

Министерство Здравоохранения
Кыргызской Республики



Антиретровирусная терапия у взрослых и подростков

Клинический протокол для
1 – 3 уровней организации
здравоохранения



Бишкек 2013

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР «СПИД»
КЫРГЫЗСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕРЕПОДГОТОВКИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. И.К.АХУНБАЕВА
АССОЦИАЦИЯ ГРУПП СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ И СЕМЕЙНЫХ МЕДСЕСТЕР КР
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ

Клинический протокол для 1–3 уровней организаций здравоохранения

БИШКЕК 2013

Национальный клинический протокол «Антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» для 1-3 уровней организаций здравоохранения утвержден Приказом МЗ КР № 388 от 10 июля 2012 г. на основании пересмотра и адаптации клинического протокола (МЗ КР № 178 от 25.04.2008 г. приложение 6).

Цель пересмотра клинического протокола:

Обновление версии 2008 г. с учетом глобальных рекомендаций клинического протокола Европейского региона ВОЗ 2012 г. «Обследование и антиретровирусная терапия взрослых и подростков». Обеспечение выполнения в Европейском регионе наиболее эффективных мер, доступных для клинического применения и прогресса в искоренении новых случаев ВИЧ-инфекции. (http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/157166/e95794R.pdf)

Целевые группы пользователей:

Медицинские специалисты ЦСМ/ГСВ/ФАП, центров профилактики и борьбы со СПИДом и других организаций здравоохранения.

Рабочая группа по пересмотру протокола:

Ешходжаева А. С. – начальник управления лечебно-профилактической помощи и лицензирования МЗ КР

Иманалиева Д. Д. – консультант депутата Жогорку Кенеша КР

Султанова А. Б. – специалист по ВИЧ АГСВ и СМ КР

Акматова Б. А. – специалист по лечению и уходу ICAP/проект «Содействие», к.м.н.

Внутренние эксперты:

Кутманова А. З. – профессор кафедры инфекционных болезней

КГМА имени И. К. Ахунбаева, д. м. н., профессор

Джумагулова А. Ш. – и. о. заведующей кафедры инфекционных болезней

КГМА им.И.К.Ахунбаева, к. м.н, доцент

Исмаилова А. Д. – консультант ЮНИСЕФ

Камбаралиева Б. А. – клинический фармаколог, консультант по рациональному использованию лекарственных средств ОДМ РЦРЗиИТ, директор медицинских программ проекта «СитиХоуп Интернешнл»

Внешние эксперты:

Ерамова Ирина – специалист Программы ВИЧ/СПИД, ЗППП и вирусного гепатита, Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения

Кравченко А. В. – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Андреа Ховард - директор клинического и учебного отдела, ICAP, Колумбийский университет

Мусатов В. Б. – к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и общей гигиены Санкт-Петербургского Государственного Университета, заместитель главного врача по лечебной работе Городской инфекционной больницы им. С. П. Боткина

Карымбаева С. Т. – координатор ВОЗ по программам ИППП, ВИЧ/СПИД

Методологическая и экспертная поддержка:

Барыктабасова Б. К. – консультант Министерства здравоохранения по вопросам доказательной медицины и методологии разработки клинических руководств и протоколов, к.м.н

Все члены рабочей группы и привлеченные эксперты заявили об отсутствии конфликта интересов.

Дата пересмотра - 2016 год или по мере появления новых рекомендаций.

Клинический протокол пересмотрен и издан при технической поддержке ВОЗ, ICAP/проект «Содействие» и ПРООН/ГФСТМ

Содержание

Сокращения	4
Используемые определения настоятельности и качества рекомендаций	5
Терминологический словарь	6
Введение	8
Классификация клинических стадий ВИЧ-инфекции (ВОЗ).....	8
Классификация по МКБ-10.....	10
1. Первичное обследование	11
2. Консультирование	15
3. Профилактика оппортунистических и других инфекций	16
4. Антиретровирусная терапия	16
5. Медицинское наблюдение за ЛЖВ.....	27
6. Тактика при побочных эффектах АРВ-препаратов	30
7. Лекарственные взаимодействия	30
Приложение 1. Основные сведения об АРВ-препаратах.....	34
Приложение 2. Противопоказания к одновременному использованию лекарственных средств	35
Приложение 3. Лекарственные взаимодействия.....	36
Приложение 4. Методы оценки приверженности лечению	43
Приложение 5. Бланк информированного согласия.....	43
Приложение 6. Схемы диспансерного наблюдения ЛЖВ для амбулаторных карт.....	44
Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в ОЗ.....	51

Сокращения

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
АРВ	антиретровирусный
АРТ	антиретровирусная терапия
БДУ	без дополнительных указаний
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВН	вирусная нагрузка
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗПТМ	заместительная поддерживающая терапия метадоном
ИП	ингибитор протеазы
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	иммуноферментный анализ
ИБ	иммунный блотинг
ЛЖВ	лицо, живущее с ВИЧ (ВИЧ-инфицированный)
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
МАК	комплекс <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
МДК	мультидисциплинарная команда
НИОТ	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ	ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ОЗ	организации здравоохранения
ОИ	оппортунистические инфекции
ПГЛ	персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ПЦП	пневмоцистная пневмония
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
ТБЛ	туберкулез легких
ЦМВ	цитомегаловирус

Используемые определения настоятельности и качества рекомендаций

Настоятельность рекомендаций в пользу того или иного вмешательства

Сильная	вмешательство настоятельно рекомендуется
Умеренная	вмешательство рекомендуется
Условная	выбор остается за врачом
Нет рекомендации	нет научных данных для обоснованного использования вмешательства

Обоснованность рекомендаций (качество научных данных, на которых они основаны)

А	данные получены в рандомизированных контролируемых исследованиях, имевших достаточную мощность и релевантные конечные критерии
В	данные получены в хорошо спланированных проспективных обсервационных исследованиях, имевших только клинические конечные критерии
С	только данные клинических наблюдений и (или) мнение эксперта

В рекомендациях по выбору схем АРТ использованы следующие термины

Предпочтительные	схемы, обладающие оптимальной и длительной противовирусной активностью и хорошей переносимостью
Альтернативные	схемы, обладающие противовирусной активностью, но, в отличие от предпочтительных схем имеющие недостатки
Приемлемые	менее изученные схемы либо схемы, обладающие худшей переносимостью или более низкой эффективностью по сравнению с предпочтительными и альтернативными схемами

Терминологический словарь

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ (АРТ) - комбинация препаратов, с помощью которой можно подавлять ВИЧ так, что инфицирование неопределенно долгое время не разовьется в СПИД.

ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА - измерение количества вируса ВИЧ в образце крови. Вирусная нагрузка ВИЧ является показателем степени размножения вируса в организме. Единицей измерения служит число копий вирусной РНК в 1 мл плазмы. Изменение вирусной нагрузки обозначают как $N \log_{10}$, где N - это степень, в которую возводится 10. Высокой считается вирусная нагрузка свыше 100 000 мл-1 или иногда даже выше 50 000 мл-1 ($5,0 \log_{10}$), а низкой - ниже 10 000 мл-1. После начала АРТ она падает на один-два порядка, что означает, если ВН была, например, 100 000, а стала 10 000, то упала на 1 порядок, а если было 100 000 и снизилась на 1 000, то упала на 2 порядка.

ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ (ВИЧ-ПОЗИТИВНЫЙ) - позитивный результат теста на антитела к ВИЧ. Толерантная альтернатива медицинскому термину «ВИЧ-инфицированный».

ДИАРЕЯ - частый и жидкий стул более 3х раз. Почти у всех ЛЖВ в определенный момент развивается диарея. Длительная диарея приводит к уменьшению массы тела и истощению.

ДИСКРИМИНАЦИЯ - ущемление (фактически или юридически) прав какой-либо группы граждан по мотивам их национальности, расы, пола, вероисповедания и т. п. Предоставление меньших прав и привилегий.

ДИСКОРДАНТНАЯ ПАРА - пара, в которой один партнер является ВИЧ-позитивным.

ИММУНИТЕТ - невосприимчивость организма к инфекционным и неинфекционным агентам и веществам: бактериям, вирусам, ядам и другим продуктам чужеродным для организма.

ИММУНОДЕФИЦИТ - неспособность иммунной системы нормально функционировать, в результате чего снижается сопротивляемость организма человека к инфекционным агентам и повышается вероятность заболеваний. При заболеваниях в результате ВИЧ разрушается клеточный иммунитет, связанный с функцией Т-лимфоцитов (вид белых кровяных телец).

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ - противовирусные лекарственные препараты, которые, воздействуя на протеазу - фермент, необходимый ВИЧ для размножения, приводят к образованию вирионов ВИЧ, неспособных инфицировать новые клетки.

ИНТЕРКУРЕНТНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ - сопутствующее заболевание, развитие которого отягощает течение основной болезни.

