la pacienții cu clearance-ul <30 ml/min sau la cei aflați la hemodializă</i>
Isoniazida	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Rifampicina	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Pirazinamide	Doza de 25-35mg/kg, de trei ori pe săptămână.
Etambutol	Doza de 15-25mg/kg, de trei ori pe săptămână.
Rifabutin	Dozele uzuale pot fi administrate, dacă este posibil de monitorizat concentrația pentru a evita toxicitatea.
Rifapentine	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Streptomycinum*	Doza de 15-25mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
Capreomicina	Doza de 15-25mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
Kanamycinum*	Doza de 15-25mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
Amicacina	Doza de 15-25mg/kg, de două sau trei ori pe săptămână.
Ofloxacina	Doza de 600-800mg, de trei ori pe săptămână.
Levofloxacina	Doza de 750-1000mg, de trei ori pe săptămână.
Moxifloxacina	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Gatifloxacina*	Doza de 400mg, de trei ori pe săptămână.
Cicloserina	250 mg zilnic sau 500mg, de trei ori pe săptămână.
Terizidona*	Recomandări nu sunt elaborate.
Prothionamida*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Ethionamide	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Acid aminosalicylic para-	Doza de 4 g, doza maximă de două ori pe zi.
Bedaquilina*	Nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (dozajul nu a fost stabilit în insuficiență).
Linezolid*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Clofazimină*	Nu necesită ajustarea dozei și frecvenței de administrare.
Amoxicilin /Clavulanate	Pentru clearance-ul creatininei de 10-30 ml/min, doza de 1000 mg două ori pe zi; pentru clearance-ul creatininei <10 ml/min, doza de 1000 mg, odată pe zi.
Imipenem/Cilastin	Pentru clearance-ul creatininei de 20-40 ml/min, doza de 500 mg la fiecare 8 ore; pentru clearance-ul creatininei <20 ml/min, doza de 500 mg, la fiecare 12 ore.
Isoniazid în doze mari	Recomandări nu sunt elaborate.

Anexa 16. Managementul reacțiilor adverse ale preparatelor utilizate în tratamentul TB DR.

<i>Reacția adversă</i>	<i>Medicamentul responsabil</i>	<i>Măsuri de management</i>	<i>Comentarii</i>
<i>Convulsii</i>	Cs, H, FQ, Imp/cln	<p>Anulați preparatul cauzal până la controlul convulsiilor.</p> <p>Asocierea anticonvulsivantelor, Piridoxinei în doza zilnică maxim admisibilă (200 mg/zi).</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorata sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația neurologului.</p>	<p>Tratamentul anticonvulsivant va fi continuat până la încheierea tratamentului antituberculos sau anularea preparatului cauzal.</p> <p>Prezența convulsiilor în anamneză nu prezintă contraindicație pentru asocierea preparatului cauzal în schema de tratament.</p> <p>Pacienții cu convulsii în anamneză prezintă risc sporit de reapariție a acestora pe parcursul tratamentului antituberculos.</p>
<i>Polineuropatie periferică</i>	Cs, Lzd, H, S, Km, Am, Cm, FQ, Eto/Pro, E	<p>Indicați Piridoxina în doza zilnică maxim admisibilă (200 mg/zi).</p> <p>Asocierea vasodilatatoare periferice, AINS, analgezicelor.</p> <p>Antidepresante triciclice (evitarea în asociere cu DIm).</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorata sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația neurologului.</p>	<p>Unele comorbidități (diabetul zaharat, HIV, alcoolismul) pot determina instalarea a neuropatiei periferice, dar acestea nu prezintă contraindicație pentru indicarea preparatelor antiTB corespunzătoare.</p> <p>Polineuropatia poate fi ireversibilă, dar sunt și cazuri cind aceasta nu cedeaza după anularea preparatelor antituberculoase.</p>
<i>Dereglări auditive, vestibulare</i>	S, Km, Am, Cm, Clr	<p>Se va aprecia gradul hipoacuziei în comparație cu datele anterioare.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorata sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația ORL.</p>	<p>Este necesara efectuarea audiogramei înainte de inițierea tratamentului antiTB MDR .</p> <p>Pierderea auzului poate fi ireversibilă.</p>

<i>Manifestări psihotice</i>	Cs, H, FQ, Eto	<p>Anularea preparatului pentru o perioadă scurtă (1-4 săptămâni).</p> <p>Tratamentul antipsihotic.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația psihiatrului.</p>	<p>Unii bolnavi vor necesita psihoterapie pe toată durata tratamentului antiTB MDR.</p> <p>Prezența în anamneză a afecțiunilor psihice nu reprezintă o contraindicație pentru asocierea preparatelor nominalizate, dar indică o probabilitate crescută de apariție a manifestărilor psihotice pe fondal de tratament antituberculos.</p> <p>Simptomele psihotice, de obicei, sunt reversibile.</p>
<i>Sindrom depresiv</i>	Cs, FQ, H, Eto/Pro	<p>Consiliere individuală sau de grup.</p> <p>Tratament cu antidepresante.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația psihiatrului.</p>	<p>Nu trebuie subestimate rolul condițiilor socioeconomice, ele fiind un factor important în dezvoltarea depresiei.</p> <p>Simptomele depresiei pot fi periodice și se pot micșora odată cu tratamentul eficient.</p> <p>Prezența în anamneză a perioadelor de depresie nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea preparatelor nominalizate, dar indică o posibilitate crescută de apariție a depresiei pe parcursul tratamentului antituberculos.</p>
<i>Hipotiriodism</i>	Eto/Pro, Ps	<p>Monitorizarea TSH o dată la 2 luni.</p> <p>La necesitate se va asocia Levotiroxina.</p> <p>Consultația endocrinologului.</p>	<p>Restabilire completă după anularea Ps și Eto.</p> <p>Asocierea Ps și Eto mai frecvent provoacă hipotiriodism decât la administrarea separată a acestora.</p>
<i>Greața și voma</i>	Eto/Pro,Ps, Bdq, H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Lzd, Imp/cIn	<p>Aprecierea gradului de deshidratare, nivelul electrolitilor în sange, probelor ficatului, urea, creatinina serica</p> <p>La necesitate se va efectua rehidratarea si corecția electrolitică.</p> <p>Indicarea antiemeticeilor.</p> <p>Evaluarea raportului risc-</p>	<p>Greața și voma sunt frecvente în primele săptămâni de tratament, dar se micșorează pe parcurs sau se supun tratamentului simptomatic.</p>

		beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuala, micșorata sau anularea lui din schema de tratament.	
<i>Gastrită și dureri abdominale</i>	Ps, Eto/Pro, Cfz, FQ, H, E, Z	<p>Respectarea regimului dietetic.</p> <p>Asocierea H2- blocante, inhibitori ai pompei protonice, antacide, spasmolitice.</p> <p>Anularea pentru o perioadă scurtă 1-7 zile a preparatelor antiTB respective.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuala, micșorata sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Formele grave de gastrită pot fi însoțite de hematemeză și/sau melenă(rar).</p> <p>Antacidele trebuie indicate la ore fixe pentru a evita dereglarea absorbției preparatelor antituberculoase (cu 2 ore până sau 3 ore după administrarea preparatelor antituberculoase).</p> <p>Dereglările date sunt reversibile.</p>
<i>Hepatita</i>	Z, H, R, Eto/Pro, Ps, E, FQ	<p>Stoparea tratamentului antituberculos până la dispariția manifestărilor hepatitei.</p> <p>Excluderea altor cauze a hepatitei.</p> <p>Identificați preparatul cu hepatotoxicitate maximă.</p> <p>Reînceperea administrării medicamentelor de la cele cu hepatotoxicitate mai redusă, monitorizând testele funcției hepatice.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuala, micșorata sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Grupa de risc sporit pentru reacția adversa data sunt cei cu istoric de hepatita în anamneza, etilicii.</p> <p>Testarea serologica la hepatita virala A, B, C.</p> <p>Mai frecvent aceste dereglări sunt reversibile.</p>
<i>Nefrotoxicitate</i>	S, Km, Am, Cm	<p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuala, micșorata sau anularea lui din schema de tratament</p> <p>Monitorizarea nivelului creatininei, ureei serice, ratei de filtrare glomerulara.</p> <p>Consultația nefrologului.</p>	<p>Diabetul zaharat, afecțiuni renale în anamneză determină un risc crescut pentru dezvoltarea insuficienței renale.</p> <p>Insuficiența renală poate fi ireversibilă.</p>
<i>Dereglări electrolitice</i>	Cm, Km, Am, S	Verificați monitorizarea	Spitalizare în caz de

<p>(hipokaliemie și hipomagnezie-mie)</p>		<p>nivelul K⁺</p> <p>În caz de hipokaliemie verificarea nivelului Mg⁺⁺ și Ca⁺⁺</p> <p>Compensarea dereglărilor electrolitice.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>hipokaliemie severă</p> <p>Spironolactona (25mg pe zi) și amiloridul (5-10 mg pe zi) pot reduce pierderile de kaliu și magneziu</p>
<p>Neurita nervului optic</p>	<p>E, Eto/Pro, Lzd, Cfz, rifabutin, H, S</p>	<p>Anularea preparatului cauzal.</p> <p>Consultați oftalmologul.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>De obicei dereglările sunt reversibile, rar pot fi ireversibile.</p>
<p>Artralgii</p>	<p>Z, Bdq, FQ</p>	<p>Asocierea AINS, fizioprocedurilor locale.</p> <p>Testare probelor reumatice, nivelul acidului uric.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrării preparatului în doza uzuală, micșorată sau anularea lui din schema de tratament.</p>	<p>Frecvent artralgiile diminuează fără intervenții suplimentare.</p> <p>În timpul administrării pirazinamidei poate crește nivelul acidului uric.</p> <p>Alopurinolul nu corejează această deviere.</p>
<p>Reacții alergice</p>	<p>Toate medicamentele</p>	<p>În caz de prurit cutan fără erupții cutanate:</p> <ul style="list-style-type: none"> -tratament simptomatic cu antihistaminice și unguente hidratante, -monitorizare activă a bolnavului <p>În cazul erupțiilor cutanate alergice sau altor manifestări mai grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - se va stopa administrarea preparatelor antituberculoase; - tratament desensibilizant; - enteroserbenti. 	

		<p>La disparitia simptomelor alergice se va reincepe tratamentul anituberculos cu introducerea treptata a preparatelor (de la cel mai inofensiv), cu cresterea treptata a dozelor.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrarii preparatului în doza uzuala, micsorata sau anulara lui din schema de tratament.</p> <p>Consultația alergologului.</p>	
<i>Preungirea intervalului QTc</i>	Bdq, FQs, Clr, Cfz, Dlm	<p>Monitorizarea ECG.</p> <p>Monitorizarea electrolitilor serici.</p> <p>La pacientii cu IR se vor ajusta dozele preparatelor în dependenta de clirensul creatinei.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrarii preparatului în doza uzuala, micsorata sau anulara lui din schema de tratament.</p>	<p>Intervalul QTc este prelungit în hipercalcemie, hiperpotasemie și mai scurtat în hipocalcemie;</p> <p>Unele medicamente antiaritmice modifică durata intervalului QTc.</p>
<i>Efect mielosupresiv</i>	Lzd	<p>Stoparea medicamentului.</p> <p>Evaluarea raportului risc-beneficiu în vederea pastrarii preparatului în doza uzuala, micsorata (300mg) sau anulara lui din schema de tratament.</p> <p>In anemie severa transfuzie de sânge.</p>	<p>Modificari în hemoleicograma (leucopenie, trombocitopenie, anemie, coagulopatii, eozinofilie).</p>
<i>Alopecia</i>	H, Eto/Pto	<p>Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar</p>	<p>Poate avea loc caderea parului sau subtierea acestuia</p> <p>Acest efect este reversibil.</p>
<i>Ginecomastia</i>	Eto/Pto	<p>Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar</p>	<p>Acest efect este reversibil.</p>
<i>Dureri musculare</i>	Lzd	<p>Stoaparea temporară a administrării preparatului.</p>	<p>Monitorizarea nivelului acidului lactic în sânge.</p>
<i>Gust metalic</i>	Eto/Pto, Clr, FQ	<p>Încurajați pacientul să tolereze acest efect secundar.</p>	<p>Acest efect este reversibil.</p>
NOTĂ: Medicamentele notate cu caractere mai evidențiat, se asociază într-o măsură mai mare cu			

reacția adversă respectivă.

