

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц
28.12.2012
Регистрационный № 240-1212

**МЕТОД ОПТИМИЗАЦИИ ОБСЛЕДОВАНИЯ
И ПРОВЕДЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный университет», УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. И.А. Карпов, А.И. Василенко, Д.С. Падуто, С.В. Еремин

Минск 2012

Цель настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) — оптимизировать обследование и проведение антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков с учетом новых рекомендаций и лечебных возможностей.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Не требуется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ВИЧ-инфекция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Введение. Основные положения

ВИЧ-инфекция — хроническое заболевание, при котором с момента выявления пожизненно проводится медицинское наблюдение, а с определенного этапа — противовирусное лечение. Ключевым компонентом лечения при ВИЧ-инфекции является антиретровирусная терапия (АРТ). Правильно и своевременно назначенная АРТ позволяет предотвратить развитие оппортунистических инфекций (ОИ) и СПИД-ассоциированных опухолей, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), а также существенно снизить риск передачи ВИЧ другим лицам.

Антиретровирусная терапия является неотъемлемой частью комплексной медицинской помощи ЛЖВ наряду с профилактикой и лечением ОИ, паллиативной помощью, психосоциальной поддержкой. АРТ является комбинированным вариантом химиотерапевтического воздействия, использующим различные классы препаратов. Успех лечения зависит от его своевременного начала, грамотного выбора, чередования лекарственных средств и обеспечения соответствующего режима их приема.

Система оказания помощи ЛЖВ регулируется нормативными документами Министерства здравоохранения Республики Беларусь (постановление МЗ РБ от 19.10.2009 № 109 и приказ МЗ РБ от 26.10.2011 № 1037).

В связи с длительным сопровождением пациентов с ВИЧ-инфекцией врачи-инфекционисты, осуществляющие наблюдение за ЛЖВ, должны тщательно вести и хранить всю медицинскую документацию на данных пациентов, строго соблюдая при этом принцип конфиденциальности. Для обеспечения преемственности в лечении вся необходимая информация о диагнозе, терапии и результатах обследования должна в регламентированном порядке передаваться в учреждение здравоохранения, в котором ЛЖВ получает на определенном этапе медицинскую помощь (противотуберкулезные учреждения, общесоматические стационары, медицинская служба ДИН МВД и др.).

Цель данных стандартов состоит в предоставлении АРТ как можно большему числу ВИЧ-инфицированных в соответствии с современным уровнем знаний и возможностей.

Наблюдение за ВИЧ-инфицированными пациентами. Общие принципы

Диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными взрослыми и подростками осуществляется в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.10.2009 № 109.

Целью диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными пациентами является увеличение продолжительности и сохранение качества их жизни. В рамках этой цели основными задачами являются: своевременное выявление у них показаний к назначению АРТ, химиопрофилактике вторичных заболеваний, обеспечение оказания им своевременной медицинской помощи врачами других специальностей, а также психологической поддержки.

Поскольку пациенты с ВИЧ-инфекцией обычно не могут обнаружить у себя признаки прогрессирования заболевания, врачам-инфекционистам, осуществляющим наблюдение, необходимо проводить их активное выявление с помощью периодических обследований. С этой целью медицинские работники, проводящие диспансеризацию, обязаны активно приглашать ВИЧ-позитивных пациентов на периодические обследования.

Необходимо помнить о том, что оказание помощи ЛЖВ – сложный, пожизненный процесс, сконцентрированный на их потребностях. Он должен включать:

- первичное исследование на ВИЧ с подтверждением результатов тестирования и соответствующее консультирование в процессе выявления ВИЧ-инфекции;
- клиническую оценку симптомов ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний;
- консультирование пациента с обеспечением доступа к информации о ВИЧ-инфекции, современных методах ее лечения и их эффективности;
- регулярное наблюдение за состоянием здоровья пациента;
- начало (при наличии показаний) и проведение АРТ;
- предупреждение и лечение ОИ, других сопутствующих инфекций и заболеваний;
- психологическую и социальную поддержку в рамках мультидисциплинарного подхода;
- поддержку приверженности лечению;
- участие в заместительной терапии опиоидами, если она необходима;
- обеспечение доступа к информации о действующих программах снижения вреда, если необходимо;
- направление в соответствующие службы для обеспечения непрерывности предоставления помощи.

Первичное обследование

Задачи первичного обследования пациента при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции:

- определение клинической стадии и фазы ВИЧ-инфекции;
- выявление показаний к АРТ;
- выявление показаний к химиопрофилактике ОИ;
- выявление сопутствующих заболеваний (ОИ, ко-инфекции с вирусными гепатитами (ВГ), туберкулезом, инфекций, передающихся половым путем (ИППП), новообразований), определение их тяжести и необходимости лечения;
- выявление потребности в помощи по преодолению зависимости от алкоголя и/или психоактивных веществ;
- определение потребности в психосоциальной адаптации пациента и начало работы по ее осуществлению.

Первичное обследование должно включать:

- тщательный сбор анамнеза (личный, семейный и медицинский анамнез);
- объективный осмотр;
- лабораторные и инструментальные исследования;
- специальные исследования и консультации других специалистов (если необходимо).

Сбор анамнеза (подробный личный, семейный и медицинский анамнез)

У пациентов с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции или у лиц с ВИЧ-инфекцией, которые наблюдались и лечились у другого врача, необходимо тщательно собрать анамнез. Сведения, необходимые при первичном осмотре, приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Анамнез, который необходимо собрать при первичном обследовании

| |
|---|
| <p>Общие сведения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ф.И.О. • Дата рождения • Пол • Дата осмотра (при первичном обследовании — дата постановки на диспансерный учет) |
| <p>Информация о тестировании на ВИЧ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дата первого положительного теста на ВИЧ • Причина проведения тестирования • Последний отрицательный тест на ВИЧ (если известно) |
| <p>Сведения о рискованном поведении и пути заражения ВИЧ (если известно):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Потребление инъекционных наркотиков • Половые контакты (гетеро- и гомосексуальные; тип контактов) • Переливание крови и/или ее компонентов, трансплантация органов и/или тканей • Передача от матери ребенку • Контакт на рабочем месте (описать подробно) • Неизвестно • ВИЧ статус половых партнеров и проведение им АРТ (если известно) • Факторы риска у половых партнеров (если известно) |

| |
|--|
| <p>Время и место (страна), где произошло заражение (если известно или с большой долей вероятности можно предположить*)</p> |
| <p>История лечения ВИЧ-инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Время и место предыдущего лечения, включая перерывы в лечении; •Схемы АРТ с датами любых изменений в схеме и причинами этих изменений •Побочные эффекты (если имелись) •Приверженность лечению •Лабораторные данные (число лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ, биохимические показатели функции печени, почек, развернутый общий анализ крови) — в хронологическом порядке со времени начала наблюдения •Результаты тестов на резистентность (если проводились) |
| <p>Анамнез заболеваний и сопутствующей патологии:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Туберкулез •Болезни органов дыхания •Другие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции •Гепатит В и/или С •Новообразования •Остроконечные кондиломы •Прочее |
| <p>Другие заболевания и состояния:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Предыдущие госпитализации (причина и место) •Хирургические вмешательства •Заболевания печени и почек •Психические расстройства •Эндокринные нарушения •ИППП •Вакцинация •Аллергические реакции •Изменения веса, телосложения |
| <p>Семейный анамнез и наследственность (сахарный диабет, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования, туберкулез, заболевания кожи и т. д.)</p> |
| <p>Сердечно-сосудистые заболевания и факторы их риска (ожирение, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.)</p> |
| <p>Случаи туберкулеза в окружении** (у пациента или членов семьи)</p> <p>Посещение эндемических очагов протозойных (лейшманиоз, болезнь Чагаса) и грибковых инфекций (гистоплазмоз, кокцидиоидоз)</p> |
| <p>Любое медикаментозное лечение, включая АРТ и заместительную терапию метадонном</p> |
| <p>Потребление психоактивных веществ:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Употребление наркотиков в прошлом или в настоящее время (вид и способ употребления) •Алкоголь (злоупотребление в прошлом и количество алкоголя, употребленного |

| |
|--|
| за последнюю неделю) |
| <p>Репродуктивное и сексуальное здоровье:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Применяемый метод контрацепции (для женщин) •Беременности (прошлые, настоящие, планируемые) |
| <p>Социальный анамнез:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Состав семьи (партнер/супруг/члены семьи/дети и т. д.) •Трудовая занятость и профессия •Жилищные условия •Социальная поддержка (поддержка со стороны общественных организаций и близких, которым известен ВИЧ-статус пациента, и др.) |

Примечания:

1 — * — эти данные полезны с эпидемиологической точки зрения для определения подтипа вируса и профиля возможной лекарственной устойчивости;

2 — ** — для подробной информации по оценке пациента в отношении туберкулеза см. инструкцию по применению «Метода оптимизации обследования и лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом», разработанную на основе рекомендаций ВОЗ (2012).

Объективный осмотр

При первичном осмотре необходимо полное клиническое (объективное) обследование пациента. В таблице 2 приведены признаки и симптомы заболеваний, на которые необходимо обратить особое внимание при объективном осмотре пациентов с ВИЧ-инфекцией. Все выявленные данные обязательно фиксируются для возможности оценки изменений в динамике.

Все пациенты независимо от того, получают ли они АРТ, должны регулярно проходить скрининг на ТБ с использованием клинического алгоритма при каждом обращении в медицинское учреждение или контакте с медицинским работником.

Отдельно должны быть зафиксированы результаты скрининга на наличие симптомов активного туберкулеза.

По результатам полного объективного осмотра делается вывод о необходимости проведения дополнительных (специальных) исследований и консультаций специалистов.

Таблица 2 — Объективный осмотр

| |
|---|
| <p>Общий осмотр:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Рост, вес, индекс массы тела (изменения массы тела за последние 6 мес., обычный вес) •признаки липодистрофии (изменения телосложения) •оценка функционального состояния |
| <p>Основные физиологические показатели:</p> <ul style="list-style-type: none"> •артериальное давление •температура тела •частота сердечных сокращений (ЧСС) •частота дыхания (ЧД) |

| |
|---|
| Состояние лимфатических узлов |
| <p>Кожные покровы и слизистые оболочки, в частности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • опоясывающий герпес (в настоящее время или перенесенный) • себорейный дерматит • саркома Капоши (количество и характеристика элементов) • следы инъекций у ПИН • признаки заболевания печени |
| <p>Глаза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • снижение остроты зрения • парез глазодвигательных мышц |
| <p>Ротоглотка:</p> <ul style="list-style-type: none"> • состояние ротовой полости и зубов • признаки кандидозного стоматита, волосистой лейкоплакии |
| <p>Состояние органов дыхания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • частота дыхания, экскурсия грудной клетки, перкуссия, аускультация, кашель, одышка • форма грудной клетки • отложение жира между лопатками |
| <p>Осмотр молочных желез (у женщин и мужчин) для выявления признаков рака молочной железы</p> |
| <p>Сердце — признаки ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и эндокардита (особенно у потребителей инъекционных наркотиков)</p> |
| <p>Живот:</p> <ul style="list-style-type: none"> • форма • размеры, консистенция и форма печени и селезенки • другие пальпируемые образования • перистальтика • болезненность • напряжение мышц передней брюшной стенки • асцит |
| <p>Половые органы и перианальная область, признаки следующих заболеваний:</p> <ul style="list-style-type: none"> • герпес • сифилис • инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (остроконечные кондиломы, рак шейки матки и заднепроходного канала) • другие ИППП |
| <p>Нижние конечности (объем движений в суставах, венозная недостаточность, артериальная недостаточность, липоатрофия)</p> |
| <p>Неврологический статус (когнитивные функции, парезы, симптомы нейропатии), слух</p> |
| <p>Психический статус (ясность сознания, адекватность ответов на вопросы, наличие бредовых идей, заторможенность)</p> |