ИППП (ЗППП) – инфекции, передающиеся половым путем (иногда можно встретить аббревиатуру ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем). Это большая группа инфекционных болезней, которые объединены по признаку возможности быть переданными при половых контактах.

КЛЕТКИ CD4 - клетки, которые поражает ВИЧ. CD4 - рецептор (белковая молекула) на поверхности некоторых клеток иммунной системы. Рецептор «узнается» вирусом и служит местом его прикрепления к клетке. Показатель количества этих клеток дает представление о состоянии иммунной системы. Снижение количества клеток CD4 свидетельствует о повреждении иммунной системы.

ЛЖВ - ЛИЦО, ЖИВУЩЕЕ С ВИЧ - термин, альтернативный медицинскому термину «ВИЧ-инфицированный».

МУТАЦИЯ - внезапные изменения в генах, в результате которых появляются новые наследуемые признаки. ВИЧ подвержен стремительным мутациям. В ходе ВИЧ-заболевания у одного и того же человека могут возникать все новые штаммы вируса, совершенно различные по скорости воспроизводства и по своей способности инфицировать и убивать те или иные типы клеток.

НЕЗАЩИЩЕННЫЙ или **НЕБЕЗОПАСНЫЙ СЕКС** - проникающий секс, который не защищен презервативом.

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ или ВИЧ-ассоциированные, сопутствующие инфекции - заболевания человека с ослабленной иммунной системой, вызванные микроорганизмами, которые не являются болезнетворными для обычного человека. Многие из этих микроорганизмов присутствуют в латентной форме почти у всех людей, но способны вызывать заболевания только в тех случаях, когда иммунная система ослаблена.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ - прием препаратов и соблюдение режима лечения в строгом соответствии с предписаниями врача.

ПЦР - полимеразная цепная реакция (метод диагностики, при котором определяются части РНК вируса в крови).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ - выработанная устойчивость вируса к действию антиретровирусных препаратов.

СТИГМА (КЛЕЙМО) - убежденность общества в том, что определенные свойства личности или образ жизни являются постыдными. ВИЧ-положительный статус может являться стигмой.

ТЕСТ НА АНТИТЕЛА К ВИЧ - иммуноферментный анализ (ИФА) - лабораторное исследование, позволяющее определить присутствие в крови антител/антиген к ВИЧ.

УЯЗВИМЫЕ ГРУППЫ (группы риска) - люди, которые в силу ситуации или поведения более подвержены возможности заражения ВИЧ.

Введение

ВИЧ-инфекция – это хроническое инфекционное заболевание с прогрессирующим течением, характеризующееся специфическим поражением иммунной системы с развитием иммунодефицита, который проявляется вторичными заболеваниями. В связи с чем лица, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), нуждаются в медицинской помощи до конца своей жизни.

Основу лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа составляет антиретровирусная терапия (АРТ). Правильно подобранная АРТ продлевает жизнь ЛЖВ, повышает ее качество и снижает передачу вируса другим людям. ВОЗ выступает за подход к АРТ с позиций общественного здравоохранения, что подразумевает разумный выбор и чередование препаратов разных классов в схемах АРТ первого и второго ряда с сохранением резервных схем, упрощение и стандартизацию тактики ведения пациентов, а также стандартизированное ведение документации, с тем, чтобы сохранить возможности для дальнейшего медикаментозного лечения, свести к минимуму побочные эффекты препаратов, добиться максимального следования врачебным предписаниям и, таким образом, способствовать достижению целей предоставления АРТ.

Основные изменения, в отличие от предыдущего протокола (2008 г.), и внесенные дополнения следующие:

- появление большого объема новых доказательств по использованию АРВ препаратов и новой информации, касающейся оптимального времени начала АРТ (в соответствии с критериями для назначения лечения)

(Рекомендации клинического протокола Европейского региона ВОЗ 2012 г. «Обследование и антиретровирусная терапия взрослых и подростков» с целью выполнения в Европейском регионе наиболее эффективных мер, доступных для клинического применения и прогресса в искоренении новых случаев ВИЧ-инфекции).

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/157166/e95794R.pdf

Антиретровирусная терапия у взрослых и подростков

Шифр: В20 – В24, Z21, R75

Классификация клинических стадий ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков (ВОЗ)

Острая ВИЧ-инфекция

- Бессимптомное течение
- Острая лихорадочная фаза (острый ретровирусный синдром)

Клиническая стадия 1

- Бессимптомное течение
- Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Клиническая стадия 2

- Ангулярный хейлит
- Опоясывающий лишай
- Грибковые поражения ногтей
- Похудание – умеренное (потеря 5–10% веса) и необъяснимое
- Папулезная зудящая сыпь
- Язвы слизистой рта – рецидивирующие (два или более раз за последние 6 месяцев)
- Инфекции дыхательных путей – рецидивирующие (два или более случаев синусита, среднего отита, бронхита, фарингита или трахеита за любые 6 месяцев)

- Себорейный дерматит
- Волосистая лейкоплакия рта

Клиническая стадия 3

- Острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или пародонтит
- Кандидоз – рта и (или) глотки, рецидивирующий (два или более раз за последние 6 месяцев) или постоянный (дольше месяца)
- Хроническая диарея (дольше месяца) – необъяснимая
- Гематологические нарушения – необъяснимые (анемия (гемоглобин < 8 г%), нейтропения (число нейтрофилов < $0,5 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$), тромбоцитопения (число тромбоцитов < $50 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$))
- Постоянная лихорадка (дольше месяца) – необъяснимая
- Туберкулез легких
- Тяжелые бактериальные инфекции (например, бактериемия, инфекции костей и суставов, эмпиема плевры, менингит, тяжелые воспалительные заболевания матки и придатков, пневмония, пиомиозит)
- Похудание – сильное (потеря более 10% веса) и необъяснимое

Клиническая стадия 4

- Кандидоз – пищевода или нижних дыхательных путей
- Рак шейки матки (инвазивный, а не только дисплазия)
- Хроническая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ) с изъязвлениями длительностью более месяца
- Хронический криптоспоридиоз (диарея длительностью более месяца)
- Хронический изоспориаз (лихорадка длительностью более месяца)
- Криптококкоз – внелегочный (включая менингит)
- Цитомегаловирусная инфекция – ретинит, колит или эзофагит
- Внелегочный туберкулез (кроме лимфаденита)
- ВИЧ-нефропатия
- ВИЧ-энцефалопатия
- ВИЧ-кахексия
- Саркома Капоши и другие обусловленные ВИЧ-инфекцией злокачественные опухоли
- Лейшманиоз – висцеральный (диссеминированный)
- Злокачественная лимфома – первичная лимфома ЦНС или В-клеточная неходжкинская лимфома
- Инфекции, вызванные атипичными (не туберкулезными) микобактериями, – диссеминированные
- Грибковые инфекции (например, кандидоз, кокцидиоидоз, гистоплазмоз) – диссеминированные
- Пневмоцистная пневмония (пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*)
- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
- Токсоплазмоз – поражение ЦНС, ретинит
- Септицемия, вызванная нетифоидными *Salmonella* spp., рецидивирующая
- Тяжелая пневмония (предположительно бактериальная) возвратная (два или более раз в течение года)
- ВИЧ-кардиомиопатия

Международная статистическая классификация болезней (МКБ-10)

Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) B20 – B24

B20	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней Исключен: острый инфекционный синдром, вызванный ВИЧ (B23.0)
B20.0	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микробактериальной инфекции Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлением туберкулеза
B20.1	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других бактериальных инфекций
B20.2	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания
B20.3	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других вирусных инфекций
B20.4	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза
B20.5	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других микозов
B20.6	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i>
B20.7	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных инфекций
B20.8	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других инфекционных и паразитарных болезней
B20.9	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточнённых инфекционных и паразитарных болезней. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями инфекции БДУ
B21	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований
B21.0	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши
B21.1	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфомы Беркитта
B21.2	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других неходжкинских лимфом
B21.3	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований лимфатической, кроветворной и родственных им тканей
B21.7	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных злокачественных новообразований
B21.8	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других злокачественных новообразований
B21.9	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями неуточнённых злокачественных новообразований
B22	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточнённых болезней
B22.0	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии. Вызванное ВИЧ слабоумие
B22.1	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями лимфатического интерстициального пневмонита
B22.2	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями изнуряющего синдрома Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями угасания жизни Истошающая болезнь (синдром резкого похудения)
B22.7	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями множественных болезней, классифицированных в других рубриках
B23	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний
B23.0	Острый ВИЧ-инфекционный синдром
B23.1	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями персистентной генерализованной лимфаденопатии

B23.2	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями гематологических и иммунологических нарушений, не классифицированных в других рубриках
B23.8	Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями других уточнённых состояний
B24	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточненная. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) БДУ СПИД-ассоциированный комплекс (САК) БДУ
R75	Лабораторное обнаружение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) Неокончателный тест на ВИЧ, выявленный у детей
Z21	Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) ВИЧ-позитивные БДУ

Эпидемиологические факторы риска: переливание крови и её препаратов, нестерильные инъекционные практики, употребление инъекционных наркотиков, незащищённые гомо- и гетеросексуальные половые контакты, передача вируса от матери ребенку.