Anexa 17. Comitetul de Management al TB DR

În conformitate cu recomandările GLC și Strategiei DOTS plus, pentru a preveni utilizarea nerațională a medicamentelor (ce poate condiționa extinderea spectrului de rezistență), cât și elaborarea incorectă a regimurilor de tratament, toate cazurile de TB MDR/XDR vor fi discutate de către Comitetul de Management al TB DR. Ftiziopneumologul curant al pacientului va prezenta cazul la comitet pentru includerea în tratament, corecția schemei în funcție de toleranța și rezultatele TSM, evaluare. Obiectivele Comitetului de Management al TB DR sunt:

- ✓ De a primi decizia înrolării pacientului în tratament și a selecta locul tratamentului pentru fiecare caz în parte.
- ✓ Să selecteze regimul și durata tratamentului.
- ✓ Să evalueze rezultatele intermediare și finale ale tratamentului.
- ✓ Să-soluționeze problemele apărute în managementul pacienților TB MDR/XDR.

Criteria de includere în tratamentul MDR:

- ✓ Pacienții cu TB MDR confirmată, inclusiv prin metode molecular genetice.
- ✓ Pacienți cu TB din grupa de risc sporit pentru TB MDR.
- ✓ Acordul **semnat al pacientului** pentru administrarea tratamentului antituberculos cu preparate de linia II.
- ✓ Asigurarea tratamentului direct observat pe durata întregului tratament (de către un cadru medical sau o persoană instruită).

Criteria de neinclusiune:

- ✓ Pacienții care refuză tratamentul TBMDR.
- ✓ Stadii terminale ale bolilor concomitente cu speranța de viață mai mică decât durata tratamentului.
- ✓ Epuizarea rezervelor farmacoterapeutice (rezistența totală la preparatele de linia a II-a)
- ✓ Alte situații particulare care împiedică administrarea sub directă observație a tratamentului pe toată durata acestuia.
- ✓ Prezența contraindicațiilor pentru tratamentul cu preparatele de linia a II-a.

Anexa 18. Rezistență încrucișată între medicamentele antituberculoase.

Medicamentele	Rezistența încrucișată
Rifampicina	Rifampicina și Rifabutina au un nivel ridicat de rezistență încrucișată.
Isoniazida	Etionamida/Protionamida* pot avea o rezistență încrucișată cu Isoniazida dacă mutația inhA este prezentă.
Aminoglicozidele și polipeptidele	Amikacina și Kanamicina* au rezistență încrucișată foarte înaltă. Kanamicina*/Amikacina și Capreomicina au rezistență încrucișată moderată, care este asociată cu mutația rrs (implicațiile clinice nu sunt clare). Streptomycina* are rezistență încrucișată redusă cu Kanamicina*/Amikacina și Capreomicina.
Fluorochinolonele	Fluorochinolonele au rezistență încrucișată variabilă între ele.

	<p>Datele in vitro sugerează că fluorochinolone de generație mai târzie (Levofloxacină, Gatifloxacină*, Moxifloxacină), rămân eficiente atunci când fluorochinolone de generație mai devreme (Ofloxacină) demonstrează rezistență, cu toate că semnificația clinică a acestei constatări nu este cunoscută.</p> <p>Levofloxacină este enantiomerul biologic activ al Ofloxacinii; prin urmare mutațiile care reduc sensibilitatea la Ofloxacină vor reduce sensibilitatea la Levofloxacină.</p> <p>Când Levofloxacină (un fluorochinolon de generația a treia) demonstrează rezistență, nu se știe dacă chinolonele de generația a patra (Moxifloxacină și Gatifloxacină*) rămân eficiente, precum și utilizarea lor în astfel de cazuri nu este standardizată.</p> <p>Nu se cunoaște dacă rezistența încrucișată este completă între fluorochinolonele de generația a patra (de exemplu, între Moxifloxacină și Gatifloxacină*).</p>
Tioamidele	Etionamida și Protionamida* au rezistență încrucișată 100%.
Thioacetazona	Rezistența încrucișată la Isoniazidă, Etionamidă/Protionamidă* și PAS a fost raportată, dar, în general, este considerată joasă.
NOTĂ: Ofloxacină este considerată a fi un fluorochinolon de generația a doua, Levofloxacină de generația a treia, Moxifloxacină și Gatifloxacină* sunt considerate fluorochinolone de generația a patra.	

Anexa 19. Penetrarea medicamentelor antituberculoase în lichidul cefalorahidian.

Penetrarea bună	Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etionamida, Protionamida*, Cicloserina, Linezolid*, Imipenem, Meropenem.
Penetrarea numai în prezența inflamației meningeale	Aminoglicozide (Streptomycina*, Kanamicina*, Amikacina), fluorochinolone (Moxifloxacină, Levofloxacină, Ofloxacină).
Penetrare slabă sau nu penetrează	Etambutol, PAS
Nu sunt date sau puține date	Capreomicina, Clofazimină*, Claritromicina.

Anexa 20. Interpretarea rezultatelor testului Xpert MTB\RIF

Xpert MTB\RIF – este una din cele mai noi metode moleculare genetice rapide, PCR în timp real, care folosește hibridizarea cu sonde marcate fluorescente, care permite atât detecția *M. tuberculosis*, cât și a mutațiilor asociate cu rezistența la RIF.

GeneXpert-ul va fi utilizat pentru identificarea TB și diagnosticul rapid al MDRTB printre pacienții cu simptome clinice caracteristice TB.