Лабораторные и инструментальные исследования

Таблица 3 — Обязательные лабораторные исследования при первичном обследовании

| |
|--|
| Выявление и оценка течения ВИЧ-инфекции |
| <ul style="list-style-type: none">• Серологический тест на ВИЧ с последующим подтверждающим исследованием, проведенным с другой пробой крови (документально подтвержденные результаты)• Число лимфоцитов CD4 (абсолютное и процентное содержание) для оценки степени иммунодефицита• Определение концентрации РНК ВИЧ (копий/мл) в плазме (вирусная нагрузка ВИЧ – ВН ВИЧ) для оценки активности репликации вируса |
| Исследования на другие инфекции |
| Обязательные: <ul style="list-style-type: none">• Тест на сифилис• Серологические тесты на гепатиты В и С: HBsAg; если результат положительный, определяют ДНК ВГВ (по мере возможности) или HBeAg, а также aHDV; если результат теста на HBsAg отрицательный, определяют aHBs или aHBc, и в случае их отсутствия рекомендуют вакцинацию от ВГВ*; aHCV; при положительном результате определяют РНК ВГС (по мере возможности)• Серологическое исследование на IgG-антитела к <i>Toxoplasma gondii</i>: при отрицательном результате — консультация о том, как избежать заражения• Серологическое исследование на IgG-антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ)• Цитологическое исследование мазка с шейки матки• Мазок на гонорею и <i>Chlamydia trachomatis</i> (при наличии признаков ИППП) |
| Общие лабораторные исследования |
| <ul style="list-style-type: none">• Общий анализ крови• Общий анализ мочи• Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, мочевины, креатинин и рассчитанная на его основе скорость клубочковой фильтрации [pСКФ]*, АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, глюкоза, холестерин, амилаза)• Тест на беременность у женщин репродуктивного возраста (по показаниям) |

Примечание — * — Подробнее о вакцинации от гепатита В у ЛЖВ см. в инструкции по применению «Метода ведения пациентов с сочетанной инфекцией: гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция», 2012.

Таблица 4 — Дополнительные исследования

- Холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); триглицериды*
- Тест на резистентность ВИЧ
- Рентгенография органов грудной клетки
- УЗИ органов брюшной полости
- Альфа-фетопротеин (при ВГВ/ВГС-ассоциированном циррозе печени или III стадии фиброза)
- Исследование мокроты на МБТ при наличии признаков активного туберкулеза (всеми доступными методами)
- Фундоскопия
- ЭКГ
- ФГДС
- Определение криптококкового антигена в крови и ЦСЖ при наличии признаков нейроиной инфекции у пациентов с CD4<200 кл./мкл

Примечание — * — (<http://www.cphiv.dk/TOOLS/tabid/282/Default.aspx>) — адрес ресурса, позволяющего рассчитать скорость клубочковой фильтрации и 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений.

Специальные исследования и консультации других специалистов

При объективном осмотре и лабораторных исследованиях могут быть выявлены симптомы и заболевания, требующие дополнительных (специальных) исследований и консультаций специалистов, а также госпитализации. Они осуществляются по тем же принципам, что и для ВИЧ-негативных пациентов.

Плановые обследования

Задачи плановых обследований пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу ВИЧ-инфекции до начала АРТ:

- определение клинической стадии ВИЧ-инфекции и изменения в сравнении с предыдущим обследованием
- определение динамики лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции
- выявление показаний к началу или к модификации схемы уже проводимой АРТ
- определение степени приверженности проводимой АРТ
- выявление показаний к химиопрофилактике ОИ
- выявление оппортунистических и сопутствующих соматических заболеваний, определение их тяжести и необходимости лечения
- оценка динамики течения ранее выявленных оппортунистических и сопутствующих соматических заболеваний и эффективности их лечения
- психосоциальная адаптация пациента.

Объем и кратность обследования

Частота и объем плановых обследований пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу ВИЧ-инфекции, зависит от стадии заболевания и уровня CD4-лимфоцитов в крови (таблица 5). Указанная кратность

является минимальной. По показаниям нижеперечисленные исследования могут проводиться чаще.

Таблица 5 — Плановые обследования по поводу ВИЧ-инфекции до начала АРТ

| Вид исследования | Кратность |
|---|--|
| Клинический осмотр | Каждые 3–6 мес. |
| Определение числа CD4 лимфоцитов | Каждые 6 мес. в диапазоне 350–500 кл./мкл — каждые 3–6 мес. |
| Определение вирусной нагрузки ^а | Каждые 6 мес. при ВН >100000 копий/мл — каждые 3–6 мес. |
| Общий анализ крови | Каждые 6 мес. |
| Биохимический анализ крови | Каждые 6 мес. |
| Общий анализ мочи | Каждые 12 мес. |
| Серологическое исследование на сифилис | При первичном обследовании, далее — по клиническим или эпидемиологическим показаниям |
| Исследование на маркеры вирусных гепатитов | При постановке на учет У аHCV и HBsAg-негативных исследования повторяются каждые два года или при наличии признаков острой инфекции, дополнительно — на ВГВ перед началом АРТ |
| Осмотр гинеколога | Каждые 12 мес. с обязательным цитологическим исследованием |
| Серологическое исследование на токсоплазмоз и ЦМВ | При постановке на учет В последующем у серонегативных — по показаниям |
| Рентгенография легких | При первичном обследовании (постановке на диспансерный учет) и далее — ежегодно |
| УЗИ органов брюшной полости и альфа-фетопротеин | При циррозе — каждые 6 мес., при хроническом ВГ — каждые 1–2 года, по показаниям — чаще |
| ФГДС, колоноскопия | По показаниям |

Примечание — ^а — Если количество исследований ВН ограничено, доступ к ним в первую очередь должен быть обеспечен пациентам, получающим АРТ.

Подробнее об объемах и кратности обследования пациентов, получающих АРТ, изложено в разделе настоящей инструкции «Лабораторный мониторинг АРТ» и в инструкции по применению «Метод ведения пациентов с сочетанной инфекцией: гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция», 2012.

Консультирование пациентов с ВИЧ

Консультирование пациентов с ВИЧ-инфекцией — важнейший компонент диспансерного наблюдения, создающий условия для сотрудничества медицинского работника и пациента, необходимого для достижения оптимальных результатов лечения.

Любое консультирование должно включать оценку социальных условий пациента:

- наличие полового партнера и отношения с ним;
- трудовая занятость, вид и условия работы;
- лица, которые знают или которых нужно проинформировать о том, что у пациента ВИЧ-инфекция;
- лица, с которыми медицинские работники могут обсуждать состояние здоровья пациента;
- отношения с родственниками;
- особенности образа жизни (пищевые привычки, время засыпания, продолжительность сна и т. п.), зависимость от психоактивных веществ, которые могут повлиять на соблюдение режима терапии.

Специалисты, консультирующие ЛЖВ (медицинские, социальные работники, «равные консультанты»), должны убедиться в том, что следующая информация была обсуждена и правильно понята пациентом:

- необходимость соблюдения мер по предотвращению риска передачи вируса (безопасное сексуальное поведение, использование стерильных инструментов в случае инъекционного употребления наркотиков и т. п.), включая информацию о том, что незащищенный секс с ВИЧ-положительным партнером может привести к суперинфекции другим штаммом ВИЧ, который может быть резистентным к существующим АРВП;
- раскрытие ВИЧ-статуса сексуальным партнерам и членам семьи для ограничения распространения инфекции и получения психологической поддержки;
- перспектива проведения АРТ, ее прогнозируемые эффекты, требования строгого соблюдения режима лечения;
- внимательное отношение к состоянию своего здоровья, ознакомление с основными симптомами ОИ, по поводу которых пациент должен обратиться самостоятельно;
- информация о графике работы подразделений учреждений здравоохранения, куда он может обратиться;
- информация о симптомах, которые могут свидетельствовать об активном туберкулезе как наиболее значимой ОИ (кашель, лихорадка, потливость, немотивированное снижение массы тела);
- риск, связанный с потреблением инъекционных наркотиков, мероприятия по снижению вреда от потребления, возможности наркологического лечения и заместительной терапии;
- при отрицательных результатах тестирования на антитела к *Toxoplasma gondii* необходимо объяснить пути профилактики токсоплазмоза;
- важность стремления к здоровому образу жизни (полноценное питание, достаточный сон, отказ от алкоголя и курения, занятия физкультурой);
- информация по планированию беременности и мероприятия по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР).

Пациенты, которым показана АРТ, должны быть проинформированы:

- о приверженности (соблюдении режима лечения) (см. раздел III.4. ниже);

- о возможных побочных эффектах антиретровирусных препаратов (АРВП) (см. раздел ниже);
- о лекарственных взаимодействиях (см. раздел ниже);
- о необходимости надежных мер контрацепции для женщин, если режим АРТ содержит эфавиренц.

Профилактика оппортунистических и других инфекций

Всем ЛЖВ показана профилактика туберкулеза (ТБ) изониазидом.

Изониазид назначается в дозе 300 мг/сут (5 мг/кг/сут) (по показаниям в сочетании с пиридоксином 25–50 мг) на 6 мес. Профилактика проводится при любом уровне CD4 и при исключении активного ТБ, а также при отсутствии активного гепатита. Рутинная реакция Манту или другие тесты на наличие инфицированности не рекомендуются. Профилактический курс повторяется каждые 5 лет, в т. ч. через 5 лет после завершения курса противотуберкулезной терапии. В случае имевшейся резистентности к изониазиду решение принимается индивидуально.

Вакцинация ЛЖВ, первичная и вторичная химиопрофилактика ОИ подробно освещены в «Инструкции на метод, заключающийся в усовершенствовании методов диагностики, лечения и профилактики оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом» (регистрационный № 066-0608, 2008).

Антиретровирусная терапия

- к применению рекомендуется высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) – назначения АРВП не менее чем двух классов (чаще всего три и более препарата в схеме). ВААРТ обеспечивает возможность снижения вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, уменьшая риск развития вторичной резистентности к АРВП;

- для эффективности терапии крайне важным является своевременное назначение и выбор оптимальной схемы с позиций эффективности и переносимости

- чрезвычайно важной является первоначальная схема АРТ, поскольку от ее эффективности в наибольшей степени зависит вероятность достижения необходимой супрессии вируса;

- следует учитывать возможности и желания пациента проводить лечение в соответствии с назначенной схемой (возможность пациента принимать препараты в назначенное время, совмещать их прием с работой, возможность правильно хранить препараты и пр.).

Цели АРТ

Клиническая цель: улучшение качества и увеличение продолжительности жизни ВИЧ-инфицированного пациента.

Иммунологическая цель: восстановление иммунной системы, как количественных показателей (повышение уровня лимфоцитов CD4 до нормального уровня), так и качественных (восстановление адекватного патоген-специфического иммунного ответа).

Вирусологическая цель: максимально возможное снижение вирусной нагрузки в течение как можно более длительного времени с целью:

- остановить или замедлить прогрессирование заболевания;
- предотвратить или отсрочить развитие лекарственной устойчивости.

Схемы лечения, частично подавляющие репликацию ВИЧ, дают меньший клинический эффект и приводят к появлению вирусов, резистентных к АРВП.

Терапевтическая цель: рациональное планирование схем лечения для того, чтобы достичь клинических, вирусологических и иммунологических целей и при этом:

- сохранить возможность использования как можно более широкого спектра АРВП в дальнейшем;
- максимально снизить риск побочных эффектов и токсичного действия препаратов;
- максимально облегчить пациенту соблюдение режима лечения.

Эпидемиологическая цель: уменьшить частоту передачи ВИЧ.

Показания к началу АРТ

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) АРТ назначается пациентам с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции при наличии соответствующих клинических и иммунологических критериев.