Диагностические критерии: выявление антител и антигенов к ВИЧ в иммуноферментном анализе (ИФА) и иммуноблотинге (ИБ).

1. Первичное обследование

1.1. Жалобы в соответствии с нозологией вторичного заболевания

1.2. Личный, семейный и медицинский анамнез

Обследование больного с ВИЧ-инфекцией нужно начинать с подробного сбора анамнеза.

Сбор анамнеза при первичном обследовании

Общая информация

- Дата опроса
- ФИО пациента
- Пол
- Дата рождения
- Место рождения

Информация о тестировании на ВИЧ

- Дата первого положительного теста на ВИЧ
- Причина проведения тестирования
- Последний отрицательный тест на ВИЧ (если известно)

Риск заражения ВИЧ и путь заражения (если известно)

- Потребление инъекционных наркотиков
- Половые контакты (гетеро- или гомосексуальные; тип контактов: оральный, вагинальный, анальный)
- Переливание крови или её продуктов; трансплантация органов и тканей
- Передача от матери ребенку
- Контакт на рабочем месте (описать)
- Неизвестен
- ВИЧ-статус половых партнеров и проведение им АРТ (если известно)
- Факторы риска у половых партнеров (если известно)

Время и место (страна), где произошло заражение (наиболее вероятное или известное)

История лечения ВИЧ-инфекции (если имеется) (см. Приложение 6)

- Время и место предшествующего лечения ВИЧ-инфекции, сопутствующих заболеваний и состояний
- Схемы АРТ с датами любых изменений в схемах (если были) и причинами этих изменений
- Побочные эффекты (если имелись)
- Приверженность и перерывы в лечении
- Лабораторные данные: число лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка (ВН), биохимические показатели функции печени и почек (креатинин сыворотки и рассчитанная на его основе скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)+протеинурия), гемоглобин, число лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов - в хронологическом порядке с начала получения медицинской помощи
- Результаты любых исследований лекарственной устойчивости возбудителя

Анамнез заболевания и сопутствующие заболевания

- Туберкулез (в анамнезе или активный процесс в настоящее время)
- Вирусные, бактериальные, протозойные и грибковые инфекции
- Гепатиты В и С (в анамнезе или хронический процесс в настоящее время)
- Злокачественные новообразования (в анамнезе или в настоящее время)
- Остроконечные кондиломы заднепроходного канала, полового члена или влагалища
- Прочее

Другие заболевания и состояния

- Госпитализации
- Операции
- Заболевания печени и почек
- Психические расстройства (депрессия, деменция, маниакально-депрессивный психоз и др.)
- Эндокринные нарушения
- ИППП, включая герпес, сифилис, гонорею и хламидиоз
- Вакцинация (против гриппа, стрептококковой инфекции, гепатита В, папилломавируса человека у женщин)
- Аллергия, в том числе к лекарственным средствам (сульфаниламидам, пенициллинам и др.)
- Изменения веса, телосложения

Семейный анамнез (сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, онкологические заболевания, туберкулез и др.)

Сердечно-сосудистые заболевания и их факторы риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.)

Контакты с больными туберкулезом (у пациента и членов семьи, результаты последней туберкулиновой пробы или, предпочтительно, теста на продукцию γ -интерферона)

Получаемое медикаментозное лечение, включая АРТ, заместительную поддерживающую терапию метадонном (ЗПТМ), профилактику и лечение сопутствующих заболеваний и др.

Употребление психоактивных веществ

- Наркотики в прошлом или в настоящее время, вид наркотиков (героин, кокаин, метамфетамин), способ употребления (инъекции, курение и др.)
- Алкоголь (злоупотребление в прошлом и количество алкоголя, употребленного за последнюю неделю)

Сексуальное и репродуктивное здоровье

- Методы контрацепции в настоящее время (у женщин)
- Данные о беременностях (прошлые, текущая, планируемая)
- Типы половых контактов (оральные, анальные, вагинальные)

Социальный анамнез

- Состав семьи (партнеры, супруг/супруга, дети, другие члены семьи)
- Трудовая занятость и профессия
- Жилищные условия
- Социальная поддержка (социальная и медицинская страховка, поддержка со стороны общественных организаций и близких, которым известен ВИЧ-статус пациента и др.)

1.2. Физикальное исследование

С сильная	При физикальном исследовании нужно оценить симптомы и объективные показатели, по которым другие врачи в дальнейшем смогут заметить изменения в состоянии пациента (Рекомендации Евро-ВОЗ 2012)
----------------------	--

Первичное физикальное исследование

Общее состояние

Рост и вес (обычный и в настоящее время)

Телосложение (липодистрофия)

Основные физиологические показатели АД, T° тела, пульс, частота дыхания

Лимфатические узлы (указать локализацию увеличенных лимфоузлов)

Кожа (все тело), признаки заболеваний

Опоясывающий лишай (в прошлом или в настоящее время)

Симптомы заболеваний печени

Саркома Капоши (число и консистенция элементов сыпи, поражение лимфоузлов)

Себорейный дерматит

Следы инъекций у лиц, инъекционно потребляющих наркотики (ИПН)

Глаза

Снижение остроты зрения

Парез глазодвигательных мышц

Ротоглотка

Состояние ротовой полости и зубов

Признаки:

Кандидозного стоматита

Волосистой лейкоплакии рта

Первичного сифилиса

Грудная клетка и легкие

Частота дыхания, экскурсия грудной клетки, перкуссия, аускультация, кашель, одышка

Молочные железы (у женщин и мужчин) для выявления рака молочной железы

Сердце - признаки ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности и эндокардита (особенно у потребителей инъекционных наркотиков)

Живот – соответствующее физикальное исследование

Половые органы и перианальная область, признаки следующих заболеваний

Герпес

Сифилис

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (остроконечные кондиломы, рак шейки матки и заднепроходного канала)

Другие ИППП

Ноги (объем движений в суставах, венозная недостаточность, артериальная недостаточность, липоатрофия)

Неврологический статус (когнитивные функции, парезы, симптомы нейропатии)

Психический статус (ясность сознания, адекватность ответов на вопросы, наличие бредовых идей, заторможенность)

1.3. Лабораторные и другие исследования

С сильная	Рекомендуется стандартный набор лабораторных исследований. Однако могут потребоваться дополнительные исследования и консультации специалистов
----------------------------	---

Лабораторные исследования

Выявление и оценка течения ВИЧ-инфекции

- Тест на ВИЧ методом ИФА или экспресс-тестом с кровью с последующим подтверждающим исследованием ИБ.
- Число лимфоцитов CD4 (абсолютное и процентное содержание) для оценки степени иммунодефицита.
- Вирусная нагрузка - определение концентрации РНК ВИЧ (копий/мл) в плазме, для оценки активности репликации вируса.

Исследования на другие инфекции

Тест на сифилис, серологические тесты на гепатиты В и С, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg); если результат положительный, по мере возможности определяют ДНК вируса гепатита В с помощью ПЦР. Если результат теста на HBsAg отрицательный, определяют антитела к вирусу гепатита В (в случае их отсутствия проводят вакцинацию) и антитела к вирусу гепатита С (при положительном результате определяют РНК вируса гепатита С, по мере возможности).

Кожная туберкулиновая проба проводится, если у ЛЖВ не выявлен риск ТБ (отсутствие недавних контактов или клинических симптомов). Положительная туберкулиновая проба указывает на инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* в прошлом или недавно, что является условием для начала профилактического лечения ТБ. Отрицательная туберкулиновая проба у ЛЖВ обычно свидетельствует об отсутствии риска ТБ (за исключением пациентов с тяжелым иммунодефицитом).

Если у ВИЧ-инфицированного пациента имеются клинические симптомы, указывающие на ТБЛ или внелегочный ТБ, либо выявлен недавний контакт с больным ТБ, необходимо провести обследование на активный ТБ. Для исключения активного ТБЛ проводят тщательный осмотр пациента, бактериоскопию и посев мокроты, а также рентгенологическое исследование.