Interpretarea rezultatelor:

Rezultatele sunt interpretate automat de către Sistemul GeneXpert DX prin măsurarea semnalelor de fluorescență și al algoritmului integrat de calcul. Ele vor fi interpretate și afișate automat pe un raport final. Se pot primi următoarele tipuri de rezultate:

1. MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Detectată – a fost detectată MBT, cât și o mutație în

gena *rpoB* a *M. tuberculosis*. La rândul său, acest rezultat poate fi de 3 tipuri în dependență de cantitatea ADN detectat:

- *MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Detectată cu nivel înalt,*
 - *MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Detectată cu nivel mediu,*
 - *MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Detectată cu nivel scăzut.*
2. **MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină Indeterminată** - va apărea când concentrația ADN MBT a fost foarte mică și nu a fost posibilă determinarea rezistenței la Rifampicină.
 3. **MTB Detectat, Rezistența la Rifampicină nu a fost detectată** –lipsa mutației în gena *rpoB*, ce indică sensibilitatea față de Rifampicină
 4. **MTB nu a fost detectat** - nu a fost detectat ADN *M. tuberculosis complex*.
 5. **Invalid** - prezența sau absența ADN *M. tuberculosis complex* nu poate fi determinată. Este necesar de repetat testul cu un alt specimen.
 6. **Eroare** - lipsa rezultatului. Este necesar de repetat testul cu un alt specimen.
 7. **No result** - indică la faptul că au fost colectate date insuficiente. De ex., operatorul a oprit testul în curs de desfășurare sau a fost întrerupt curentul electric. Este necesar de repetat testul cu un alt specimen.

Anexa 21. Ghidul pentru pacient „curs de instruire pentru bolnavii, rudele și persoanele apropiate acestora” [9, 30].

TUBERCULOZA POATE FI TRATATĂ!

- **CE ESTE TUBERCULOZA?**

TUBERCULOZA este o maladie contagioasă, provocată de *M.tuberculosis*, care se transmite pe calea aerogenă, care afectează în primul rând plămâni, tratamentul căreia e de durată îndelungată și necesită respectarea recomandărilor medicului specialist. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Uniunea Internațională de Control a TB și Maladiilor Aparatului Respirator (UNION) recomandă una dintre cele mai eficiente strategii de control al tuberculozei DOTS (engl. Directly Observed Treatment Shortcourse).

- **Care sunt principalele simptome ale tuberculozei?**

Cel mai frecvent tuberculoza afectează plămâni. Principalele simptome ale tuberculozei pulmonare sunt:

- tuse cu spută mai mult de 3 săptămâni;
- febră timp de o săptămână fără o cauză evidentă, frisoane;
- dureri în regiunea cutiei toracice;
- hemoptizie (spută cu sânge eliminată prin tuse);
- scădere bruscă în greutate,
- pierderea poftei de mâncare;
- astenie permanentă, oboseală;
- dispnee la efort fizic;
- transpirații excesive, mai ales noaptea.

- **CUM TREBUIE SĂ PROCEDAȚI ÎN CAZUL ÎN CARE AȚI CONSTATAT SIMPTOMELE MENȚIONATE LA DUMNEAVOASTRĂ SAU LA APROPIAȚII DUMNEAVOASTRĂ?**

În nici un caz nu inițiați un autotratament, nu pierdeți timpul. ÎN CEL MAI SCURT TIMP SOLICITAȚI ASISTENȚA MEDICULUI DE FAMILIE. Medicul va dispune trimiterea Dumneavoastră pentru examinări la fiziopneumolog. Numai specialistul poate prescrie un tratament adecvat. Nu trebuie să vă înspăimânte diagnosticul „tuberculoză”. Un tratament precoce este șansa Dumneavoastră de a vă vindeca.

- **CE INVESTIGAȚII SE FAC ÎN CAZUL PREZENTĂRII CU SIMPTOME SUGESTIVE DE TUBERCULOZĂ?**

Principalele investigații efectuate în caz de suspectare a tuberculozei la maturi sunt: examenul medical, analiza microscopică a sputei și radiografia cutiei toracice. Toate aceste investigații nu provoacă dureri și sunt inofensive. Volumul de investigații este stabilit de medic.

- **CUM SE TRATEAZĂ TUBERCULOZA?**

Tratamentul tuberculozei constă din două faze: faza intensivă și faza de continuare (sau consolidare). Faza intensivă (inițială) se realizează în condiții de spital (secție) specializat și durează 2-3 luni. După finalizarea fazei intensive de tratament, când bolnavul nu mai elimină micobacterii de tuberculoză prin spută și nu prezintă pericol pentru persoanele din jur, el este externat pentru continuarea tratamentului în faza de consolidare, în condiții de ambulator. Faza de consolidare durează 4-5 luni și prezintă una din condițiile vindecării. Pe parcursul

tratamentului periodic se examinează sputa bolnavului (cu scopul de a determina prezența micobacteriei de tuberculoză), se efectuează alte investigații necesare (radiografia organelor cutiei toracice, probele ficatului etc.). Succesul tratamentului, în mare măsură, depinde de respectarea recomandărilor medicului de către bolnav.

• CARE SUNT REMEDIILE MEDICAMENTOASE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI?

Există câteva grupe de preparate antituberculoase care manifestă:

- efect bacteriostatic (capacitatea de a preveni creșterea și înmulțirea micobacteriilor de tuberculoză);
- efect bactericid (capacitatea de a omorî micobacteriile tuberculozei);
- efect de prevenire a rezistenței micobacteriilor la preparatele antituberculoase;

Cu acest scop medicul fiziopneumolog, după o analiza completă a stării pacientului și a rezultatelor investigațiilor acestuia, optează pentru o anumită combinație a medicamentelor antituberculoase.

Tratamentul, atât în faza intensivă, cât și în faza de consolidare, implică administrarea sub directă observație a fiecărei doze de medicament prescris.