Таблица 6 — Показания к началу АРТ у взрослых и подростков

| Стадия ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ ^а | Число CD4 клеток | Рекомендации |
|---|------------------------------------|---|
| 1 | ≤350 кл./мкл | Начать АРТ |
| | >350 кл./мкл | Отложить начало АРТ ^б |
| 2 | ≤350 кл./мкл | Начать АРТ |
| | >350 кл./мкл | Отложить начало АРТ ^б |
| 3 | Независимо от числа CD4 лимфоцитов | Начать АРТ |
| 4 | Независимо от числа CD4 лимфоцитов | Начать АРТ |
| Хронический ВГВ, требующий лечения ^в | Независимо от числа CD4 лимфоцитов | Начать АРТ |
| Активный туберкулез ^г | Независимо от числа CD4 лимфоцитов | Начать АРТ |
| ВГС, требующий лечения ^в | <500 кл./мкл | Начать АРТ |
| | ≥500 кл./мкл | Можно начать АРТ ^д |
| Беременные | Независимо от числа CD4 лимфоцитов | Начать АРТ (при CD4>350 начало может быть отложено до 14 недель) |

Примечания:

1 — ^а — описание клинических стадий согласно пересмотру ВОЗ, 2012.

2 — ^б — при снижении CD4 до 400–450 кл./мкл пациента готовят к началу лечения, обеспечивая регулярность наблюдения и определение количества CD4 не реже 1 раза в 6 мес., а у пациентов с ВН ВИЧ более 100000 копий/мл — не реже 1 раза в 3 мес.

3 — ^в — см. в инструкции по применению «Метод ведения пациентов с сочетанной инфекцией: гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция», 2012.

4 — ^г — см. в инструкции по применению «Метод оптимизации обследования и лечения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом», разработанного на основе

рекомендаций ВОЗ, 2012.

5 — ^д — кроме случаев, когда проводится или предполагается противовирусное лечение ВГС; в этом случае начало АРТ откладывается до завершения противовирусного лечения или появления других показаний для начала АРТ.

АРТ также показана пациентам с заболеваниями, связанными с активностью вируса папилломы человека, и с лимфомой Ходжкина. При других опухолях, нуждающихся в химио- или лучевой терапии, не являющихся ВИЧ-ассоциированными, у пациентов с CD4 более 350 кл./мкл необходимо отдавать предпочтение началу АРТ. Такой же тактики следует придерживаться у пациентов с туболо- или гломерулопатиями, тяжелыми неврологическими заболеваниями или когнитивными расстройствами, в т. ч. не связанными с ВИЧ.

Пациентам, практикующим секс без защитных средств с не инфицированными ВИЧ партнерами (в особенности в стабильных серодискордантных парах), АРТ целесообразно начинать независимо от числа лимфоцитов CD4. Эта тактика приемлема при отсутствии недостатка в АРВП, и в том случае, если пациенты, информированные о возможности снижения таким способом риска передачи ВИЧ, на этом настаивают. При этом они должны осознавать, что однажды начатая АРТ будет продолжаться пожизненно и может сопровождаться различными по тяжести побочными эффектами.

Следует уделить достаточно времени на подготовку пациента с целью оптимизировать соблюдение им схемы лечения и приверженность. Идеально, начинать эту работу, когда число CD4 снизится до 400–450 кл./мкл, обеспечив регулярный контроль числа CD4. Если пациент начал наблюдение поздно (при CD4 <200 кл./мкл) или очень поздно (CD4 <50 кл./мкл) АРТ должна быть начата безотлагательно. При этом врач должен выявить наиболее важные потенциальные препятствия соблюдению режима лечения у данного пациента и провести с ним в кратчайшие сроки соответствующую подготовительную работу по их преодолению.

Определение числа CD4 перед началом АРТ

Решение о начале АРТ должно основываться на результатах двух измерений CD4 лимфоцитов, сделанных с интервалом не менее 7 дней для исключения лабораторной ошибки или влияния сопутствующей инфекции. Однако в этом нет необходимости, если имеются результаты динамического клинико-лабораторного наблюдения за пациентом, и полученный результат соответствует имевшейся тенденции к снижению количества CD4 лимфоцитов. Если при первом обследовании полученные результаты низкого уровня CD4 соответствуют клинике симптомной ВИЧ-инфекции и/или предполагаемым срокам инфицирования и повторение иммунограммы затруднено, АРТ должна быть назначена без повторного исследования.

Если по каким-либо причинам у пациента с проявлениями заболеваний 3 или 4 стадии невозможно определение числа CD4 лимфоцитов, АРТ должна быть назначена, а иммунологическое исследование произведено при первой возможности. В этой ситуации сроки начала АРТ определяются рекомендациями по лечению конкретной ОИ. В большинстве случаев АРТ рекомендуется начинать как можно быстрее после начала лечения ОИ (не позднее чем через 2 недели). При наличии

показаний к началу АРТ, лечение должно быть отсрочено у пациентов с декомпенсацией функции органа или системы и проведено после полной стабилизации состояния пациента.

Определение вирусной нагрузки перед началом АРТ

Сама по себе ВН ВИЧ не является критерием для начала терапии. Если определение вирусной нагрузки недоступно, для принятия решения о начале АРТ достаточно данных о числе CD4 клеток и клинике заболевания. Однако если ее определение доступно, необходимо рассчитать базовый (исходный) уровень ВН, так как он необходим для оценки эффективности лечения в дальнейшем. Высокая ВН (более 100000 копий/мл) связана с высокой вероятностью быстрого снижения числа лимфоцитов CD4 и прогрессированием болезни.

Если существуют ограничения для определения ВН, это исследование в первую очередь используют для оценки эффективности АРТ (см. Лабораторный мониторинг), а не для наблюдения за состоянием лиц, которым АРТ еще не назначена.

Исследование лекарственной устойчивости перед началом АРТ

В настоящее время в нашей стране исследование первичной (передаваемой) резистентности ВИЧ не доступно для всех пациентов, начинающих АРТ. Если пациент при опросе указывает на факт эпизодического приема АРВП (в особенности эфавиренца) без назначения врача или предполагается заражение от известного ЛЖВ, принимавшего АРТ с низкой приверженностью к лечению либо с его вирусологической неэффективностью, может быть рекомендовано начало АРТ с использованием в схеме ингибитора протеазы, бустированного ритонавиром или при использовании схемы на основе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы – тщательный мониторинг ВН ВИЧ для своевременного обнаружения вирусологической неэффективности и изменения схемы АРТ (см. Лабораторный мониторинг). В ряде подобных случаев, когда эффективность первой схемы особенно важна (например, ППМР) и своевременное генотипическое исследование доступно, оно может быть произведено перед назначением АРТ.

Схемы АРТ первого ряда

Для схем АРТ первого ряда рекомендуется комбинация двух нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) с эфавиренцем — нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ). Если эфавиренц использовать нельзя, его заменяют усиленным ритонавиром ингибитором протеазы (ИП/р) или невирапином (альтернативные препараты); приемлемая замена эфавиренца на третий НИОТ или ралтегравир (таблица 7). Составить нуклеозидную основу схемы из двух НИОТ можно разными способами.

Таблица 7 — Рекомендуемые схемы АРТ первого ряда — предпочтительные, альтернативные и приемлемые

| Схемы | Схема АРТ | Комбинация НИОТ | | Третий АРВП в схеме |
|-------------------------|---|--|--------------------------------------|--|
| | | первый АРВП | второй АРВП | |
| Предпочтительные | 2 НИОТ + эфавиренц | Эмтрицитабин ^Г или ламивудин ^Г | Тенофовир ^Г | Эфавиренц |
| Альтернативные | 2 НИОТ + 1 ИП/р ^а или невирапин ^б | | Абакавир или зидовудин ^в | 1 ИП/р ^а или невирапин ^б |
| Приемлемые ^д | | | Зидовудин или тенофовир ^в | Абакавир или тенофовир, или ралтегравир |

Примечания:

1 — ^а — атазанавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир (предпочтительные препараты), дарунавир/ритонавир (альтернативные препараты) и фосампренавир/ритонавир и саквинавир/ритонавир (приемлемые препараты).

2 — ^б — невирапин — альтернативный препарат с хорошо изученной эффективностью, в то же время способный вызвать тяжелые побочные эффекты вскоре после начала лечения. Безопаснее всего использовать невирапин у лиц с низким числом лимфоцитов CD4 при невозможности назначить эфавиренц или ИП/р.

3 — ^в — возможно использование только двух комбинаций из трех НИОТ, а именно зидовудин + ламивудин или эмтрицитабин + абакавир и зидовудин + ламивудин или эмтрицитабин + тенофовир; их применяют только в том случае, если более эффективные и более безопасные схемы недоступны или противопоказаны.

4 — ^Г — АРВП, которые предпочтительно комбинировать в схеме у ВИЧ-инфицированных, страдающих хроническим гепатитом В (независимо от того, требует он лечения или нет).

5 — ^д — диданозин, обладающий сильной митохондриальной токсичностью, в таблице не указан, но может быть использован в особых ситуациях, когда нет более безопасных вариантов.

Выбор препаратов комбинации двух НИОТ (нуклеозидной основы)

Одним из двух НИОТ должен быть ламивудин (ЗТС) или эмтрицитабин (ФТС), которые обладают сходной эффективностью и не имеют клинически значимых побочных эффектов; эти препараты взаимозаменяемы. Устойчивость к препаратам развивается быстро, если АРТ не полностью подавляет репликацию ВИЧ. Сочетание в схеме АРТ ламивудина с эмтрицитабином строго противопоказано из-за аналогичности препаратов.

Вторым НИОТ должен быть один из четырех препаратов, перечисленных ниже. Все они обладают сопоставимой противовирусной активностью (при условии переносимости). Если режим АРТ не полностью подавляет репликацию ВИЧ, устойчивость ко всем препаратам развивается медленно (несмотря на различие

основных мутаций устойчивости). Побочные эффекты у этих препаратов разные.

Не аналоги тимидина:

тенофовир (TDF) переносится лучше зидовудина. Основной побочный эффект — острое поражение почек (нарушение функции проксимальных канальцев, известное как синдром Фанкони), которое встречается относительно редко (0,5–1%) и может развиваться вскоре после начала лечения. Прогрессирует ли имевшееся до начала АРТ поражение почек, остается под вопросом. Кроме того, тенофовир может нарушить минерализацию костей и способствовать остеопении и остеопорозу;

абакавир (ABC) у пациентов с ВН ВИЧ >100000 копий/мл обладает меньшей противовирусной активностью, чем тенофовир. Переносится он лучше, чем зидовудин. Однако у носителей аллеля гистосовместимости HLA (B*5701) абакавир вызывает реакцию гиперчувствительности обычно в первые 6 недель после начала лечения. Поэтому перед назначением абакавира, при наличии соответствующих лабораторных возможностей рекомендуется провести генетическое исследование для выявления HLA B*5701 и при его обнаружении абакавир не назначают. Распространенность этого аллеля среди европейцев составляет 3–10%. Следует соблюдать осторожность, назначая абакавир совместно с другими препаратами, обладающими сходными побочными эффектами (например, с ко-тримоксазолом, невирапином или фосампренавиром). Длительный прием абакавира ассоциируется с повышенным риском ишемической болезни сердца у лиц с опасностью данной патологии;

диданозин (ddI) в комбинации с ламивудином (или эмтрицитабином) и эфавиренцем проявляет хорошую противовирусную активность. Он может вызвать периферическую нейропатию и панкреатит, а наблюдательные исследования показали, что длительный прием диданозина повышает риск портальной гипертензии нецирротического происхождения.

Аналог тимидина:

зидовудин (известный также как азидотимидин) (AZT) применяется уже более двух десятилетий. Он может вызвать тошноту, анемию и нейтропению в первые недели после начала лечения. Через несколько лет прием зидовудина способен привести к липодистрофии.