Общие лабораторные исследования:

- Общий анализ крови (лейкоцитарная формула, подсчет тромбоцитов и эритроцитов, гемоглобин)
- Биохимические показатели функции печени: АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза (увеличение активности этих ферментов указывает на поражение печени)
- Билирубин (уровень бывает повышен при поражении печени)
- Функция почек (креатинин сыворотки и протеинурия)
- Лактатдегидрогеназа (маркер распада клеток, активность фермента повышена при лимфомах, тяжелых легочных инфекциях, инфарктах миокарда и т.д.)
- Глюкоза - если уровень превышает верхнюю границу нормы, повторяют измерение глюкозы в пробе крови, взятой натощак
- Амилаза - для выявления панкреатита, при хроническом панкреатите может быть в пределах нормы
- Рентгенография грудной клетки
- Тест на беременность (у женщин репродуктивного возраста)

Дополнительные исследования

- Холестерин общий, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, если уровни превышают верхние границы нормы, проводят исследование натощак
- Микроскопия мазка мокроты при наличии признаков активного туберкулеза

- Исследование глазного дна, особенно при низком числе лимфоцитов CD4 (< 100 клеток/мкл, с целью выявления ретинита)
- ЭКГ – аритмии с удлинением интервалов QT, ЭКГ дает исходные данные в случае возникновения сердечно-сосудистых осложнений в ходе оказания помощи

Консультации специалистов (по необходимости)

- Инфекционист - при признаках дисфункции печени у ЛЖВ с гепатитом В или С
- Невропатолог - при признаках поражения ЦНС или периферической нейропатии
- Психиатр - при признаках психического расстройства
- Офтальмолог - при снижении остроты зрения (исследование сетчатки)
- Эндоскопист - при признаках заболевания ЖКТ
- Бронхоскопист - при признаках легочных заболеваний
- Гинеколог (ежегодное цитологическое исследование мазка с шейки матки (Пап-мазок), рекомендуется всем женщинам с ВИЧ-инфекцией)
- Осмотр других специалистов (по необходимости)

2. Консультирование по вопросам, связанным с ВИЧ-инфекцией

Сильная	Консультирование – важнейший компонент стратегии ведения ЛЖВ и подходящий момент для установления доверительных отношений между пациентом и работником здравоохранения.
----------------	--

Консультирование нужно начинать с выяснения и обсуждения психологических и социальных условий жизни пациента. Это может помочь в налаживании сотрудничества с ним в процессе лечения. Необходимо выяснить следующее:

- наличие полового партнера и отношения с ним;
- трудовая занятость, вид и условия работы;
- лиц, которые знают или которых нужно проинформировать о том, что у пациента ВИЧ-инфекция;
- лиц, с которыми медицинские работники могут обсуждать состояние здоровья пациента;
- отношения с родственниками;
- наличие зависимости от психоактивных веществ и особенности образа жизни, которые могут отрицательно сказаться на лечении.

Работники организаций здравоохранения (ОЗ), которые консультируют ЛЖВ, должны в обязательном порядке обсудить с пациентом ряд вопросов и убедиться, что он все понял. В роли консультантов могут выступать врачи, медицинские сестры и другие специалисты. Если в консультировании принимают участие не один, а несколько членов команды, их усилия должны быть скоординированы, а советы последовательны и предельно понятны.

Ключевые вопросы в консультировании:

- Нужно разъяснить пациенту необходимость мер по снижению риска передачи ВИЧ (безопасный секс, стерильные принадлежности для инъекций и т. п.).
- Следует объяснить пациенту, почему важно рассказать о своем ВИЧ-статусе сексуальным партнерам, а возможно, также друзьям и членам семьи: это даст пациенту психологическую поддержку и поддержку при проведении лечения со стороны близких, послужит стимулом для тестирования их на ВИЧ и позволит предупредить передачу инфекции. Раскрытие ВИЧ-статуса проводится исключительно по инициативе самого ВИЧ-инфицированного.
- Обсуждение доступности лечения, его преимуществ, подготовки к нему, отдаленных последствий и важности соблюдения режима лечения.
- Пациента следует ознакомить с клиническими признаками возможных оппортунистических инфекций (ОИ), предупредить о необходимости обратиться к врачу в случае их появления и предоставить координаты врача. (Подробнее см. Протокол «Тактика ведения пациентов с

оппортунистическими инфекциями»).

- Пациентам, употребляющим наркотики, необходимо объяснить, как важно отказаться от этой привычки.

Если ЛЖВ не хочет или не может отказаться от наркотиков, нужно рассказать ему:

- о мерах по снижению вреда, в том числе о сокращении потребления наркотиков
 - об отказе от инъекционного употребления наркотиков
 - о недопустимости совместного использования шприцев, игл и других принадлежностей
 - о наркологическом лечении, включая заместительную поддерживающую терапию метадон. Известно, что беспорядочный образ жизни, часто связанный с длительным употреблением наркотиков, препятствует соблюдению режима АРТ, поэтому и сам пациент, и работники ОЗ должны делать все возможное, чтобы свести к минимуму негативное влияние на лечение ВИЧ-инфекции. (Подробнее см. Протокол «ВИЧ/СПИД инъекционно потребляющих наркотики: лечение и помощь»).
- Необходимо обсудить меры профилактики других инфекций, в том числе ИППП и вирусных гепатитов.
 - Основываясь на оценке социальных условий жизни пациента, следует поощрять его вести здоровый образ жизни – наладить сон, питание, заниматься физкультурой.
 - Перед началом АРТ консультирование должно включать следующие вопросы:
 - соблюдение режима лечения;
 - побочные эффекты АРВ-препаратов;
 - лекарственные взаимодействия;
 - необходимость надежной контрацепции, если схема АРТ содержит эфавиренз;
 - порядок предоставления помощи и лечения в данном лечебном учреждении.
 - Пациентов нужно проинформировать об их ответственности перед законом о распространении ВИЧ, об их правах и при необходимости направить в соответствующие службы.
 - Пациентам следует рассказать о вакцинации. (Подробнее см. Протокол «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ/СПИДом»).

3. Профилактика оппортунистических и других инфекций

Всем пациентам с числом лимфоцитов CD4 <200 клеток/мкл показана медикаментозная профилактика некоторых ОИ, в частности пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза. Профилактику отменяют в том случае, если число лимфоцитов CD4 увеличилось и дольше 3 месяцев превышает 200 клеток/мкл. (Подробнее см. Протокол «Тактика ведения пациентов с ОИ»)

4. Антиретровирусная терапия

Основные цели АРТ:

- **Клиническая:** продление жизни и улучшение ее качества.
- **Иммунологическая:** сохранение и восстановление иммунитета для предупреждения оппортунистических инфекций и СПИД-ассоциированных онкологических заболеваний.
- **Эпидемиологическая:** сокращение риска передачи ВИЧ.
- **Вирусологическая:** максимально возможное подавление вирусной нагрузки на максимально долгий срок с целью предупреждения (либо отсрочки) развития лекарственной устойчивости возбудителя.

4.1. Начало АРТ

4.1.1. Клинические и иммунологические критерии

Рекомендации:

А сильная	<i>Начинать АРТ у ЛЖВ при CD4 ≤ 350 клеток/мкл:</i> <ul style="list-style-type: none">• без клинической симптоматики (клиническая стадия 1)• с клинической симптоматикой (клиническая стадия 2)
А сильная	<i>Начинать АРТ у ЛЖВ независимо от числа CD4:</i> <ul style="list-style-type: none">• с клинической симптоматикой (клиническая стадия 3)• с клинической симптоматикой (клиническая стадия 4)
В умеренная	<i>Отложить начало АРТ у ЛЖВ при CD4 > 350 клеток/мкл:</i> <ul style="list-style-type: none">• без клинической симптоматики (клиническая стадия 1)• с клинической симптоматикой (клиническая стадия 2)
В умеренная	Хронический гепатит В, требующий лечения: Независимо от числа лимфоцитов CD4
С сильная	Активный туберкулез: Независимо от числа лимфоцитов CD4
В умеренная	Гепатит С, требующий лечения: < 500 клеток/мкл
С условная	
А сильная	Беременные, если число лимфоцитов CD4 ≤ 350 клеток/мкл, начать АРТ в любом гестационном возрасте, но если нет высокого риска ОИ, подождать до II триместра беременности

Когда число лимфоцитов CD4 снизится до 400–450 клеток/мкл, пациента начинают постепенно готовить к началу АРТ, объясняя ему надвигающуюся потребность в лечении. Нужно обеспечить регулярность визитов к врачу (при уровне CD4 400 - 450 клеток/мкл 1 раз в 3 месяца, при уровне CD4 выше 500 клеток/мкл 2 раза в год).

Решение о начале АРТ должно основываться на результатах двух измерений числа CD4, сделанных с интервалом не менее 7 дней для исключения лабораторной ошибки и других причин погрешности (интеркуррентное заболевание). При наличии у пациента острого интеркуррентного заболевания повторный подсчет CD4 проводят только после его излечения. Однако если пациент себя плохо чувствует или быстрое повторное измерение CD4 невозможно, задержки с назначением АРТ быть не должно.

Если вообще нет возможности провести подсчет CD4, решение о начале АРТ можно принять на основе одной клинической картины (клинические признаки стадии 3 или 4), после выработки приверженности лечению, а также заполнения письменного информированного согласия пациента (см. Приложение 5).