Principalele 5 preparate antituberculoase:

Izoniazida (H) se produce sub formă de comprimate. Se păstrează la un loc ferit de lumină, într-un ambalaj ermetic. De obicei, tratamentul cu H este suficient tolerat de pacient. Uneori însă, pe parcursul primei săptămâni de tratament, pot apărea unele efecte secundare: erupții cutanate, grețuri, dereglări ale somnului. Cu scopul prevenirii acestor efecte nedorite este recomandabilă administrarea piridoxinei (Vit. B6).

Rifampicina (R) este produsă sub formă de comprimate sau capsule. Se administrează cu 30 de minute înainte de masă. De obicei, este tolerată suficient. Uneori pot fi înregistrate așa simptome ca: dureri în abdomen, grețuri, vomă, cefalee. R poate să dea o colorație roșie lacrimilor (și lentilelor de contact), salivei, urinei. Sub influența R scade eficiența contraceptivelor administrate peroral. În astfel de cazuri este necesar consultul medicului specialist pentru determinarea altei metode de contracepție.

Pirazinamida (Z) este produsă sub formă de comprimate. De obicei, este bine tolerată. Cîteodată pot fi semnalate artralgiile. Uneori apar vertijele, febră, grețuri, inapetență. De obicei, aceste efecte secundare nu necesită suspendarea medicamentului.

Streptomycinum* (S) de regulă este utilizată în unele cazuri de boală în faza inițială a tratamentului în spital sub supravegherea personalului medical. Se introduce intramuscular.

Etambutolul (E) este produs sub formă de comprimate. Poate produce afectarea vederii - o scădere a acuității vizuale. În cazul apariției dereglărilor vizuale, pacientul necesită consultul oftalmologului.

Pentru comoditate în tratamentul tuberculozei sunt folosite preparate combinate.

• MOMENTE IMPORTANTE ALE TRATAMENTULUI ANTITUBERCULOS.

Să reținem:

- medicamentele indicate se administrează dimineața, concomitent, cu 30 minute înainte de masă (dejun);
- respectarea dozei și a combinației de medicamente indicate de medic, evitarea omiterii dozei sunt obligatorii;

- ✦ se recomandă administrarea medicamentelor înainte de masă, ceea ce permite prevenirea unor simptome (cefalee, grețuri etc.);
- ✦ în cazul apariției unor simptome neplăcute este indicată adresarea la medic cât mai curând posibil, pentru realizarea unui tratament simptomatic.
- ✦ Benefic este consumul de vitamine (la recomandarea medicului).

Decizia de a suspenda administrarea medicamentului îi aparține medicului!

• **DE CE OMS OPTEAZĂ PENTRU UN TRATAMENT DIRECT OBSERVAT?**

- ✦ frecvent pacienții abandonează tratamentul, deoarece se simt mai bine după ce au luat un timp scurt medicamentele sau folosesc selectiv medicamentele (la propria inițiativă);
- ✦ aceste momente favorizează apariția rezistenței micobacteriei de tuberculoză la medicamentele antituberculoase existente, iar pacienții devin o sursă de infecție tuberculoasă rezistentă;
- ✦ tratamentul bolnavilor de tuberculoză cu formă rezistentă la medicamente durează un timp mai îndelungat, este foarte costisitor și nu asigură vindecarea în 100% de cazuri;
- ✦ ameliorarea stării generale a bolnavului supus unui tratament antituberculos nu echivalează cu vindecarea (însănătoșirea);
- ✦ pe parcursul tratamentului, bolnavul este obligat periodic să se prezinte la medic, unde se va examina sputa bolnavului la prezența micobacteriei tuberculozei (în termeni stabiliți conform schemei terapeutice).

• **CE SE VA ÎNTÂMPLA ÎN CAZUL CÎND TRATAMENTUL NU VA FI APLICAT?**

- ✦ în unele cazuri boala poate avansa și poate duce la deces. În celelalte cazuri se formează un proces cronic. Bolnavul devine incurabil. Perioadele de progresare a bolii, care sunt însoțite de febră, tuse chinuitoare, hemoptizie (când bolnavul are tuse cu sânge), duc la invalidizare și în cele din urmă la deces. Important este, că pe parcursul vieții, bolnavul poate infecta timp de un an de la 10 până la 15 persoane;
- ✦ persoanele care abandonează tratamentul în faza de continuare pot suporta aceleași consecințe.

• **TRATAMENTUL ANTITUBERCULOS ȘI SARCINA**

Pe parcursul tratamentului antituberculos sarcina trebuie prevenită.

Depistarea tuberculozei la gravidă nu este un motiv pentru panică. Preparatele antituberculoase nu prezintă pericol pentru gravidă și viitorul copil. Dimpotrivă, respectarea regimului de tratament de către bolnavă este o condiție a evoluției normale a sarcinii și a nașterii unui copil sănătos.

• **TRATAMENTUL ANTITUBERCULOS ȘI ALĂPTAREA**

Alăptarea copilului nu poate fi o contraindicație pentru tratamentul antituberculos. Dimpotrivă, prevenirea infecției la copil este posibilă în cazul, când pacienta care alăptează, administrează un tratament antituberculos.

Mama bolnavă, care elimină micobacterii de tuberculoză cu sputa, trebuie să limiteze contactul cu copilul, iar în timpul alăptării să poarte mască.

• TUBERCULOZA ȘI INFECȚIA HIV

Persoanele HIV infectate suferă de imunodeficiență și mai ușor pot face tuberculoză. Din această cauză, pacienților cu tuberculoză li se recomandă testarea la infecția HIV. Cunoscându-și statutul pentru infecția HIV, bolnavul poate minimaliza conștient transmiterea infecției. Medicului această informație îi va permite de a individualiza schema tratamentului antituberculos.

Persoanele HIV infectate sau cu SIDA, cărora li s-a stabilit diagnosticul de „tuberculoză”, de asemenea necesită tratament antituberculos.

• POATE OARE FI TRATATĂ TUBERCULOZA CU REMEDII POPULARE?

Nu. Vindecarea este posibilă numai în cazul aplicării unui tratament special cu preparate antituberculoase.

Autoterapia este inadmisibilă!

• DE CE ESTE NECESAR PENTRU O VINDECARE CÎT MAI RAPIDĂ?