Выбор третьего препарата

При формировании АРТ первого ряда к двум НИОТ можно добавлять препараты трех классов: ННИОТ, ИП и ралтегравир — ингибитор интегразы (ИИ); можно также использовать схему из трех НИОТ. Важно отметить, что препараты классов ННИОТ, ИП/р и ИИ обладают сравнимой активностью, и замена любого из них другим при переходе на второй ряд или из-за непереносимости не приводит к снижению эффективности схемы, т. е. у пациентов, начавших АРТ со схемы на основе ИП/р, остаются в запасе схемы на основе ННИОТ или ИИ, и наоборот.

В настоящее время известны три ННИОТ, которые используются в схемах АРТ; одновременно можно применять лишь один из них. Эти препараты имеют различные спектры побочных эффектов, разную степень предпочтительности и разную очередность использования в схемах АРТ.

Эфавиренц (EFV) обладает самой высокой противовирусной активностью, а спектр его лекарственных взаимодействий позволяет применять этот препарат

одновременно с противотуберкулезными средствами, не снижая доз. Два главных недостатка препарата — тяжелое побочное действие на центральную нервную систему (ЦНС) и тератогенность. Побочные эффекты на ЦНС возникают у многих пациентов и проявляются сразу же после начала лечения; со временем их интенсивность снижается. Пациентам следует подробно рассказать о побочном действии на ЦНС и посоветовать принимать эфавиренц только перед сном. Препарат не назначают лицам с тяжелым психическим заболеванием в анамнезе, поскольку он может спровоцировать рецидив. Эксперименты на животных продемонстрировали возможность тератогенного действия эфавиренца, поэтому женщинам детородного возраста его назначают только тогда, когда используется надежная контрацепция. В то же время эфавиренц не противопоказан беременным во II и III триместрах. Препарат существенно снижает концентрацию метадона в крови, приводя к абстинентному синдрому; при совместном применении требуется увеличение дозы метадона. И наоборот, после отмены эфавиренца концентрация метадона возрастает столь сильно, что может развиваться угрожающее жизни состояние.

Невирапин обладает противовирусной активностью, по-видимому, сопоставимой с таковой эфавиренца и усиленноритонавироматазанавира. Однако он может вызывать тяжелую сыпь и гепатит, который развивается в первые 6 недель после начала лечения. Риск гепатита выше у женщин (по сравнению с мужчинами) и у лиц, начавших принимать невирапин при относительно высоком числе лимфоцитов CD4. Из-за этого у пациентов со среднетяжелым или тяжелым нарушением функции печени, гепатитами В и С, у женщин с числом лимфоцитов CD4 >250 кл./мкл и мужчин с числом лимфоцитов CD4 >400 кл./мкл, начинающих АРТ, препарат применяют с осторожностью и только тогда, когда нет других, более безопасных средств. В то же время для пациентов, у которых репродукция ВИЧ уже подавлена с помощью АРТ (ВН ниже порога чувствительности тест-системы), число лимфоцитов CD4 при назначении невирапина не имеет значения. Для лучшей переносимости в первые 2 недели препарат назначают в половине рекомендуемой дозы. После начала лечения измеряют активность АлАТ: если она более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, невирапин отменяют. Препарат нельзя использовать одновременно с рифампицином (противотуберкулезное средство); кроме того, он влияет на метаболизм метадона, дозы которого нужно корректировать.

Этравирин в схемах первого ряда не используется (см. «Резервные схемы АРТ»).

ННИОТ противопоказаны, если возбудителем инфекции служит ВИЧ-2, поскольку он обладает природной устойчивостью к этому классу препаратов, к невирапину также ВИЧ-1, группы О.

И эфавиренц, и невирапин можно принимать 1 раз/сут. Если АРТ подавляет репликацию ВИЧ не полностью, к ним быстро развивается устойчивость. Поскольку препараты имеют сходный профиль резистентности, к ним развивается полная перекрестная устойчивость. Оба препарата обладают серьезными побочными эффектами, требующими тщательного наблюдения, особенно в первое время после их назначения. Тем не менее, если первые 3–4 мес приема эфавиренца или

невирапина прошли без побочных эффектов и схема АРТ оказалась эффективной, каждый из этих препаратов обычно применяется подолгу.

Ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром (ИП/р)

Рекомендуется комбинировать большинство ИП с низкой дозой ритонавира, который увеличивает их сывороточную концентрацию. Есть несколько ИП/р, которые могут быть включены в схему первого ряда (примечание «а» к таблице 7): атазанавир/ритонавир (ATV/r), лопинавир/ритонавир (LPV/r), дарунавир/ритонавир (DRV/r), фосампренавир/ритонавир (FPV/r) и саквинавир/ритонавир (SQV/r). Атазанавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир можно принимать 1 раз/сут. Атазанавир/ритонавир вызывает желтуху и нефролитиаз, лопинавир/ритонавир — тошноту и диарею, дарунавир/ритонавир — сыпь, фосампренавир/ритонавир — сыпь и диарею. Кроме того, ИП увеличивают риск развития сердечнососудистых заболеваний. ИП/р нельзя принимать одновременно с рифампицином, назначаемым для лечения туберкулеза; замена рифампицина на рифабутин (150 мг 3 раза в неделю) предоставляет такую возможность. ИП вступают во взаимодействие с препаратами, применяющимися для лечения сопутствующих заболеваний. Устойчивость к ИП развивается медленно, поэтому эти препараты предпочтительны, когда есть сомнения в соблюдении пациентом режима лечения. Назначают их и тогда, когда ННИОТ противопоказаны.

Ингибитор интегразы (ИИ)

Единственный представитель этого класса препаратов — ралтегравир — в составе схем первого ряда обладает эффективностью, сопоставимой с таковой предпочтительных препаратов. Тяжелые побочные эффекты на сегодняшний день не наблюдались. При проведении АРТ в рамках общественного здравоохранения ралтегравир обычно оставляют для резервных схем (из-за его высокой стоимости). К нему легко возникает устойчивость возбудителя и практически отсутствуют сведения об отдаленных побочных эффектах.

Допустимо использовать две схемы из трех НИОТ. Однако обе они менее эффективны, чем схемы, состоящие из препаратов разных классов, поэтому их применяют только тогда, когда невозможно применение других, более эффективных, схем.

Зидовудин + ламивудин + абакавир: как схема АРТ первого ряда она уступает по противовирусной активности предпочтительным схемам, особенно у пациентов с высокой вирусной нагрузкой.

Зидовудин + ламивудин + тенофовир: как схема АРТ первого ряда она сопоставима по активности с предпочтительными и альтернативными схемами.

Другие схемы из трех НИОТ либо имеют низкую противовирусную активность, например, тенофовир + абакавир + ламивудин, либо не достаточно изучены. Не рекомендуются для АРТ первого ряда также некоторые комбинации НИОТ (например, комбинация тенофовира с диданозином).

Выбор схемы АРТ первого ряда в особых ситуациях

Хронический гепатит В

Предпочтительная нуклеозидная основа — комбинация тенофовира и эмтрицитабина (или ламивудина). Оба препарата активны также в отношении вируса гепатита В. Когда ламивудин или эмтрицитабин назначаются в сочетании с

абакавиром или зидовудином, вирус гепатита В быстро приобретает лекарственную устойчивость.

Туберкулез

Рифампицин снижает сывороточные концентрации невирапина, эфавиренца, всех ИП/р и ралтегравира, поэтому у пациентов, получающих АРТ, рифампицин рекомендуется заменять рифабутином. Если рифабутин недоступен, предпочтительными схемами служат эфавиренц + 2 НИОТ и схемы из трех НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир, зидовудин + ламивудин + тенофовир и зидовудин + эмтрицитабин + тенофовир). Если используется альтернативная схема на основе трех НИОТ, то в дальнейшем, после отмены рифампицина как противотуберкулезного препарата, рекомендуется переход на другую, более эффективную схему АРТ. У пациентов с множественной или широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ или ШЛУ МБТ) при выборе АРТ необходимо руководствоваться информацией о взаимодействии АРВП с резервными противотуберкулезными препаратами.

Женщины репродуктивного возраста

Назначение эфавиренца возможно только при условии надежной контрацепции; в противном случае рекомендуются другие схемы АРТ.

ЛЖВ, получающие заместительную терапию опиоидами

При использовании эфавиренца, невирапина и лопинавира/ритонавира дозу метадона необходимо увеличить, чтобы предупредить возникновение абстинентного синдрома. При пересмотре схемы АРТ и отмене перечисленных АРВП необходима осторожность, поскольку возможна передозировка метадона.

Ожидаемая низкая приверженность

Вместо ННИОТ рекомендуется использовать ИП/р для уменьшения риска возникновения лекарственной устойчивости возбудителя.

Психические расстройства

Эфавиренц относительно противопоказан, рекомендуется использовать другие схемы АРТ.

Приверженность АРТ

Для того чтобы АРТ на протяжении длительного времени была эффективной, необходимо строгое соблюдение назначенной схемы лечения, начиная с самого первого дня. Под строгим соблюдением (высоким уровнем приверженности) подразумевается ежедневный прием всех препаратов в назначенных суточных дозах на протяжении всего времени лечения. Несоблюдение режима лечения (низкий, или недостаточный, уровень приверженности) имеет отрицательные последствия для пациентов, общественного здравоохранения и национальной экономики.

Поскольку несоблюдение пациентами режима лечения приводит к возникновению мутаций устойчивости и отбору устойчивых штаммов ВИЧ (вторичная или приобретенная резистентность ВИЧ), возможности дальнейшего выбора активных препаратов снижаются. Если у возбудителя возникло достаточное количество мутаций, сделавших его абсолютно нечувствительным к тому или иному препарату, пациент никогда больше не сможет использовать этот препарат. Более того, появление мутаций устойчивости часто означает не только нечувствительность возбудителя к одному или нескольким препаратам применяемой схемы АРТ, но и

устойчивость ко всем препаратам того же класса (перекрестную устойчивость), что еще больше снижает возможности дальнейшего выбора активных препаратов.

С ростом распространенности устойчивых штаммов ВИЧ растет вероятность их передачи вновь инфицированным (первичная или передаваемая резистентность ВИЧ). Заражение устойчивым штаммом вируса снижает возможности выбора эффективной схемы первого ряда и отрицательно сказывается на результатах АРТ, если перед ее назначением не исследуется лекарственная устойчивость.

Распространение устойчивых штаммов ВИЧ ведет к увеличению использования схем АРТ второго и третьего ряда, а также резервных схем, которые, как правило, дороже схем первого ряда. Несоблюдение режима лечения повышает риск прогрессирования болезни, а следовательно, увеличивает затраты на лечение ОИ.

Ответственность пациента — принимать все назначенные препараты в назначенных дозах; обязанность врача, назначающего АРТ — добиться, чтобы пациент осознал важность соблюдения режима лечения, и обеспечить ему необходимые меры поддержки для соблюдения врачебных предписаний.

Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения

Персонал, предоставляющий помощь и лечение, должен выявлять факторы, которые приводят к несоблюдению режима терапии, и содействовать их устранению.

Факторы, относящиеся к пациенту, и меры их устранения

Роль самих пациентов является определяющей. На основании демографических и социальных характеристик невозможно предсказать, насколько тщательно пациент будет соблюдать режим лечения. Кроме того, у одного и того же пациента с течением времени уровень приверженности может меняться. Низкий уровень приверженности время от времени наблюдается у большинства ЛЖВ, получающих АРТ.

Причины низкой приверженности:

- употребление наркотиков и алкоголя (возможна нерегулярность приема любых препаратов);
- плохое питание;
- религиозные убеждения;
- страх, что из-за регулярного приема препаратов произойдет раскрытие ВИЧ-статуса;
- боязнь побочных эффектов и сомнения в необходимости медикаментозного лечения;
- психические заболевания, в т. ч. депрессия;
- недоступность АРТ (в т. ч. трудности с доступом к медицинской помощи);
- «таблеточная усталость»;
- лишение свободы.