Если при первом исследовании количество CD4-лимфоцитов составляет < 200 клеток/мкл (и особенно < 100 клеток/мкл), начинать АРТ следует незамедлительно. Нецелесообразно ждать результатов повторного исследования крови на число CD4-клеток.

А умеренная	<p>ВИЧ-положительному партнеру дискордантной пары с числом лимфоцитов CD4 выше 350 клеток/мкл необходимо предлагать (по возможности) получение АРТ в целях снижения передачи ВИЧ неинфицированному партнеру и проинформировать о том, что начатая АРТ будет продолжаться пожизненно и может сопровождаться побочными эффектами.</p> <p>Проведение АРТ не должно подменять собой обычные меры предосторожности, в частности использование презервативов.</p>
------------------------	---

4.1.2. Вирусная нагрузка (концентрация РНК ВИЧ)

Пациенты без клинической симптоматики, имеющие высокую ВН (превышающую 100 000 копий/мл), должны регулярно посещать врача с регулярным подсчетом CD4 (не реже, чем один раз в 3 месяца), когда их число приблизится к 350 клеток/мкл – показано начало АРТ.

Высокая ВН сама по себе не является критерием для начала АРТ. Исходное значение этого показателя (измеренное перед началом АРТ) помогает в дальнейшем следить за эффективностью терапии. Отсутствие данных о ВН не должно быть поводом для отсрочки начала АРТ или причиной отказа пациенту в лечении.

4.2. Схемы АРТ первого ряда

Для схем АРТ первого ряда рекомендуется комбинация двух НИОТ с эфавирензом (ННИОТ) (см. табл.1). Если эфавиренз использовать нельзя, его заменяют на ингибитор протеазы (ИП), усиленный ритонавиром или невирапин (ННИОТ), приемлема замена эфавиренза на третий НИОТ. Можно составить нуклеозидную основу схемы из двух НИОТ. Рекомендуемые дозы препаратов приведены в Приложении 1.

Рекомендованные схемы АРТ первого ряда

Таблица 1.

Схема АРТ		Комбинация НИОТ		Третий препарат
		Первый препарат	Второй препарат	
Предпочтительные	2НИОТ + Эфавиренз	Эмтрицитабин или Ламивудин	Тенофовир	Эфавиренз
Альтернативные	2 НИОТ + 1 ИП/ритонавир		Абакавир или зидовудин	ИП/ритонавир или Невирапин
Приемлемые			Зидовудин или тенофовир	Абакавир или тенофовир

4.2.1. Выбор комбинации двух НИОТ

Нуклеозидную основу схемы АРТ первого ряда составляет комбинация двух НИОТ.

- Одним из двух НИОТ должен быть ламивудин или эмтрицитабин, которые обладают сходной эффективностью и не имеют клинически значимых побочных эффектов. Если АРТ не полностью подавляет репликацию ВИЧ, устойчивость к препаратам развивается быстро.
- Вторым препаратом должен быть один из 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.

Не аналоги тимидина:

- **Тенофовир** переносится лучше зидовудина и ставудина. Основной побочный эффект - острое

поражение почек (синдром Фанкони), встречающееся относительно редко (0,5-1%), которое может развиваться вскоре после начала лечения. Кроме этого тенофовир может нарушить минерализацию костей.

- **Абакавир** у ЛЖВ с высокой ВН обладает меньшей противовирусной активностью, чем тенофовир. Переносится он лучше, чем зидовудин. Однако он может вызывать реакцию гиперчувствительности обычно в первые 6 недель после начала лечения. Следует соблюдать осторожность, назначая абакавир совместно с другими препаратами, обладающими сходными побочными эффектами (с невирапином, триметоприм/сульфаметоксазолом).
- **Диданозин** в комбинации с зидовудином (или эмтрицитабином) и эфавирензом проявляет хорошую противовирусную активность. Он может вызвать периферическую нейропатию и панкреатит.

Аналоги тимидина:

- **Зидовудин** 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.

А умеренная	Не аналоги тимидина предпочтительнее аналогов тимидина, порядок предпочтения таков: тенофовир > абакавир > зидовудин > диданозин.
------------------------	---

Другие НИОТ и другие комбинации не рекомендуются для АРТ первого ряда:

- Не использовать комбинацию тенофовир с диданозином.
- Не использовать комбинацию зидовудин + ставудин.
- Не использовать комбинацию ламивудин + эмтрицитабин.
- Не использовать комбинацию диданозин + ставудин.

4.2.2. Выбор третьего препарата для схемы АРТ первого ряда

При формировании АРТ первого ряда к двум НИОТ можно добавлять препараты классов ННИОТ и ИП, можно также использовать схему из трех НИОТ.

Эфавиренз

- Обладает самой высокой противовирусной активностью. Два главных недостатка препарата: тяжелое побочное действие на ЦНС и тератогенность при использовании его в 1-м триместре беременности.
- Побочные эффекты на ЦНС: проявляются сразу же после начала лечения, со временем их интенсивность снижается. Пациентам следует подробно рассказать о побочном действии на ЦНС и рекомендовать прием препарата только перед сном.
- Препарат не назначают пациентам с тяжелым психическим заболеванием в анамнезе, т.к. он может спровоцировать рецидив.
- Женщинам детородного возраста назначается только при использовании надежной контрацепции. В то же время эфавиренз не противопоказан во втором и третьем триместрах беременности.
- Препарат существенно снижает концентрацию метадона в крови, приводя к абстинентному синдрому, при совместном применении требуется увеличение дозы метадона. И наоборот, после отмены эфавиренза концентрация метадона возрастает сильно, что может развиваться в угрожающее жизни состояние.

Невирапин

- Вызывает тяжелую сыпь и гепатит, который развивается в первые 6 недель после начала лечения.
- Риск развития гепатита выше у женщин 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 CD4 >250 клеток/мкл

и у мужчин с CD4 >400 клеток/мкл, начинающих АРТ, препарат применяют с осторожностью и только тогда, когда нет более безопасных средств.

- Для пациентов, у которых репродукция ВИЧ уже подавлена с помощью АРТ, число лимфоцитов CD4 при назначении невирапина не имеет значения.
- После начала лечения измеряют активность АлАТ (это особенно важно для пациентов с нарушенной функцией печени, если она более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы, невирапин отменяют).
- В течение первых 14 суток невирапин назначают по 200 мг 1 раз в сутки, затем по 200 мг 2 раза в сутки.
- Препарат нельзя использовать одновременно с рифампицином, кроме того он влияет на метаболизм метадона, дозы которого нужно корректировать.

Если первые 3-4 месяца приема эфавиренза и невирапина прошли без побочных эффектов и схема АРТ оказалась эффективной, каждый из этих препаратов обычно применяется в течение длительного времени.

Ингибитор протеазы (ИП)

Лопинавир/ритонавир вызывает тошноту и диарею.

- Усиленный ИП нельзя принимать одновременно с рифампицином (см. Приложение 3).
- Устойчивость к ИП развивается медленно, поэтому этот препарат предпочтителен, когда имеются сомнения в соблюдении пациентом режима лечения.
- Назначают ИП, когда ННИОТ противопоказаны.
- Усиленные ИП обычно оставляют для АРТ второго ряда.

Схема три НИОТ

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

Другие схемы из трех НИОТ не рекомендуется использовать в схемах АРТ первого ряда:

Тенофовир+абакавир+ламивудин

Ставудин+диданозин+абакавир

Выбор схемы АРТ первого ряда в особых ситуациях:

Хронический гепатит В:

А умеренная	Предпочтительная схема – комбинация тенофовира и эмтрицитабина (или ламивудина)
------------------------	--

Оба препарата активны также в отношении вируса гепатита В.

Когда ламивудин или эмтрицитабин назначают в сочетании с абакавиром или аналогами тимидина (зидовудином), вирус гепатита В быстро приобретает лекарственную устойчивость. У пациентов с хроническим гепатитом В повышен риск гепатотоксического действия противовирусных препаратов. (См. также обновленную версию протокола «Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с коинфекцией».)

Туберкулез:

В сильная	Рифампицин снижает сывороточные концентрации невирапина, эфавиренза, всех усиленных ритонавиром ИП, поэтому у пациентов, получающих АРТ, рифампицин рекомендуется заменять рифабутином.
----------------------	--

Если рифабутин недоступен, предпочтительными схемами служат эфавиренз + 2 НИОТ и схемы из трех НИОТ (зидовудин + ламивудин + абакавир, зидовудин + ламивудин + тенофовир и зидовудин + эмтрицитабин + тенофовир). Если используется альтернативная схема, то в дальнейшем, после отмены рифампицина как противотуберкулезного препарата, рекомендуется переход на другую, более эффективную схему АРТ.

Женщины репродуктивного возраста

назначение эфавиренза возможно только при условии надежной контрацепции; в противном случае рекомендуются другие схемы АРТ.

ЛЖВ, получающие заместительную поддерживающую терапию метадонном:

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

Психические расстройства:

в этой ситуации эфавиренз относительно противопоказан, в связи с чем рекомендуется использовать другие схемы АРТ.