- ✦ în primul rând, respectarea strictă a prescripțiilor medicului referitor la regimul de tratament;
- ✦ pe parcursul tratamentului pacientul necesită o alimentație adecvată și corectă: nu mai puțin de trei mese pe zi, hrana să conțină o cantitate suficientă de proteine, grăsimi și glucide. Este necesar ca rația alimentară să conțină mai multe fructe și legume proaspete, lactate și produse din carne și pește. Ca supliment se recomandă vitaminele (preparate);
- ✦ excesul de alcool și consumul de droguri pune un mare semn de întrebare în vindecarea tuberculozei;
- ✦ sunt necesare: respectarea regimului de muncă și odihnă, evitarea suprasolicitărilor fizice și psihoemoționale. Totodată, tratamentul tuberculozei nu exclude activitatea fizică moderată: plimbări în aer liber, exerciții fizice simple. În perioada caldă a anului sunt benefice băile de aer.

Expunerea îndelungată razelor solare, la fel ca și suprarăceala sunt contraindicate.

• CUM SĂ EVITĂM INFECTAREA RUDELOR ȘI CELOR APROPIAȚI?

Să reținem:

- ✦ Micobacteria tuberculozei se distruge repede sub acțiunea razelor solare directe, substanțelor ce conțin clor și la temperaturi înalte.
- ✦ Se recomandă izolarea pacientului cu tuberculoză într-o odaie separată.
- ✦ La deplasarea în afara spațiului separat se recomandă ca pacientul cu tuberculoză să poarte mască chirurgicală.
- ✦ Încăperea, în care se află pacientul cu tuberculoză necesită aerisirea cât mai frecventă, de 2 - 3 ori pe zi; este recomandată prelucrarea suprafețelor cu substanțe dezinfectante.
- ✦ În timpul tusei și strănutului bolnavul trebuie să-și acopere gura și nasul cu batista. Sputa eliminată trebuie colectată într-un container special cu dezinfectarea ei ulterioară. Batistele și șervețelele, la fel, trebuie colectate și nimicite.
- ✦ Preferabil este ca bolnavul să folosească veselă individuală.

- ✦ Hainele bolnavului necesită aerisire, expunerea la razele solare

- **COMPORTAMENTUL RUDELOR ȘI PERSOANELOR APROPIATE.**

- ✦ Particularitățile regimului și caracterul infecțios al bolii presupun izolarea bolnavului la etapa inițială a tratamentului.
- ✦ În acest moment bolnavul are cea mai mare necesitate de susținerea persoanelor apropiate. Atenția și grija celor din jur îi permit pacientului să depășească disconfortul psihoemoțional îi creează emoții pozitive bolnavului și favorizează vindecarea cât mai rapidă.
- ✦ Persoanele apropiate pot participa activ în tratamentul bolnavului, îndemnându-l să respecte regimul și vizitele prestabilite la medic.
- ✦ Persoanele din anturajul bolnavului cel puțin o dată pe an trebuie să viziteze medicul de familie pentru un control profilactic, iar în cazul apariției semnelor bolii, cât mai curând posibil, trebuie să consulte medicul specialist.

- **CINE ESTE RECEPTIV LA TUBERCULOZĂ?**

Riscului ridicat de transmitere a infecției sunt expuse:

- ✦ persoanele care se află în contact permanent cu bolnavii de tuberculoză pulmonară contagioasă;
- ✦ persoanele cu imunitate scăzută, cauzată de subnutriție și condiții nefavorabile de viață, afecțiuni cronice;
- ✦ persoanele infectate cu HIV;
- ✦ fumătorii activi; persoanele care consumă alcool și/sau droguri;
- ✦ copiii nevaccinați contra tuberculozei.

Orice persoană poate fi infectată cu tuberculoză, indiferent de statutul social și situația materială.

- **CARE SUNT CONSECINȚELE TUBERCULOZEI?**

- ✦ Micobacteriile tuberculozei distrug țesutul pulmonar, ducând la invaliditate gravă a bolnavilor și la deces.
- ✦ Boala poate evolua latent timp îndelungat și, dacă persoana nu este obișnuită să acorde atenție stării generale nesatisfăcătoare a organismului, ea va solicita asistența medicală cu întârziere, ca urmare tratamentul va fi de o durată mai lungă și va necesita mult mai multe eforturi. Drept consecință, tratamentul ar putea fi inefficient.
- ✦ Unui risc sporit sunt supuși membrii familiei bolnavului și alte persoane care se află adesea sau permanent în anturajul lui.

- **POATE OARE FI PREVENITĂ INFECTAREA CU TUBERCULOZĂ?**

- ✦

Bolnavul cu tuberculoză pulmonară contagioasă nesupus tratamentului poate infecta timp de un an de la 10 pînă la 15 persoane.

- **CUM SE TRATEAZĂ TUBERCULOZA?**

Actualmente există câteva preparate antituberculoase eficiente care contribuie la:

- stoparea dezvoltării micobacteriilor tuberculozei;
 - distrugerea micobacteriilor tuberculozei;
 - prevenirea dezvoltării rezistenței micobacteriilor tuberculozei la medicamente.
1. În funcție de preparatele antituberculoase, proprietățile menționate mai sus se manifestă în mod diferit. De aceea, medicul-fliziopneumolog, în urma examinării bolnavului și în baza rezultatelor analizelor efectuate, stabilește combinația optimă ale acestor preparate. Administrarea preparatelor medicamentoase bolnavului are loc sub supravegherea directă a lucrătorilor medicali.
 2. Tratarea tuberculozei este un proces îndelungat, cu durata de câteva luni. Pe durata tratamentului, periodic sunt efectuate analizele sputei la prezența micobacteriei tuberculozei și alte investigații necesare. Pentru un tratament eficient este necesară respectarea cu strictețe a tuturor indicațiilor medicului.
 3. Dacă tratamentul are loc în strictă conformitate cu prescripțiile medicului, boala cedează. Pacientul care a trecut cursul integral de tratament se vindecă și nu mai prezintă o sursă de infecție pentru societate.