Способы поддержки приверженности:

- постоянное разъяснение необходимости АРТ и соблюдения режима лечения;
- своевременное преодоление заблуждений пациента;

- регулярная оценка соблюдения режима АРТ;
- помощь равных консультантов;
- регулярная оценка психического здоровья;
- оценка поведенческих навыков, необходимых для соблюдения режима лечения;
- обращение за помощью в специализированные социальные службы и другие учреждения.

Факторы, относящиеся к работникам здравоохранения

Оказывая поддержку пациентам, работники здравоохранения должны четко понимать необходимость высокого уровня приверженности и роль соблюдения режима лечения в предупреждении развития лекарственной устойчивости. Профессионалы, работающие с ЛЖВ, должны постоянно повышать уровень знаний о способах повышения приверженности лечению. Существует ряд стратегий, которые должны помочь персоналу обеспечить высокий уровень приверженности АРТ.

Медицинских работников нужно привлекать к участию в программах укрепления приверженности, повышать их квалификацию.

Изучение предпочтений пациентов в отношении лечения, их образа жизни может способствовать повышению приверженности.

Помощь в соблюдении режима лечения необходимо предлагать всем пациентам, поскольку у всех в процессе лечения могут наблюдаться колебания уровня приверженности.

Поскольку тщательное соблюдение режима лечения требует постоянных, а не разовых усилий, поддержку необходимо предлагать и в начале АРТ, и при изменении схемы лечения, и во время плановых визитов к врачу. Вирусологическая неудача обычно является следствием несоблюдения режима лечения, поэтому она служит важнейшим поводом для укрепления приверженности и оказания поддержки.

Медицинские работники должны быть уверены в том, что пациент хорошо понимает особенности ВИЧ-инфекции и связь между соблюдением назначений и развитием лекарственной устойчивости; знает о возможных побочных эффектах АРТ. Устная информация должна подкрепляться письменными рекомендациями.

Персонал должен предлагать пациентам использовать все способы, облегчающие соблюдение режима лечения (от ведения дневника или графика приема препаратов, использования аптечки-органайзера и электронных напоминающих устройств, до привлечения членов семьи и друзей, которые будут напоминать о приеме таблеток).

Соблюдение режима терапии улучшается, если пациенты положительно оценивают свои отношения с врачом и другим персоналом.

Обсуждая с пациентом проблему приверженности, следует побуждать его к диалогу и задавать открытые вопросы (например, «Расскажите, пожалуйста, как вы принимали препараты на прошлой неделе»).

Сотрудничество между лечебными учреждениями и общественными организациями может помочь донести необходимую информацию до населения; это

особенно касается труднодоступных групп населения и некоторых этнических групп.

Пациенту должен быть обеспечен постоянный и непрерывный доступ к АРТ после ее начала.

Факторы, относящиеся к схеме лечения, и меры их устранения

При схемах, требующих приема препаратов более 2 раз/сут, режим лечения соблюдается хуже, хотя различий в уровне приверженности при приеме препаратов 1 или 2 раз/сут, по-видимому, нет. Тем не менее, образ жизни некоторых пациентов препятствует двукратному приему препаратов, поэтому однократный прием способствует повышению их приверженности лечению.

Малое число таблеток повышает вероятность хорошего вирусологического ответа на лечение.

Уровень приверженности лечению не коррелирует с каким-либо определенным классом АРВП. Однако противоречия в требованиях, касающихся связи между приемом различных препаратов и приемом пищи, могут затруднять соблюдение режима.

На соблюдение режима лечения могут повлиять лекарственные взаимодействия и побочные эффекты. Препятствием может стать ожидание пациентом дискомфорта после приема препарата. Пациенты могут пропускать прием из-за тошноты или рвоты, а сон, вызванный усталостью, может заставить их пропустить время приема последней дозы.

Способы поддержки приверженности:

- привязка режима лечения к образу жизни пациента (режиму питания, сна, работы)
- демонстрация пациенту самих таблеток перед выбором схемы лечения
- просвещение по вопросам, связанным с побочными эффектами препарата: какие именно эффекты, когда могут возникать, исчезнут ли они при продолжении приема препарата, как с ними справляться, что делать при их появлении (например, обратиться к врачу за советом, ни в коем случае не прекращать прием препарата без предварительной консультации и т. д.)
- выдача препаратов при первом назначении АРТ в небольших количествах через короткие промежутки времени помогает выявить проблемы с соблюдением режима лечения до того, как они приведут к развитию устойчивости
- ограничение возможностей перерывов в лечении и неправильного применения препаратов
- использование схем с однократным приемом препаратов и комбинированных препаратов с фиксированным содержанием активных веществ позволяет уменьшить количество таблеток и полезно на ранних стадиях терапии
- прием препаратов под контролем персонала (DOT-терапия), особенно госпитализированными пациентами и потребителями наркотиков
- изменение образа жизни, препятствующего соблюдению режима терапии (социальная и психологическая поддержка, лечение психических расстройств, заместительная терапия опиоидами, дисульфирам)
- регулярное общение с пациентами.

Оценка эффективности АРТ

Об успехе АРТ судят по вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям (таблица 8).

Таблица 8 — Критерии эффективности лечения

| Показатель | Вирусологические | | Иммунологические | Клинические | |
|------------|----------------------------|--------------------------------|---|---|---|
| | Вирусная нагрузка | | Число CD4 | Проявления клинической стадии по классификации ВОЗ | Переносимость |
| Сроки | 24 недели ^а | 48 недель ^а и далее | 24–48 недель и далее | Через 12 недель после начала АРТ клинические проявления должны отсутствовать или их должно быть мало ^б | Постоянная оценка |
| Цель | <200 копий/мл ^в | <50 копий/мл ^в | Повышение от исходного уровня как минимум на 50–100 кл./мкл | Соответствует проявлениям стадии 1 или 2 ^б | Через 3 мес. после начала приема АРВП побочные эффекты должны отсутствовать |

Примечания:

1 — ^а — вирусная нагрузка уменьшается постепенно: у большинства пациентов (за исключением имеющих изначально высокую вирусную нагрузку) через 24 недели АРТ она должна быть <50 копий/мл либо демонстрировать выраженную тенденцию снижения до этого уровня.

2 — ^б — дополнительную информацию о синдроме восстановления иммунитета см. ниже.

3 — ^в — пороговые значения ВН указаны согласно рекомендациям ВОЗ; получаемые на практике результаты определения ВН доступными тест системами должны с ними соотноситься.

Под неудачей АРТ понимают и недостаточный ответ на лечение (меньше ожидаемого, таблица 8), и наличие побочных эффектов, которые препятствуют продолжению лечения по данной схеме (независимо от того, эффективна она или нет).

Неудачу АРТ можно выявить с помощью клинических, иммунологических и вирусологических критериев. Поскольку первой целью АРТ служит предотвращение репликации ВИЧ, вирусологический ответ — наиболее прямой и чувствительный показатель успеха лечения или его неудачи. Иммунологические и клинические критерии должны применяться для решения о неэффективности АРТ и смене режима терапии только при недоступности определения ВН ВИЧ. Регулярное измерение ВН рекомендуется всем пациентам, получающим АРТ.

Вирусологический ответ и вирусологическая неудача

Вирусная нагрузка – самый ранний показатель успеха или неудачи АРТ. У пациентов, соблюдающих режим лечения, через 2–4 недели после начала АРТ она уменьшается в 10–100 раз (т. е. на 1–2 десятичных логарифма).

Если ВН не упала ниже 200 копий/мл на 24-й неделе лечения или ниже 50 копий/мл на 48-й неделе лечения, говорят о вирусологической неудаче. У пациентов с исходно высокой ВН достижение уровня ниже 50 копий/мл занимает больше времени, однако через 48 недель после начала лечения у каждого ВИЧ-инфицированного, если АРТ эффективна, ВН должна быть ниже 50 копий/мл.

Если ВН уже снизилась до нужного уровня, а затем проведенное дважды измерение с интервалом как минимум 2 недели показывает, что она вновь возросла до уровня выше 200 копий/мл, и пациент при этом продолжает АРТ, говорят о возвратной виремии — как форме вирусологической неудачи лечения.

Если при вирусологической неудаче просто продолжать прием АРВП и ничего не предпринимать, высок риск постепенного накопления у ВИЧ мутаций лекарственной устойчивости (если их еще нет). Если же ВН удерживается на уровне ниже 200 копий/мл, мутации устойчивости у ВИЧ, по-видимому, не возникают.

Небольшие подъемы ВН от уровня, не поддающегося количественному определению (например, 50 или 200 копий/мл), до уровня, не превышающего 1000 копий/мл, называются «всплесками». Они могут регистрироваться и без появления устойчивых штаммов вируса, но, тем не менее, должны стать поводом для обсуждения с пациентом вопросов соблюдения режима лечения. ВН следует измерить еще раз через 2–4 недели.

Хороший вирусологический ответ на лечение следует использовать в качестве подкрепляющего стимула при обсуждении с пациентом вопросов приверженности; недостаточный вирусологический ответ – четкий сигнал, требующий тщательной проверки соблюдения пациентом режима лечения. Помимо недостаточной приверженности причинами вирусологической неудачи могут быть первичная лекарственная устойчивость, взаимодействие препаратов, а также лабораторная ошибка.

Если причина вирусологической неудачи не выявлена и приняты все возможные меры по поддержке приверженности лечению, показан переход на схему АРТ второго ряда.

Иммунологический ответ

В среднем за первый год АРТ число лимфоцитов CD4 увеличивается на 150 кл./мкл. Если в течение первого года АРТ число лимфоцитов CD4 не повысилось более чем на 50 кл./мкл говорят об иммунологической неудаче лечения. Недостаточный иммунологический ответ может быть обусловлен вирусологической неудачей лечения, возрастом пациента и принимаемыми АРВП (зидовудин, комбинация диданозина и тенофовира).

Не доказано, что пересмотр схемы АРТ и меры по поддержке приверженности лечению приведут к улучшению клинических результатов, если иммунологическая неудача лечения наблюдается на фоне хорошего вирусологического ответа (см. выше).

Повторная оценка приверженности и меры по ее поддержке, а также переход

на схему АРТ второго ряда у пациентов с невозросшим числом лимфоцитов CD4 или, что более важно, понизившимся, показаны только в том случае, если расчет вирусной нагрузки недоступен.

Клинический ответ

Обычно через недели или месяцы после начала АРТ симптомы ВИЧ-инфекции либо вообще пропадают (стадия 1 по классификации ВОЗ), либо сводятся к минимуму (стадия 2).

Возникновение после начала АРТ ОИ, характерных для 3 или 4 стадии, может свидетельствовать как о неэффективности АРТ, так и о развитии синдрома восстановления иммунной системы (СВИС). Разграничить эти две ситуации без определения ВН ВИЧ невозможно.

Схемы второго ряда

Когда схема АРТ первого ряда терпит неудачу, причины недостаточного ответа на лечение изучены и все необходимые меры приняты, а ситуация не улучшается, рекомендуется перевести пациента на схему второго ряда, заменив все АРВ-препараты.

Схема АРТ второго ряда — это следующая схема, на которую переходят сразу же после неудачи схемы первого ряда.

Перед пересмотром схемы АРТ, пока пациент еще получает терапию по схеме первого ряда, рекомендуется определить лекарственную устойчивость возбудителя: в схему второго ряда следует включить препараты как минимум двух классов, к которым согласно полученным результатам должна быть сохранена чувствительность.

В условиях, когда своевременно определить лекарственную устойчивость возбудителя невозможно или эти исследования вообще недоступны, выбор препаратов для схемы второго ряда зависит от состава схемы первого ряда; рекомендации приведены в таблице 9.