Боязнь побочных эффектов:

некоторые ЛЖВ имеют непреодолимый страх перед симптомами со стороны ЦНС, которые вызывает эфавиренз и это удерживает их от начала АРТ. В такой ситуации рекомендуется использовать другие схемы АРТ.

4.3. Приверженность АРТ

Под строгим соблюдением (высоким уровнем приверженности) подразумевается ежедневный прием всех препаратов в указанное время, в дозах, назначенных врачом, на протяжении всего времени лечения, соблюдая предписания по приему жидкости и пищи. Несоблюдение режима лечения (низкий или недостаточный уровень приверженности) имеет отрицательные последствия для пациентов. Несоблюдение режима лечения повышает риск прогрессирования болезни. (см. Приложение 4).

Текущий контроль соблюдения режима АРТ (проводится медицинскими и социальными работниками)

Оценить соблюдения режима терапии можно по формуле:

$$(N_v - N_o) / N_d \times 100\%$$

N_v – количество выданных таблеток;

N_o – количество оставшихся таблеток;

N_d – количество таблеток, которые пациент должен принять.

В идеале этот показатель должен быть равен 100%. Если пациент принял более 95% необходимого числа таблеток, считается, что он соблюдает режим терапии хорошо.

4.3.1. Причины недостаточной приверженности и способы ее повышения

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

4.3.1.1. Причины несоблюдения режима лечения пациентом

Причины:

- употребление наркотиков и алкоголя (возможна нерегулярность приема любых препаратов);
- плохое питание;
- религиозные убеждения;
- страх, что из-за регулярного приема препаратов ВИЧ-статус перестанет быть тайной;
- боязнь побочных эффектов и сомнения в необходимости медикаментозного лечения;
- психические заболевания, в том числе депрессия;
- недоступность АРТ (в т.ч. трудности с доступом к медицинской помощи);
- «таблеточная усталость»;
- хорошее самочувствие в течение длительного времени в результате успешной АРТ;
- 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, близких;
- регулярная оценка психического здоровья;
- оценка поведенческих навыков, необходимых для соблюдения режима лечения;
- обращение за помощью в специализированные социальные службы и другие учреждения.

4.3.1.2. Меры по усилению приверженности пациентов терапии работниками здравоохранения

- разработка письменного плана действий по укреплению приверженности терапии и регулярный его пересмотр;
- изучение предпочтений пациентов в отношении лечения;
- предлагать всем пациентам помощь в улучшении соблюдения режима лечения на постоянной основе во избежание колебаний уровня приверженности;
- соблюдение режима терапии улучшается, если пациенты положительно оценивают свои отношения с врачом и другим персоналом;
- осуществление качественного консультирования по вопросам ВИЧ-инфекции, включая лечение (соблюдение назначений и развитие лекарственной устойчивости; требований, касающихся приема назначенных препаратов, и о возможных побочных эффектах); устная информация должна подкрепляться письменными рекомендациями;
- использование всех способов, облегчающих 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);
- проведение первичной оценки соблюдения режима лечения через 2 дня после начала терапии или замены схемы, для того, чтобы выяснить, нуждается ли пациент в дополнительной информации или в решении проблем, оставшихся без внимания;
- пациенту должен быть обеспечен постоянный и непрерывный доступ к АРТ, после её начала.

Способы поддержки приверженности:

- привязка режима лечения к образу жизни пациента (режиму питания, сна, работы);
- оценка индивидуальных предпочтений пациента, касающихся лечения (размер и количество

- таблеток, лекарственные формы, особенности диеты и др.);
- демонстрация пациенту таблеток перед выбором схемы лечения;
 - информирование по вопросам, связанным с побочными эффектами;
 - оказание поддержки и лечение побочных эффектов;
 - выдача препаратов в небольших количествах через короткие промежутки времени;
 - информирование о исключении перерывов в лечении и неправильного применения препаратов;
 - использование схем с приемом препаратов один раз в день и комбинаций с фиксированной дозировкой;
 - непосредственное наблюдение за приемом препаратов, особенно в клинических условиях;
 - изменение образа жизни, препятствующего соблюдению режима терапии (социальная и психологическая поддержка, лечение психических расстройств, заместительная терапия метадоном);
 - регулярное общение с пациентом.

4.4. Успех и неудача АРТ

Об успехе АРТ судят по вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям (см.табл.2).

Таблица 2

Критерии эффективности лечения

	Вирусологические		Иммунологические	Клинические	
Показатель	Вирусная нагрузка		Число лимфоцитов CD4	Клиническая классификации по ВОЗ	Переносимость
Сроки	24 недели	48 недель и далее	24–48 недель и далее	Через 12 недель после начала АРТ клинические проявления должны отсутствовать или их должно быть мало	Постоянная оценка
Цель	< 200 копий/мл	< 50 копий/мл	Повышение от исходного уровня как минимум на 50 клеток/мкл	Стадия 1 или 2	Через 3 месяца после начала АРТ побочные эффекты должны отсутствовать

4.4.1. Вирусологический ответ

- Вирусная нагрузка (ВН) – самый ранний показатель успеха или неудачи АРТ. У пациентов, соблюдающих режим лечения, через 2-4 недели после начала АРТ она падает на один-два порядка.
- 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.
- 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 500 копий/мл, и пациент при этом продолжает АРТ, говорят о возвратной виремии - как форме вирусологической неудачи лечения.
- Если при вирусологической неудаче просто продолжать прием АРВ-препаратов и ничего не предпринимать, высок риск постепенного накопления у ВИЧ мутаций лекарственной устойчивости.
- Небольшие подъемы ВН от уровня, не поддающегося количественному определению (например, 50 или 400 копий/мл) до уровня, не превышающего 1000 копий/мл, называют «вспле-

сками». 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 ещё раз через 2- 4 недели.

- Хороший вирусный 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 несоблюдения режима лечения причинами вирусологической неудачи могут быть первичная лекарственная устойчивость, взаимодействие препаратов, а также лабораторная ошибка.

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

4.4.2. Иммунологический ответ

- Число лимфоцитов CD4 само по себе может служить показателем успеха или неудачи лечения.
- В среднем за первый год АРТ число лимфоцитов CD4 увеличивается на 150 клеток/мкл. Если в течение первого года число лимфоцитов CD4 не повысилось более, чем на 50 клеток/мкл говорят об иммунологической неудаче лечения. Недостаточный иммунологический ответ может быть обусловлен вирусологической неудачей лечения, возрастом и принимаемыми препаратами (зидовудин, комбинация диданозина и тенофовира).
- Повторная оценка соблюдения режима лечения и меры по поддержке приверженности, а также переход на схему АРТ второго ряда у пациентов с не повысившимся числом лимфоцитов CD4, или, что более важно, понизившимся числом лимфоцитов CD4, показаны только если измерение ВН недоступно.

4.4.3. Клинический ответ

Обычно через недели или месяцы после начала АРТ симптомы ВИЧ-инфекции либо вообще пропадают (стадия 1), либо сводятся к минимуму (стадия 2). Некоторые ОИ, свидетельствующие о стадии 3 или 4, на фоне успешной АРТ могут рецидивировать, например, как проявление синдрома восстановления иммунитета. Кроме того восстановление функций иммунной системы под действием АРВ-препаратов занимает время, и пока этого не произошло, у пациентов с хорошим вирусологическим ответом на первом году терапии могут развиваться ОИ. Однако появление после начала АРТ новых или рецидивирующих клинических проявлений, характерных для 3 или 4 клинических стадий ВИЧ-инфекции (ОИ или другие обусловленные ВИЧ-инфекцией заболевания), может свидетельствовать и о недостаточной эффективности лечения, поэтому важно проверить, связано ли возникновение ОИ с вирусологической неудачей. При вирусологической неудаче необходимо лечить как ОИ, так и ВИЧ-инфекцию, выяснить причину неэффективности АРТ и, при необходимости, скорректировать схему АРТ, при хорошем вирусологическом ответе на АРТ лечения требуют только ОИ. Без лабораторных исследований разграничить две описанные ситуации невозможно, и возникновение ОИ часто ведет к переходу на схему АРТ второго ряда.

А сильная	При возникновении ОИ на фоне АРТ рекомендуется использовать все возможности, чтобы определить у пациента и число лимфоцитов CD4 и ВН.
----------------------	--

4.4.4. Расхождение между вирусологическим и иммунологическим ответом

У некоторых пациентов с вирусологической неудачей лечения число лимфоцитов CD4 на протяжении некоторого периода времени остается неизменным или увеличивается. В такой ситуации

приоритет должен отдаваться вирусологическим показателям – они служат главным критерием для решения о пересмотре схемы АРТ. Если же ответ на терапию оценивают только по числу лимфоцитов CD4, не измеряя ВН, АРТ может быть ошибочно сочтена успешной.