- **DE CE ESTE NECESAR CONTROLUL ADMINISTRĂRII PREPARATELOR?**

Tratamentul de lungă durată este obositor pentru unii bolnavi de tuberculoză și, simțindu-se mai bine peste puțin timp după începerea administrării preparatelor antituberculoase, aceștia întrerup tratamentul sau nu administrează toate preparatele prescrise de medic. În aceste cazuri crește rezistența micobacteriei tuberculozei la medicamentele administrate, iar pacientul devine o sursă de răspândire a tuberculozei rezistente la medicamente. Tratarea unei astfel de forme de tuberculoză este mult mai complicată, de durată mai lungă și nu întotdeauna duce la vindecare.

- **CÂT COSTĂ TRATAREA TUBERCULOZEI?**

ÎN MOLDOVA DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL TUBERCULOZEI SUNT GRATUITE.

- **CARE SUNT CONSECINȚELE BOLII NETRATATE?**

În unele cazuri tuberculoza evoluează atât de repede, încât decesul bolnavului poate surveni peste câteva luni. În celelalte cazuri, boala evoluează cronic. Acutizarea acesteia decurge foarte greu - cu febră, tuse persistentă și dureroasă, hemoptizie. Bolnavul pierde în greutate, pierde nu doar capacitatea de muncă, ci și capacitatea de a efectua lucrări simple în gospodărie, de a se mișca. Extenuat și neajutorat el poate supraviețui câțiva ani, continuând să infecteze pe cei din jurul său.

- Bineînțeles. În primul rând, trebuie redus numărul bolnavilor - sursa de micobacterii de tuberculoză. Pentru aceasta este necesar ca toți bolnavii de tuberculoză să solicite la timp

asistența medicală și să obțină un tratament complex. Cel mai bun mod de profilaxie a tuberculozei este depistarea la timp și tratamentul adecvat.

- Totodată, fiecare om poate și trebuie să contribuie la creșterea imunității organismului său. Renunțarea la anumite deprinderi vicioase, respectarea regimului alimentar, călirea organismului, exercițiile fizice pot diminua riscul de contaminare cu tuberculoză.
- Dacă în casă sunt bolnavi de tuberculoză, pentru a evita contaminarea celor din jurul lor, este necesară izolarea celor BK+ într-o odaie separată, aerisirea frecventă a încăperii și curățarea umedă a acesteia de 2-3 ori pe zi. Bolnavul, în timpul tusei și strănutului, trebuie să-și acopere nasul și gura cu o batistă sau cu un șervețel, să utilizeze scuipătoare, care urmează a fi dezinfectate. Batistele și șervețelele cu spută trebuie distruse.

REȚINEȚI!

1. Orice persoană poate fi infectată cu tuberculoză, indiferent de statutul social și situația materială.
2. Tuberculoza se transmite de la persoana bolnavă la cea sănătoasă pe cale aerogenă.
3. La apariția a cel puțin unuia din simptomele specifice ale tuberculozei, de urgență solicitați asistența medicului de familie.
4. Tuberculoza se tratează numai cu preparate antituberculoase speciale, sub supravegherea directă a lucrătorilor medicali. În nici un caz nu vă autotratați!
5. Tratamentul trebuie continuat atâta timp, cât este indicat de medic, pentru a evita apariția tuberculozei rezistente la medicamente.

BIBLIOGRAFIE

1. A DOTS-Plus handbook guide to the community-based treatment of MDR-TB. Boston, 2002.
2. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children.//Am. J. Respir. Crit. Care Med, 2000. - p. 1376-1395.
3. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis.//American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003. - p. 603–662.
4. Andersen P. Tuberculosis vaccines - an update. // Nat. Rev. Microbiol. № 5, 2007. – p. 484-487.
5. Bercea O., Panghea P.. Breviar de tuberculoză. Ediția medicală. București, 1999.
6. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. Sixth Edition, 2013. CDC
7. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW *et al.* Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. // Lancet, 2000. – p. 356, 461-465.
8. Bastian I., Portaels E eds. Multidrug-resistant tuberculosis. London, Kluwer Academic Publishers, 2000.
9. Brosch R, Vincent V. Cutting-edge science and the future of tuberculosis control. // Bull. World Health Organ, 2007. – p. 410- 412 .
10. Ce trebuie să știm despre tuberculoză? // Adaptat după materialele Organizației Mondiale a Sănătății. MS RM, Institutul de Ftizioipneumologie, Programul național de control al tuberculozei. Chișinău, 2002.
11. Clasificarea internațională a maladiilor (CIM) Revizia a 10-a a OMS. Volumul I. Editura medicală. București, 1993.
12. Crudu V. Controlul infecției în instituțiile medicale implicate în managementul tuberculozei rezistente. Ghid. Chișinău, 2012.
13. Dilberovska M., Ducevski D. Tuberculosis in children – risk factors/ Eur. Respir. J. - Vol. 26, 2005. - p. 2705.
14. Eamranond, P., Jaramillo, E. Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies.// Int. J. Tuberc. Lung Dis. № 5, – 2001, p.- 594-631.
15. EMCB. Educație medicală continuă. Modul PNEUMOLOGIE [1 mai 2013 – 30 aprilie 2014] Creditat prin decizia CMR nr. 6653/ 21.12.2012
16. Freiden T. Toman's. Tuberculosis: Case Detection, Treatment and Monitoring Questions and Answers, 2nd ed., 2004.
17. Gupta U.D., Katoch V.M., McMurray D.N. Current status of TB vaccines. // Vaccine № 25, 2007. - p. 3742-3751.
18. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Editor: José A. Caminero. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2013.
19. Houston S. Tuberculosis risk and prevention in travelers - what about BCG? // J. Travel Med. № 4, 1997,– p. 76-82.
20. Nathanson E. et al. Adverse events in the treatment of multidrug - resistant tuberculosis: results from the DOTS-plus initiative. // International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases, 2004. - p. 1382-1384.
21. Neurenberger E., Bishal W.R., Grosse J.H. Latent tuberculosis infection. // Semin. Respir. Crit Care med., № 3. - Vol. 25, - 2004, - p. 317 – 336.
22. Nunn P., Williams B., Floyd K., Dye C., Elzinga G, Raviglione M. Tuberculosis control in the era of HIV. // Nat. Rev. Immunol. № 5, 2005. – p. 819-826.
23. OMS. Tratamentul tuberculozei. Ghid, ediția a 4-a, 2010, 100 p.