Выбор НИОТ

Минимальные изменения при выборе схемы второго ряда — один или два новых НИОТ, как указано в таблице 9.

Если схема первого ряда включала аналог тимидина, рекомендуется выбрать тенофовир (предпочтительный препарат) или абакавир (альтернативный препарат). И наоборот, если схема первого ряда включала не аналог тимидина, следует выбрать зидовудин в комбинации с диданозином или ламивудином.

Если схема первого ряда включала ламивудин или эмтрицитабин, некоторые специалисты рекомендуют сохранить их в схеме второго ряда, несмотря на высокую вероятность возникновения к ним мутаций устойчивости. Имеются данные, что даже в случае устойчивости ВИЧ к ламивудину препарат эффективен в вирусологическом и клиническом отношении; в то же время маловероятно, чтобы продолжение приема ламивудина помогло схеме второго ряда достичь полного подавления репликации ВИЧ. Альтернативная рекомендация – заменить ламивудин или эмтрицитабин на этравирин или ралтегравир.

Выбор ИП

Если схема первого ряда включала ННИОТ, в схему второго ряда рекомендуется включить ИП/р. Можно использовать этравирин, если результаты

определения лекарственной устойчивости показывают, что возбудитель сохранил к нему чувствительность; однако в схемах второго ряда этравирин должен сочетаться с ИП/р.

ИП различаются между собой по числу мутаций, необходимых для развития устойчивости к ним (так называемый генетический барьер), а также по спектру побочных эффектов, количеству таблеток, суточной дозе и стоимости.

Одним из препаратов с самым высоким генетическим барьером является дарунавир, усиленный ритонавиром; несколько ниже этот барьер у лопинавира, усиленного ритонавиром.

Профили устойчивости атазанавира, фосампренавира и саквинавира, усиленных ритонавиром, различаются мало, и это почти не имеет клинического значения для схем второго ряда.

Выбирая ИП, необходимо учитывать возможные побочные эффекты, сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия, а также предпочтения пациента.

Если потерпевшая неудачу схема первого ряда включала ИП, выбор схемы второго ряда должен быть основан на профиле лекарственной устойчивости. Если исследование лекарственной устойчивости возбудителя недоступно, причиной неэффективности схемы первого ряда следует считать устойчивость к входящим в нее ИП.

Лопинавир, усиленный ритонавиром или атазанавир, усиленный ритонавиром — предпочтительные препараты для схемы АРТ второго ряда. Если возбудитель имеет первичную (передаваемую) или вторичную (приобретенную) устойчивость к ИП или есть основания подозревать ее, предпочтительным препаратом из ИП/р становится дарунавир/ритонавир.

Таблица 9 — Схемы АРТ второго ряда, рекомендованные при вирусологической неудаче схемы первого ряда в условиях, когда своевременное определение лекарственной устойчивости ВИЧ невозможно

| Схема первого ряда, потерпевшая неудачу | Схемы второго ряда | | | | | |
|---|---------------------|-----------------------|---------------------|-------------|---------------------|-----------------------|
| | предпочтительные | | альтернативные | | приемлемые | |
| | НИОТ | Третий АРВП | НИОТ | Третий АРВП | НИОТ | Третий АРВП |
| AZT+3TC/FTC+ EFV/NVP | TDF+3TC/FTC | LPV/r или ATV/r | ABC+ 3TC/FTC | DRV/r | ddI+ 3TC/FTC | FPV/r или SQV/r |
| TNF/ABC+3TC/FTC+ EFV/NVP | AZT+ddI | LPV/r или ATV/r | AZT+ 3TC/FTC | DRV/r | AZT+ 3TC/FTC | FPV/r или SQV/r |
| 2 НИОТ+ИП/р | 2 НИОТ ^а | DRV/r | 2 НИОТ ^а | LPV/r | 2 НИОТ ^а | RAL |
| 2 НИОТ + ралтегравир (RAL) | 2 НИОТ ^а | LPV/r или ATV/r | 2 НИОТ ^а | DRV/r | 2 НИОТ ^а | |
| 3 НИОТ | 2 НИОТ ^а | LPV/r или ATV/r | 2 НИОТ ^а | DRV/r | 2 НИОТ ^а | |

Примечание — 3TC/FTC — ламивудин или эмтрицитабин; EFV/NVP — эфавиренц

или невирапин; ^a — замена двух НИОТ производится по вышеописанным принципам (см. Выбор НИОТ) или как указано в первых двух строках данной таблицы.

Ранее не получавшим ИП пациентам дарунавир/ритонавир назначают в дозе 800/100 мг 1 раз/сут, а пациентам с вирусологической неудачей схемы АРТ первого ряда на основе ИП — в дозе 600/100 мг 2 раза/сут.

Резервные схемы АРТ

При неудаче схемы АРТ второго ряда (главным образом, вирусологической), решают вопрос о переходе на резервную схему терапии. Подбор эффективной резервной схемы требует от врача больших знаний и опыта в области АРТ и изучения лекарственной устойчивости ВИЧ. В некоторых случаях лучше подождать несколько месяцев результатов теста на резистентность, чтобы назначить резервную схему, хотя такая тактика небезопасна, особенно при низком числе лимфоцитов CD4.

По возможности следует использовать два или три активных препарата, желательно из новых классов, например, дарунавир, усиленный ритонавиром, ралтегравир или этравирин, а также по возможности оптимизировать нуклеозидную основу. При условии соблюдения режима лечения такой подход у большинства пациентов заново и надолго обеспечивает вирусологический ответ.

Генетический барьер к дарунавиру с ритонавиром оказался выше, чем к лопинавиру с ритонавиром, а его эффективность, согласно имеющимся данным, не уступает таковой лопинавира с ритонавиром.

Ралтегравир должен использоваться только в комбинации с другими активными препаратами. Ралтегравир не служит подходящей заменой ИП/р на поздних этапах АРТ.

Этравирин также может быть потенциально полезен, но возбудитель может оказаться к нему нечувствительным вследствие приобретенной перекрестной устойчивости, если ранее в ходе АРТ применялись эфавиренц и/или невирапин.

При составлении резервной схемы следует избегать комбинаций из двух и более ИП (кроме ИП + ритонавир в качестве бустера), двух и более НИОТ и более трех НИОТ.

У некоторых пациентов все возможные варианты эффективной терапии оказываются исчерпаны, и ни одна схема АРТ не обеспечивает длительного вирусологического ответа. В этом случае следует продолжать попытки найти лучшую комбинацию препаратов, которая если и не сможет подавить репликацию ВИЧ, то хотя бы позволит добиться улучшения иммунологического и клинического статуса. АРТ в таких обстоятельствах не прекращают, так как, она позволяет предотвратить или замедлить снижение числа лимфоцитов CD4.

Плановый перерыв в лечении

Перерывы в лечении повышают риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и риск тяжелого поражения внутренних органов, а также ведут к отбору устойчивых штаммов ВИЧ независимо даже при вирусологически эффективной АРТ. Поэтому любые, в т. ч. плановые перерывы в лечении (например, для хирургического лечения, при изменении привычного образа жизни) не рекомендуются. Пациентам надо доходчиво объяснять, что у них всегда должен быть запас АРВП, чтобы ни при

каких обстоятельствах не прерывать АРТ, и что они сами должны об этом заботиться.

У женщин, начавших прием АРВП с целью ППМР во время беременности при $CD4 > 350$ кл./мкл, рекомендуется продолжать АРТ после окончания беременности. Исключение могут составлять женщины, у которых на момент назначения АРТ были очень низкая вирусная нагрузка (менее 1000 копий/мл) и высокое число лимфоцитов CD4 (более 500 кл./мкл).

Если по какой бы то ни было причине ВИЧ-инфицированный вынужден приостановить АРТ, в целях безопасности это должно делаться под наблюдением медицинского персонала. Если схема включает ННИОТ, рекомендуется придерживаться одной из двух тактик, направленных на снижение риска отбора устойчивых к этим препаратам штаммов ВИЧ:

- ступенчатая тактика: ННИОТ отменяют за неделю до отмены НИОТ (риск развития устойчивости к ННИОТ при этом остается, но по-видимому, он намного ниже);

- заместительная тактика: ННИОТ заменяют на ИП/р и через три недели отменяют сразу все АРВП.

При коинфекции с ВГВ в случае отмены АРВП, активных в отношении вируса гепатита В, может возобновиться его репликация и развиваться клинко-биохимическое обострение гепатита.

После прекращения АРТ ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у ЛЖВ, которые ее еще не начинали (и которым АРТ еще не показана). ВН начинает расти в первые 4–6 недель после отмены АРВП, а число лимфоцитов CD4 в первые 3–8 мес. достигает уровня, который был до начала АРТ. Примерно за такое же время происходит рост уровня ДНК вируса гепатита В у ко-инфицированных пациентов. Кроме того, перерыв в лечении может привести к появлению симптомов острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции и тромбоцитопении. Возобновлять АРТ следует как можно быстрее. При отсутствии возможности проведения теста на резистентность вирусологическая эффективность АРТ после возобновления должна отслеживаться особенно тщательно для своевременного перехода на схему второго ряда.

Медицинское наблюдение за ЛЖВ, получающими антиретровирусную терапию

Лабораторный мониторинг АРТ

Исследование ВН необходимо обеспечить всем ЛЖВ, в особенности получающим АРТ, т. к. оно:

- позволяет выявить пациентов с недостаточным ответом на лечение, нуждающихся в дополнительных вмешательствах;

- является весомым аргументом при консультировании по вопросам приверженности;

- снижает риск накопления мутаций лекарственной устойчивости у пациентов с вирусологической неудачей лечения;

- уменьшает число неоправданных переходов на более дорогие схемы АРТ второго ряда, способствуя АРТ по рекомендуемым схемам первого ряда;

- обеспечивает адекватное лечение пациентов с вирусологической неудачей;
- позволяет контролировать инфекцию, снижая риск передачи ВИЧ, особенно его устойчивых штаммов.

Все указанное выше обосновывает экономическую целесообразность этого вида мониторинга.

При наличии возможности после начала АРТ ВН должна определяться через 1, 3 и 6 мес., далее с 3-месячным интервалом первые 2 года лечения, затем при стабильно эффективной АРТ — каждые 6 мес. При невозможности обеспечить такую регулярность мониторинга всем пациентам приоритет должен отдаваться обследованию ЛЖВ, возобновившим АРТ после перерыва или начавшим получать схему второго ряда или резерва без предварительного тестирования на резистентность. У этих пациентов особенно важно своевременно отследить возможную вирусологическую неудачу. При переходе на схемы второго ряда/резерва ВН должна быть менее 500 копий/мл через 12 недель. При возобновлении АРТ сроки достижения «неопределяемой» ВН зависят от ее исходного уровня, но чаще всего через 12 недель ВН также должна быть менее 500 копий/мл или быть близкой к этому порогу.

В любом случае периодичность определения ВН не должна быть реже одного раза в 6 мес.

При проведении регулярного мониторинга ВН после начала АРТ число CD4 может определяться каждые 6–12 мес. При невозможности контролировать ВН иммунологический критерий становится основным мерилем эффективности АРТ, и число CD4 лимфоцитов должно определяться каждые 3–6 мес.

В общем случае общий и биохимический анализ крови достаточно контролировать через 1, 3, 12 мес. после начала АРТ, а затем ежегодно. При хронических вирусных гепатитах и других заболеваниях печени контроль печеночных показателей должен осуществляться каждые 6 мес. При использовании в схеме невирапина печеночные пробы в биохимическом анализе должны контролироваться через 2, 4 недели, затем каждые 3 мес. после начала АРТ в течение первого года лечения; затем — как обычно. При назначении тенофовира показатели азотовыделительной функции почек и протеинурия должны контролироваться через 2 недели, 1, 3 и 12 мес., затем — ежегодно. Если в этот период будут обнаружены изменения, исследования следует повторять каждые 6 мес.