4.5. Схемы АРТ второго ряда

- Когда схема первого ряда терпит неудачу, причины недостаточного ответа на лечение рассмотрены 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, ИП – это резерв для использования в схемах второго ряда. В качестве оптимального решения рекомендуются усиленные ритонавиром ИП, дополненные двумя НИОТ.

В сильная	Выбор препаратов для схемы второго ряда при отсутствии возможности определения лекарственной устойчивости зависит от состава схемы препаратов первого ряда, получаемых ранее (табл.3).
----------------------	---

4.5.1. Выбор НИОТ

- При выборе схемы второго ряда – два новых НИОТ. Никогда не меняется только один препарат при подозрении на устойчивость.
- Если первая схема АРТ включала аналог тимидина (зидовудин) 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 возможность возникновения к ним мутаций устойчивости. Имеются данные, что даже в случае устойчивости ВИЧ к ламивудину, препарат эффективен в вирусологическом и клиническом отношении.

Схемы АРТ второго ряда

Схема АРТ второго ряда, рекомендуемая при вирусологической неудаче схемы первого ряда в условиях, когда своевременно определить лекарственную устойчивость возбудителя для выбора препаратов невозможно.

Схемы второго ряда

Схема первого ряда, потерпевшая неудачу	Предпочтительные		Альтернативные	Приемлемые
	НИОТ	Третий препарат	НИОТ	НИОТ
Зидовудин или ламивудин или эмтрицитабин + (эфавиренз или невирапин)	Тенофовир + ламивудин или эмтрицитабин	Лопинавир/ритонавир	Абакавир + ламивудин или эмтрицитабин	Диданозин + ламивудин или эмтрицитабин
Тенофовир или абакавир + ламивудин или эмтрицитабин + (эфавиренз или невирапин)	Зидовудин + диданозин	Лопинавир/ритонавир	Зидовудин + ламивудин или эмтрицитабин	Ламивудин или эмтрицитабин
2 НИОТ + усиленный ритонавиром ИП	Те же			Те же
3 НИОТ	Те же			Те же

4.5.2. Выбор ИП

- Если первая схема включала ННИОТ, в схему второго ряда рекомендуется включить усиленный ритонавиром ИП.
- Одним из препаратов с высоким генетическим барьером является лопинавир, усиленный ритонавиром.
- Лопинавир, усиленный ритонавиром - предпочтительный препарат для схемы АРТ второго ряда.

4.6. Резервные схемы АРТ

- При неудаче схемы АРТ второго ряда (согласно вирусологическим, иммунологическим и клиническим критериям) решают вопрос о переходе на резервную схему терапии. Резервными называют схемы, включающие препараты, активные даже против штаммов с частичной лекарственной устойчивостью.
- При составлении резервной схемы следует избегать комбинаций из двух и более ИП (кроме усиленных ритонавиром), двух и более ННИОТ 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 чтобы если не подавить репликацию ВИЧ, то хотя бы добиться улучшения иммунологического и клинического статуса, АРТ в таких обстоятельствах не прекращают, поскольку польза от неё всё равно есть, т.к. позволяет предотвратить или замедлить снижение числа лимфоцитов CD4.

4.7. Плановый перерыв в лечении

А сильная	Плановые перерывы в лечении не рекомендуются, пациентам надо доходчиво объяснять, что у них всегда должен быть запас необходимых препаратов, чтобы ни при каких обстоятельствах не прерывать АРТ, и что они сами должны об этом заботиться. Если все же произошло прекращение АРТ, пациенты должны посещать врача не реже 1 раза в два месяца и возобновлять АРТ следует как можно быстрее.
----------------------	--

- Перерывы в лечении повышают риск прогрессирования ВИЧ-инфекции. Повышают риск тяжелого поражения внутренних органов, а также ведут к отбору устойчивых штаммов ВИЧ, независимо от того, полностью или частично была подавлена репликация ВИЧ на фоне АРТ.

- У ВИЧ-инфицированных, с хроническим гепатитом В, при отмене АРВ-препаратов, активных в отношении вируса гепатита В, может возобновиться репликация этого вируса и ухудшиться функция печени.
- После прекращения АРТ ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее, чем у ЛЖВ, которые её ещё не начинали (и которым АРТ ещё не показана). ВН начинает расти в первые 4-6 недель после отмены АРВ-препаратов, а число лимфоцитов CD4 в первые 3-8 месяцев достигает уровня, который был до начала АРТ.
- Кроме того, перерыв в лечении может привести к появлению симптомов острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции и тромбоцитопении.

5. Медицинское наблюдение за ЛЖВ

Лучше всего, если помощь оказывает мультидисциплинарная команда (МДК). В состав которого входит врач (инфекционист), медицинская сестра, которые занимаются координацией и оказанием медицинской помощи пациенту и специалисты смежных дисциплин (фтизиатр, акушер-гинеколог, психиатр, нарколог и др.), а также социальный или другой работник, занимающийся решением немедицинских вопросов. Каждый из членов команды выполняет определенные функции, которые дополняют друг друга. С момента диагностирования ВИЧ-инфекции у пациента необходимо обеспечить ему постоянную помощь и наблюдение. На протяжении всего лечения, которое может длиться несколько лет, нужно записывать все данные анамнеза и осмотра, сведения о проводившейся АРТ, результатах лабораторных и других исследований, а также социальных условиях. (см. Приложение 6)

5.1. Наблюдение за лабораторными показателями до начала АРТ

Число лимфоцитов CD4

- Число лимфоцитов отражает выраженность иммунодефицита. Чем ниже уровень CD4, тем выше риск развития ОИ.
- Перед принятием клинических решений следует повторять подсчет числа лимфоцитов CD4, поскольку бывает значительный разброс результатов. Кроме того, рекомендуется оценивать тенденцию изменений числа лимфоцитов CD4 во времени.
- Если рассматривается вопрос о начале АРТ (число лимфоцитов CD4 составляет 400-450 клеток/мкл), подсчет числа лимфоцитов CD4 проводят один раз в 3 месяца. Медиана снижения числа лимфоцитов CD4 составляет 50 клеток/мкл в год, но скорость снижения подвержена сильным индивидуальным колебаниям, у некоторых пациентов бывает очень высокой, особенно на фоне сопутствующих инфекций.

Вирусная нагрузка (ВН)

- ВН отражает скорость репликации ВИЧ в организме, кроме того существует связь между ВН и скоростью падения уровня лимфоцитов CD4.
- После окончания острой лихорадочной фазы ВИЧ-инфекции ВН обычно держится на относительно постоянном уровне, а затем по мере ускорения снижения иммунитета начинает постепенно повышаться.
- У не получающих АРТ пациентов с числом лимфоцитов CD4 выше 500 клеток/мкл ВН составляет 5000-50 000 копий/мл, тогда как у лиц с CD4 ниже 350 клеток/мкл 50 000-500 000 копий/мл.
- За пациентами с высокой ВН (>100 000 копий/мл) следует наблюдать (клиническая картина, число лимфоцитов CD4) тщательнее, чем за пациентами с низкой ВН (<5000 копий/мл), то есть каждые 3 и 6 месяцев соответственно.

- Измерение ВН необходимо проводить ЛЖВ, получающим АРТ, для оценки эффективности лечения. Проводится на базе РЦ «СПИД» по адресу: г. Бишкек, ул. Логвиненко, 8 и в Ошском областном центре профилактики и борьбы со СПИДом по адресу: г. Ош, пер. Моминова, 10.

Общие лабораторные исследования следует повторять каждые 6 месяцев, пока не будет решено начать АРТ или не изменятся другие обстоятельства (сопутствующие заболевания, беременность и т. д.).

5.2. Наблюдение за лабораторными показателями во время АРТ

Схема АРТ состоит из препаратов, способных подавлять репликацию ВИЧ.

- Первый показатель, по которому можно судить об эффективности АРТ - это снижение ВН. Для наблюдения за ходом АРТ необходимо регулярно измерять ВН.
- Иммунологический ответ на лечение зависит от подавления репликации ВИЧ и, следовательно, проявляется позднее. Подсчет числа лимфоцитов CD4 может быть как дополнительным, так и самостоятельным (при недоступности ВН) методом оценки эффективности АРТ, а также позволяет оценить текущий риск развития ОИ.

Рекомендации по лабораторным исследованиям после начала АРТ представлены в таблице 4.

Таблица 4

Сроки проведения лабораторных исследований после начала АРТ, в зависимости от назначенных АРВ-препаратов

	Время после начала АРТ (или назначения нового препарата)							
	Перед началом АРТ	2 недели	4 недели	12 недель	24 и 36 недель	1 год	Каждые 3–6 месяцев в дальнейшем	Каждый год
Вирусная нагрузка	X		(X)	(X)	X	X	(X)	X
Число лимфоцитов CD4	X		(X)	(X)	(X)	X	(X)	X
Общий анализ крови	X		X	X		X		X
Биохимические показатели функции печени	X	X (невирапин)	X	X (невирапин)	X (невирапин)	X	(X)	X
Холестерин и триглицериды	X					(X)		(X)
Показатели функции почек	X	X (тенофовир)	X	X		X	(X)	X

X – означает, что исследование показано независимо от используемых АРВ-препаратов;

X (препарат) - означает, что исследование показано пациентам, которые получают указанный в скобках АРВ-препарат;

(X) – означает необязательность исследования.