24. Organizarea serviciului microbiologic în diagnosticul tuberculozei în cadrul strategiei DOTS: examenul microscopic, examenul prin cultură. // Instrucțiuni metodice (în cadrul proiectului „Fortificarea Controlului Tuberculozei în Moldova”). Chișinău, 2006, 82 p.
25. Programul National de Control și Profilaxie a Tuberculozei (PNCPT) pentru anii 2011 – 2015, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 1171, din 21.12.2010.
26. Protocolul clinic național “Tuberculoza la copil”. Chișinău, 2012.
27. Rieder HL. Epidemiologic Basis of tuberculosis Control. // International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Paris, 1999.
28. Schaaf H.S., Gie R. P., Kennedy M., Beyers N., Hesselning P., Donald P.R. Evaluation of Young Children in Contact With Adult Multidrug – Resistant Pulmonary Tuberculosis : a 30-Months Follow-up. // Pediatrics, № 109(5), 2002,- p. 765-771.
29. Schaefer Christof. Drugs During Pregnancy and Lactation: Handbook of Prescription Drugs and Comparative Risk Assessment. Gulf Professional Publishing, 2001.
30. Skeiky YA, Sadoff JC. Advances in tuberculosis vaccine strategies. // Nat. Rev. Microbiol. № 4, – 2006, – p. 469-476.
31. Smith K. C. Tuberculosis in children. // Curr. Probl. Pediatr., January, 2001. p. 4-30.
32. Swanson D.S., Starke J.F. Drug - resistant tuberculosis in pediatrics. // Antimicrobial resistance in pediatrics № 42 (3), 1995. - p. 553-581.
33. Tuberculosis Control in Prison. A manual for Programme Managers. Geneva, 2000.
34. Tuberculosis: Practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries. Medecins Sans Frontieres / MSF. Partners in Health, 2014 edition.
35. Tuberculoza poate fi tratată. // Ghid pentru pacienți. Chișinău, 2005.
36. The immunological basis for immunization series: module 5: tuberculosis. WHO, 2011.
37. The PIH Guide to the Medical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2nd edition. Partners in health, 2013.
38. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International standards for tuberculosis care, 2nd ed. The Hague, 2009.
39. USAID. AIHA. Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare. Ediția a 3-a.
40. Watkins R.E., Brennan R., Plant A.J. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. Vol.4, № 10, p. - 2000. - p. 895 – 903.
41. WHO. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. Geneva, 2003.
42. WHO. Guidelines for TB. Treatment in National TB Programmes. Geneva, 2009.
43. WHO. Guidelines for the Prevention of tuberculosis in Health care Facilities in resource-Limited Setting. Geneva, 1999.
44. WHO. Managing TB at the Raion Level. Training Modules 1 – 14. Geneva, 2003.
45. WHO. Regional Office for Europe. TB Manual - National Tuberculosis Programme Guidelines. Warsaw, 2001.
46. WHO. TB/HIV: A Clinical Manual. Geneva, 1996.
47. WHO. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national Programmes. Geneva, 2010.
48. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2011.
49. WHO. Guidelines for intensified case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource constrained settings. Geneva, Department of HIV/AIDS, Stop TB Department, 2011.
50. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO, 2014.
51. WHO. Management of tuberculosis and HIV coinfection. Clinical Protocol for the WHO European Region (2013 revision). WHO, 2013.
52. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. WHO, 2012.
53. WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. WHO, 2012.

54. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO, 2013.
55. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO, 2015.
56. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO, 2013.
57. WHO. The use of bedaquilina* in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2013.
58. WHO. The use of Delamanida* in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WHO, 2014.
59. WHO. Global tuberculosis report 2014. WHO, 2014.
60. WHO. Drug-resistant TB - surveillance & response: Supplement to the Global tuberculosis report 2014. WHO, 2014.
61. WHO. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB. WHO Regional Office for Europe, 2014.
62. WHO. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. WHO, 2013.
63. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update)
64. WHO. Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. WHO, 2016.
65. WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. WHO, 2016.
66. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis - 2016 Update. WHO, 2016.
67. WHO. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. Policy guidance. WHO, 2016.
68. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. WHO, 2016.
69. Young D., Dye C. The development and impact of tuberculosis vaccines. // Cell .124. – 2006. – p. 683-687.
70. Карачунский М.А., Каминская Т.О., Коссий Ю. Е., Черных Н.А. Туберкулез у больных сахарным диабетом. // Проблемы туберкулеза и болезней легких № 10. Москва, 2006.
71. Литвинова В.И. Проблемы туберкулеза в мегаполисе./ Проблемы туберкулеза № 8. – 2005. - стр. 3 - 5.
72. Ловачева О. В., Цогт Г, Бабамурадов Б. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с Туберкулезом. Всемирная организация здравоохранения. Европейское Региональное Бюро ВОЗ, Противотуберкулезная программа для стран ЦАР. М., 2007.
73. Методические рекомендации по лечению резистентных форм туберкулеза WHO/TB/96.210, 1998. // Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом. Москва, 2001.
74. Непосредственное привлечение пациентов к лечению туберкулеза. Модули СДС (Centers for Disease Control and Prevention) адаптированные туберкулезными программами Эстонии, Латвии, Литвы; Тарту, Эстония, 2002.
75. Палеева Н.Р. Болезни органов дыхания: Руководство по внутренним болезням. Москва, 2005.
76. Перельмана М.И. Фтизиатрия: Национальное руководство. Москва, 2007.
77. Рекомендации по проведению совместных программ по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Женева, 2003.
78. Фридена Т. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Москва, 2006.
79. Чучалин А. Г. Пульмонология (клинические рекомендации) . Москва, 2000.