Уровень холестерина и триглицеридов контролируют ежегодно, в особенности при использовании схем с ИП/р. При повышении и подборе препаратов для медикаментозной коррекции — чаще.

Синдром восстановления иммунитета

У пациентов, начавших АРТ на уровне CD4 <100 кл./мкл, довольно часто возникает воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ), проявляющийся развитием не диагностированных ранее ВИЧ-ассоциированных заболеваний (инфекций или опухолей) или ухудшением течения ОИ, на фоне адекватного лечения которой была начата АРТ. ВСВИ не свидетельствует в пользу неэффективности лечения (АРТ и/или химиотерапии инфекции). Более того, его лабораторными критериями является снижение ВН более чем в 10 раз и увеличение

числа CD4 лимфоцитов по отношению к показателям при начале АРТ. Синдром чаще развивается в ближайшие 3 мес. после начала АРТ или перехода на новую схему после вирусологической неудачи лечения, хотя некоторые состояния могут манифестировать в сроки до 6–12 мес. Принято считать, что ВСВИ заключается в развитии разнообразных воспалительных реакций на антигены инфекционных агентов и неоплазм в условиях более активного, но все еще разбалансированного иммунного ответа вследствие подавления репликации ВИЧ.

Спектр проявлений ВСВИ исключительно широк: туберкулез, ЦМВ, криптококкоз, герпес Зостер, генитальный герпес, атипичный микобактериоз, саркома Капоши, лимфома, обострение пролеченной пневмоцистной пневмонии и др. У пациентов с коинфекцией ВИЧ с ВГВ и/или ВГС может развиваться клинико-биохимическое обострение гепатита, которое трудно дифференцировать от токсических эффектов используемых АРВП. Опасения развития ВСВИ не должны быть препятствием своевременному назначению АРТ, т. к. его отсрочка у пациентов с низким числом CD4 лимфоцитов ассоциируется с большим риском летального исхода.

Для симптоматического лечения ВСВИ в легких случаях могут быть использованы нестероидные противовоспалительные средства, в тяжелых — преднизолон в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут.

Мониторинг приверженности лечению

У каждого пациента во время плановых визитов нужно оценивать, насколько тщательно соблюдается режим АРТ. Для этого используют различные методы. Оптимизация приверженности лечению в первые 4–6 мес. после начала АРТ является решающим фактором, обеспечивающим долговременный успех терапии.

При вирусологической неудаче врач обязательно должен обсудить с пациентом вопрос соблюдения режима лечения.

Поддержка соблюдения режима должна быть частью повседневной работы всего персонала, оказывающего помощь ВИЧ-инфицированным. Необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом его потребностей на данном этапе лечения. При каждом визите медработник должен убедиться в том, что пациент:

- имеет моральную и практическую поддержку;
- приспособил прием препаратов к своему распорядку дня;
- понимает, что несоблюдение режима лечения приводит к лекарственной устойчивости;
- осознает, что нужно принимать все дозы;
- не чувствует стеснения при приеме препаратов в присутствии других лиц;
- не пропускает визитов к врачу и выполняет его предписания;
- знает о взаимодействиях АРВП и их побочных эффектах;
- осведомлен о тревожных симптомах и других обстоятельствах, при которых он должен обратиться к врачу.

Когда пациент уже получает АРТ, могут появиться другие проблемы, требующие своевременного обсуждения:

- лечение депрессии для укрепления заинтересованности в лечении и в

улучшении его долгосрочных результатов;

- коррекция лекарственных взаимодействий и доз;
- обеспечение поддержки пациентам с зависимостью от психоактивных веществ или алкоголя во время срывов.

Методы оценки приверженности:

- оценка соблюдения режима лечения со слов пациента (самоотчет) — хороший, но не идеальный метод. По сравнению с другими методами при этой оценке приверженность АРТ может завышаться. Метод эффективен у мотивированных на лечение пациентов. В отличие от методов, основанных на контроле со стороны медработника, этот метод позволяет повысить ответственность пациента в отношении терапии;

- оценка медработником, как показали исследования, неточна и использовать этот метод не рекомендуется;

- мониторинг концентрации препарата в сыворотке — дорогой метод и пока не может использоваться для всех АРВП, в нашей стране недоступен в рутинной клинической практике, имеет ряд ограничений;

- система мониторинга лечения (MEMS) часто используется для исследований. Электронное устройство на флаконе с таблетками регистрирует число открываний крышки флакона. Этот показатель коррелирует с прогнозируемым вирусологическим ответом на АРТ. Метод не пригоден для препаратов в блистерной упаковке;

- оценка регулярности посещений центра для получения АРВП — наиболее простой и эффективный метод, хотя и не самый точный;

- проба с узнаванием таблеток — новый метод оценки приверженности лечению, по точности соответствующий самоотчету — методу, доказавшему свою пригодность. Пациенту предлагают выбрать из горки таблеток те, которые входят в его схему терапии;

- суррогатные маркеры — отсутствие свидетельств вирусологической или при недоступности определения ВН – иммунологической эффективности. Оценка этим методом дает запоздалые результаты (3–6 мес. после начала приема новой схемы АРТ), что способствует накоплению мутаций резистентности. Причиной недостаточно быстрого снижения ВН могут быть также особенности метаболизма препарата и лекарственные взаимодействия (см. ниже).

Тактика при побочных эффектах АРВП

Побочные эффекты при приеме АРВП встречаются часто и требуют принятия решений (таблица 11).

Тактика устранения побочных эффектов:

- перед началом АРТ пациенту рассказывают о возможных побочных эффектах и о том, что нужно делать в случае их появления. Важно, чтобы пациент мог обратиться к специалисту по ВИЧ-инфекции в любой момент времени, особенно в первые несколько недель после начала АРТ;

- при возникновении побочного эффекта следует оценить степень его тяжести и возможность самостоятельного разрешения. Если принимать препарат дальше нельзя, пересматривают схему АРТ; в остальных случаях пациента следует

успокоить и тщательно наблюдать;

- если у пациента имеется риск развития побочных эффектов, например, он получает один или несколько препаратов, известных своей повышенной токсичностью, или если лабораторные данные свидетельствуют о скором клиническом проявлении побочного эффекта либо необратимой органной дисфункции, нужно провести упреждающий пересмотр схемы АРТ. Однако это делается только в том случае, если доступны более безопасные и в то же время сопоставимые по противовирусной активности АРВП;

- препарат, вызвавший побочный эффект, желательно заменять препаратом того же класса.

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия при АРТ могут быть серьезной проблемой. ЛЖВ приходится принимать множество различных лекарственных средств как для лечения самой ВИЧ-инфекции, так и ее осложнений, а также сопутствующих заболеваний.

Снижение концентрации АРВП или другого препарата приводит к его неэффективности, в то время как повышение — к нежелательным побочным токсическим воздействиям.

Более подробную информацию о лекарственных взаимодействиях можно найти в руководствах по ВИЧ-инфекции, в т. ч. ВОЗ, а также на сайтах www.hiv-druginteractions.org или <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.

Таблица 10 — Побочные эффекты АРВП и тактика их устранения

| АРВП | Характеристика | Тактика |
|---|---|---|
| <i>Гепатотоксичность (признаком обычно служит увеличение печеночных ферментов)</i> | | |
| <p>НИОТ (диданозин)</p> <p>ННИОТ (невирапин)</p> <p>ИП (ритонавир, типранавир)</p> <p>Маравирок</p> | <p>Не объяснимое другими причинами увеличение печеночных ферментов 8–15% для ННИОТ; ниже для ИП</p> <p>Частота выше у пациентов, страдающих заболеваниями печени, хроническими гепатитами В и С, алкоголизмом, а также у принимающих другие гепатотоксичные препараты (например, рифампицин)</p> <p>Спустя дни или недели (невирапин) либо недели или месяцы (другие препараты).</p> <p>Диданозин спустя годы вызывает развитие портальной гипертензии нецирротического происхождения</p> | <p>Регулярное определение печеночных ферментов</p> <p>При продолжении приема ННИОТ или ИП показатели часто возвращаются к норме</p> <p>В тяжелых или упорных случаях ННИОТ заменяют на ИП</p> |
| <i>Гиперчувствительность (угрожает жизни, при повторном назначении препарата – анафилактический шок)</i> | | |
| <p>Абакавир</p> <p>Невирапин</p> | <p>Лихорадка и сыпь, слабость и тошнота</p> <p>5% (>50% у носителей аллеля HLA В*5701) (при применении абакавира)</p> <p>Спустя 6 недель — редко</p> | <p>Регулярные осмотры кожи; избегают назначения этих препаратов вместе с другими, вызывающими сыпь</p> <p>Отмена абакавира; если гиперчувствительность весьма вероятна, препарат больше не применяют</p> <p>Замена абакавира на тенофовир или зидовудин</p> |
| <i>Желтуха (гипербилирубинемия без нарушения функции печени)</i> | | |
| <p>Атазанавир</p> <p>Индинавир</p> | <p>Повышение уровня непрямого билирубина без изменения активности печеночных ферментов (не представляет опасности; возможен зуд, повреждение печени отсутствует, преходящая реакция)</p> | <p>Наблюдение за клинической симптоматикой</p> <p>Замена на другие усиленные ритонавиром ИП только в случае непереносимости</p> |

| АРВП | Характеристика | Тактика |
|--|--|---|
| | 5% (гипербилирубинемия наблюдается у большинства пациентов, принимающих атазанавир) В первые дни или недели лечения | |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i> | | |
| Лопинавир/ритонавир Фосампренавир/ритонавир Саквинавир/ритонавир Диданозин Зидовудин | Тошнота и рвота (зидовудин), понос (ИП и диданозин) Распространенный побочный эффект После первой дозы. Тошнота и рвота, вызываемая зидовудином, обычно преходящие, тогда как понос — нет | Исключают другие причины (желудочно-кишечные инфекции, язвы) После исключения других причин диареи назначают лоперамид. При тошноте и рвоте используют метоклопрамид и ондансетрон. Если не помогает, целесообразно заменить вызвавший диарею АРВП |
| <i>Инсулинорезистентность и сахарный диабет</i> | | |
| Зидовудин Индинавир | Нарушение толерантности к глюкозе, повышенный уровень глюкозы натощак 1–5% Спустя месяцы после начала лечения (факторы риска – сахарный диабет в семейном анамнезе и избыток жировой клетчатки внутренних органов) | Измерение глюкозы плазмы натощак Соответствующая диета и физическая активность; для нормализации уровня глюкозы назначают метформин или инсулинотерапию Зидовудин заменяют на тенофовир или абакавир; избегают применения индинавира |
| <i>Лактацидоз (угрожает жизни)</i> | | |
| В порядке убывания риска: Диданозин Зидовудин | Тошнота, рвота, похудание, слабость, панкреатит, полиорганная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых Обычно спустя месяцы после начала лечения, особенно у женщин с ожирением, беременных и пациентов, получающих | Наблюдение за клинической симптоматикой. При подозрении на лактацидоз изучают ранние лабораторные показатели (лактат, креатинфосфокиназа, HCO_3) При наличии клинических проявлений назначают бикарбонат натрия Заменяют препарат на абакавир, тенофовир, |

| АРВП | Характеристика | Тактика |
|--|--|---|
| | одновременно диданозин и рибавирин (противопоказано) | ламивудин, эмтрицитабин либо назначают схему АРТ, не содержащую НИОТ |
| <i>Липодистрофия</i> | | |
| <p>Липоатрофия: Зидовудин</p> <p>Липогипертрофия: ИП/р и другие АРВП</p> | <p>Уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки (особенно заметно на лице, ягодицах и конечностях)</p> <p>Развивается почти у всех пациентов, достаточно долго получающих АРТ</p> <p>Обычно спустя месяцы или годы после начала лечения</p> <p>Увеличение окружности живота, размеров молочных желез или отложение жира в верхней части спины («бычий горб»); в отличие от ожирения жир накапливается непропорционально</p> <p>Редкий побочный эффект — развивается спустя месяцы после начала лечения</p> | <p>Наблюдение за клинической симптоматикой</p> <p>Зидовудин заменяют на тенофовир или абакавир; восстановление идет медленно (иногда занимает годы). Если липоатрофия необратима, можно использовать инъекционные филлеры</p> <p>Измерение размеров и сравнение с исходными данными</p> <p>Диета и физическая активность; в тяжелых случаях замена препарата на ННИОТ; «бычий горб» устраняется хирургическими методами, но обычно рецидивирует</p> |
| <i>Нарушения со стороны ЦНС</i> | | |
| Эфавиренц | <p>Сонливость, нарушения сна, нарушения концентрации, обострение имеющихся психических заболеваний</p> <p>Более чем у 50%</p> <p>После первой дозы; у большинства пациентов в последующие дни или недели симптомы постепенно ослабевают</p> | <p>Предупреждение пациентов, психиатрический анамнез, консультация психиатра</p> <p>Отмена препарата обычно не требуется</p> <p>Остаточная (менее интенсивная) симптоматика может сохраниться и позже потребовать пересмотра схемы АРТ</p> |

| АРВП | Характеристика | Тактика |
|---|--|--|
| Некроз печени (фульминантный гепатит) | | |
| Невирапин | <p>Лихорадка, сыпь (50%), тошнота, рвота, эозинофилия, повышение активности АлАТ и АсАТ</p> <p>У 1–2% получающих невирапин пациентов; частота выше у женщин с числом лимфоцитов CD4 >250 кл./мкл и мужчин с числом лимфоцитов CD4 >400 кл./мкл</p> <p>Обычно в первые 12 недель; спустя 24 недели — редко</p> | <p>Биохимические показатели функции печени через 2, 4 и 12 недель, далее каждые 3 мес.</p> <p>Некроз печени угрожает жизни; в тяжелых случаях все препараты отменяют немедленно</p> <p>Лечение печеночной недостаточности согласно действующим рекомендациям</p> |
| Нефротоксичность | | |
| Тенофовир Индинавир Атазанавир (Лопинавир/ ритонавир) | <p>Почечная недостаточность, синдром Фанкони (только тенофовир) или нефролтиаз (только индинавир и атазанавир: редко)</p> <p>1% (тенофовир), 13% (индинавир), <0,1% (атазанавир); частота выше у пациентов с исходной дисфункцией почек</p> <p>Обычно спустя недели или месяцы после начала лечения (возникновение нефролтиаза сопряжено с периодами обезвоживания)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Измерение уровней креатинина (повышается), фосфатов и калия (снижаются), количественное определение белка в моче (содержание повышено) • Замена тенофовира на зидовудин или абакавир в случае синдрома Фанкони или постоянного снижения рСКФ в отсутствие других причин • Если заменить тенофовир нечем, можно уменьшить его дозу (ориентируясь на клиренс креатинина) |
| | | |

| АРВП | Характеристика | Тактика |
|---|---|---|
| <i>Панкреатит</i> | | |
| <p>В порядке убывания риска: Диданозин Диданозин в комбинации с тенофовиром</p> | <p>Боль в животе после еды, тошнота, повышение активности амилазы и липазы 1–7% для диданозина (факторы риска — панкреатит в анамнезе, алкоголизм, повышенный уровень триглицеридов, низкое число лимфоцитов CD4); уменьшение дозы диданозина снижает риск Обычно спустя недели или месяцы после начала лечения</p> | <p>Наблюдение за клинической симптоматикой Симптоматическое лечение: болеутоляющие средства, парентеральное питание, отмена препарата Замена на зидовудин, тенофовир или абакавир</p> |
| <i>Периферическая нейропатия</i> | | |
| <p>Диданозин (Все НИОТ)</p> | <p>Боль и парестезии в конечностях 10–30% Спустя месяцы или годы после начала лечения; при низком числе лимфоцитов CD4 риск особенно высок (ВИЧ-нейропатия)</p> | <p>Наблюдение за клинической симптоматикой и предупреждение пациентов Замена препарата на другой НИОТ (тенофовир, абакавир или зидовудин) и обезболивание либо переход на схему АРТ, не содержащую НИОТ</p> |
| <i>Поражение костей (остеопения и остеопороз)</i> | | |
| <p>Тенофовир Возможно, другие АРВ-препараты</p> | <p>Тенофовир быстро снижает плотность кости (у пожилых пациентов, особенно у женщин, а также мужчин с гипогонадизмом, у пациентов, получающих высокие дозы глюкокортикоидов, и у пациентов с авитаминозом D развивается остеопороз) Развитие остеопороза занимает годы</p> | <p>Следят за симптоматикой и определяют биохимические показатели функции печени. Если увеличена только активность щелочной фосфатазы, исключают авитаминоз D. При авитаминозе D назначают препараты витамина D Пациентам с риском остеопороза показаны скрининговые исследования согласно действующим рекомендациям; в диете должно быть достаточно кальция и витамина D; при</p> |

| АРВП | Характеристика | Тактика |
|---|--|--|
| | | патологических переломах и других признаках остеопороза назначают бифосфонаты Для подтверждения остеопороза желательно провести денситометрию костей |
| <i>Сердечно-сосудистые нарушения</i> | | |
| ИП/р Абакавир | ИП могут повысить уровни общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП и триглицеридов ИП, а также абакавиру увеличивают риск ИБС. В первую очередь это важно для пациентов с факторами риска сердечнососудистых заболеваний (риск можно рассчитать по шкале Framingham) Спустя месяцы или годы после начала лечения | Липидный профиль натошак перед началом АРТ и далее ежегодно Диета с низким содержанием жиров (особенно насыщенных жирных кислот), физическая активность и отказ от курения. Лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислиппротеидемии согласно действующим рекомендациям (на фоне ИП/р нельзя использовать симвастатин; другие статины назначают в низкой дозе и постепенно увеличивают ее до достижения нужного липидного профиля, наблюдая при этом за побочными эффектами. Ацетилсалициловую кислоту назначают только при наличии атеросклероза в анамнезе |
| <i>Синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз</i> | | |
| Невирапин Реже: эфавиренц, этравирин | Лихорадка, сыпь с пузырьками, миалгия 0,3% для невирапина, 0,1% для эфавиренца Обычно в первые дни или недели лечения (особенно у женщин) | Регулярный осмотр кожи Антибиотики и интенсивное лечение раневых поверхностей, возможно, в ожоговом центре Замена препарата на ИП/р |
| <i>Сыпь</i> | | |

| АРВП | Характеристика | Тактика |
|---|--|---|
| Невирапин Эфавиренц Этравирин Фосампренавир Дарунавир Абакавир | Пятнисто-папулезная сыпь 15% для невирапина, ~20% для фосампренавира, 5% для абакавира Спустя дни или недели после начала лечения | Регулярный осмотр кожи Исключение других причин: сыпь может быть вызвана иными препаратами (например, триметоприм/сульфаметоксазол, антибиотики). При продолжении АРТ сыпь иногда разрешается самостоятельно Замена невирапина на эфавиренц и наоборот. Если улучшения нет, замена на ИП/р |
| <i>Угнетение кроветворения, в т. ч. анемия и нейтропения</i> | | |
| Зидовудин | Анемия и нейтропения (всегда небольшое снижение числа эритроцитов и нейтрофилов при приеме зидовудина) у 1–4%, дозозависимость Обычно в первые 4 недели, но возможно и позже, если вместе с зидовудином применяют другие препараты, угнетающие кроветворение (например, химиотерапия) | Общий анализ крови через 2, 4 и 12 недель. Макроцитоз и легкая анемия распространены и обычно не требуют вмешательства Замена зидовудина другим НИОТ (тенофовиром или абакавиром); препараты эритропоэтина обычно не применяют |

Принципы формулировки диагноза ВИЧ-инфекции и определение стадии заболевания для использования при заполнении формы ведомственной отчетности

Диагноз ВИЧ-инфекции должен содержать стадию заболевания по классификации ВОЗ (приложение 1), последний из определенных уровень CD4 лимфоцитов, заболевания и состояния, определяющие стадию.

При улучшении состояния здоровья на фоне проводимой АРТ максимальная достигнутая стадия не изменяется, указывается дата перенесенных оппортунистических инфекций (год или месяц и год) и наличие терапевтической ремиссии.

При ухудшении состояния здоровья в связи с неудачей лечения или его прекращения пациентом указывается «состояние после прекращения АРТ» или «вирусологическая (иммунологическая) неудача АРТ».

Например:

ВИЧ-инфекция, 4 клиническая стадия (CD4 38 кл./мкл). Пневмоцистная пневмония ДН II ст.

ВИЧ-инфекция, 3 клиническая стадия (CD4 480 кл./мкл). Очаговый туберкулез легких (2010). Терапевтическая ремиссия.

ВИЧ-инфекция, 3 клиническая стадия (CD4 240 кл./мкл). Вторичный гнойный менингит. Правосторонний средний гнойный отит. Состояние после прекращения АРТ.

ВИЧ-инфекция, 4 клиническая стадия (CD4 180 кл./мкл, ВН ВИЧ 8560 копий/мл). Токсоплазмоз головного мозга (2011 г.) Вирусологическая неудача АРТ.

Определение стадий ВИЧ-инфекции для использования при заполнении формы ведомственной отчетности согласно приложению 27 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.12.2011 № 1194

Случай СПИДа может быть установлен у взрослого или подростка старше 13 лет, у которого имеется лабораторное подтверждение ВИЧ-инфекции и любое из нижеперечисленных клинических состояний¹:

- Кандидоз трахеи, бронхов или легких
- Кандидоз пищевода
- Рак шейки матки инвазивный
- Кокцидиоидомикоз диссеминированный или внелегочный
- Криптококкоз внелегочный (включая менингит)
- Криптоспориديозкишечный с диареей более 1 мес.
- Цитомегаловирусная инфекция (любые поражения, кроме печени, селезенки или лимфатических узлов)
- Цитомегаловирусный ретинит (с потерей зрения)
- ВИЧ-энцефалопатия

¹Источник: Commission Decision of 28/IV/2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definition for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council

- Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ) с изъязвлениями длительностью более 1 мес., или бронхитом, пневмонитом, эзофагитом
 - Гистоплазмоз диссеминированный или внелегочный
 - Изоспориаз кишечный (диарея длительностью более месяца)
 - Саркома Капоши
 - Лимфома Беркита
 - Лимфома иммунобластная
 - Первичная лимфома головного мозга
 - *Mycobacterium avium complex* или *M. kansasii*, диссеминированная или внелегочная инфекция
 - Легочный туберкулез
 - Внелегочный туберкулез
 - Микобактериозы, вызванные другими или не идентифицированными видами, диссеминированные или внелегочные
 - Пневмоцистная пневмония
 - Тяжелая пневмония (предположительно бактериальная) рецидивирующая (два или более раз в течение года)
 - Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
 - Септицемия, вызванная нетифоидными *Salmonella* spp., рецидивирующая
 - Токсоплазмоз головного мозга
 - ВИЧ-кахексия

Таким образом, при заполнении формы ведомственной отчетности к стадии СПИДа (строка Б 02) будут отнесены все случаи 4 клинической стадии по классификации ВОЗ и туберкулез легких, к стадии пре-СПИДа (строка Б 03) — случаи, отнесенные ко 2 и 3 клинической стадии, за исключением туберкулеза легких. К асимптомной стадии (строка Б 04) могут быть отнесены только случаи, соответствующие 1 клинической стадии и острой ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ.

Данное подразделение на стадии не используется ВОЗ, не имеет отношения к клинической практике и формулированию клинических, в т. ч. патологоанатомических, диагнозов и используется только для ведомственной отчетности.