При наличии клинической симптоматики вторичных заболеваний до начала АРТ мониторинг за уровнем ВН и количеством CD4-клеток целесообразно проводить через 4, 12 недель после начала АРТ и далее каждые 3 месяца в течение 1-го года терапии (см.табл.4).

5.3. Синдром восстановления иммунитета

Синдром восстановления иммунитета развивается вскоре после начала АРТ, чаще у пациентов с CD4<100 клеток/мл. Это происходит потому, что в организме сохраняется инфекция, которая на фоне АРТ приводит к воспалительной реакции, обусловленной восстановлением и активацией иммунной системы. Инфекция может быть бессимптомной, и тогда при развитии синдрома она проявляется клинически, либо уже клинически явной, и тогда возникают парадоксальные реакции (а именно, усугубление симптоматики на фоне грамотного лечения данной инфекции). Синдром восстановления иммунитета наблюдается почти у трети пациентов с туберкулезом, которые начали АРТ, но он не должен служить поводом для её прекращения.

Проявления ОИ часто бывают нехарактерными: атипичные микобактерии (комплекс *Mycobacterium avium-intracellulare* – МАК) могут вызвать абсцесс, а пневмоцистная пневмония (ПЦП) может протекать с необычной рентгенологической картиной. Чаще всего активизируются туберкулез, инфекции, вызванные атипичными микобактериями, ЦМВ и криптококкоз, но могут возникнуть и обострения пролеченной ПЦП и даже саркома Капоши. Синдром восстановления иммунитета сам по себе означает, что АРТ действует, поэтому её нужно продолжать и в то же время лечить ОИ. Низкие дозы глюкокортикоидов (20–60 мг/сут в пересчете на преднизолон) позволяют смягчить клинические проявления синдрома восстановления иммунитета.

5.4. Мониторинг приверженности лечению

Поддержка соблюдения режима лечения должна быть частью повседневной работы всего персонала, оказывающего помощь ВИЧ-инфицированным пациентам. Необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом его потребностей на данном этапе лечения.

При каждом визите пациента медработник должен убедиться, 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 препараты в полной дозе;
- не чувствует стеснения при приеме препаратов в присутствии других лиц;
- соблюдает предписания по обследованию в ходе лечения;
- знает о лекарственных взаимодействиях АРВ-препаратов и их побочных эффектах;
- осведомлен о тревожных симптомах (см. Классификацию клинических стадий ВИЧ), при которых он должен обратиться к врачу.

В ходе АРТ могут появиться и другие проблемы, требующие быстрых действий:

- лечение депрессии для укрепления заинтересованности в лечении и улучшения его долгосрочных результатов;
- устранение последствий лекарственных взаимодействий и коррекция доз препаратов;
- дополнительное наблюдение и обеспечение поддержки пациентам с зависимостью от психоактивных веществ или алкоголя во время срывов.

6. Тактика при побочных эффектах АРВ-препаратов

Побочные эффекты при приеме АРВ-препаратов встречаются часто и требуют быстрых действий (см.табл.5).

Их можно разделить на категории по следующим признакам:

- время возникновения – ранние (в первые недели лечения) или отдаленные (спустя несколько месяцев и даже лет);
- частота – частые (более чем у 10% больных), распространенные (2–10%) или редкие (менее чем у 2%);
- тяжесть – угрожающие жизни, тяжелые, среднетяжелые или легкие;
- спонтанная обратимость - разрешающиеся самостоятельно на фоне продолжающегося приема АРВ-препарата или исчезающие только после отмены вызвавшего их препарата;
- требующие отмены препарата (необратимые, независимо от тяжести реакции и тяжелые обратимые реакции) или не требующие отмены препарата (легкие и среднетяжелые обратимые реакции).

Тактика устранения побочных эффектов построена на следующих принципах:

- Перед началом АРТ пациенту необходимо рассказать о возможных побочных эффектах и о том, что нужно делать в случае их появления.
- Дать пациенту информацию, к какому медицинскому работнику он может обратиться 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.
- Препарат, вызвавший побочный эффект, желательно заменить препаратом того же класса.

7. 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.

При этом некоторые препараты вместе назначать нельзя, некоторые – можно. Последних большинство, однако, их взаимодействия повышают риск побочных эффектов, которые необходимо внимательно отслеживать (см. Приложение 3) и отражать в амбулаторной карте (см. Приложение 6). Может снижаться эффективность контрацептивов.

**Побочные эффекты АРВ-препаратов
и тактика их устранения**

АРВ-препараты	Характеристика	Тактика
Некроз печени (угрожает жизни)		
Невирапин	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка, сыпь (50%), тошнота, рвота, эозинофилия, повышение активности АлАТ и АсАТ У 1–2% пациентов, получающих невирапин; частота выше у женщин с числом лимфоцитов CD4 >250 клеток/мкл и у мужчин с числом лимфоцитов CD4 >400 клеток/мкл. Обычно проявляется в первые 12 недель, спустя 24 недели - редко 	<ul style="list-style-type: none"> Биохимические показатели функции печени через 2, 4 и 12 недель, далее каждые 3 месяца Некроз печени, угрожает жизни, в тяжелых случаях все препараты отменяют немедленно Лечение печеночной недостаточности согласно действующим рекомендациям
Лактацидоз (угрожающий жизни)		
Риск по убыванию: • Диданозин • Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> Тошнота, рвота, похудание, слабость, панкреатит, полиорганная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых 1–10 на 1000 ЛЖВ в год для диданозина Обычно спустя месяцы после начала лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение за клинической симптоматикой. При подозрении на лактацидоз измерять ранние показатели (лактат, КФК, HCO₃), pH-крови Симптоматическое лечение бикарбонатом Заменяют препарат на абакавир, тенофовир, ламивудин, либо назначают схему АРТ, не содержащую НИОТ
Гиперчувствительность (угрожает жизни, при повторном назначении абакавира: анафилактический шок)		
Абакавир Невирапин	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка и сыпь, слабость и тошнота 5%, после 6-й недели лечения развивается редко 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярные осмотры кожи, избегают назначения этих препаратов вместе с другими препаратами, вызывающими сыпь Отмена абакавира, если гиперчувствительность весьма вероятна, препарат больше не применяют Замена абакавира на тенофовир, зидовудин
Синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз		
Невирапин реже эфавиренз	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка, сыпь с пузырьками, миалгия Невирапин – 0,3%; эфавиренз – 0,1% Обычно в первые дни или недели лечения (особенно у женщин) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярный осмотр кожи Антибиотики и интенсивное лечение раневых поверхностей, возможно в ожоговом центре Замена препарата на усиленный ритонавиром ИП
Нефротоксичность		
Тенофовир	<ul style="list-style-type: none"> Почечная недостаточность, синдром Фанкони 1% частота выше у пациентов с исходной дисфункцией почек Обычно спустя недели или месяцы после начала лечения 	<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, абакавир или ставудин в случае синдрома Фанкони Если заменить препарат нечем, можно уменьшить дозу (ориентируясь на клиренс креатинина)
Панкреатит		
В порядке убывания риска: Диданозин Диданозин с тенофовиром	<ul style="list-style-type: none"> Боль в животе после еды, тошнота, повышение активности амилазы и липазы Диданозин 1–7%, уменьшение дозы диданозина снижает риск Обычно спустя недели или месяцы после начала лечения 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение за клинической симптоматикой Симптоматическое лечение: болеутоляющие средства, парентеральное питание; отмена препарата Замена препарата на зидовудин, тенофовир или абакавир

Угнетение кроветворения, в том числе анемия и нейтропения		
Зидовудин	<ul style="list-style-type: none"> Анемия, нейтропения (небольшое снижение – нормальное явление при лечении зидовудином) 1–4%, зависит от дозы 	<ul style="list-style-type: none"> Сделать анализ крови через 2, 4, 8 и 12 недель лечения. Часто обнаруживается макроцитоз и анемия легкой степени (уровень гемоглобина до 10 г%) Лечение: трансфузия препаратов эритропоэтина (очень дорогие) или замена зидовудина на другой НИОТ (абакавир)
АРВ-препараты	Характеристика	Тактика
Периферическая нейропатия		
Диданозин (d-препарат)	<ul style="list-style-type: none"> Боль, парестезии в конечностях 10–30%, может развиваться через несколько лет 	<ul style="list-style-type: none"> Следить за симптомами нейропатии, предупредить пациента Лечение: обезболивание, замена d-препарата на другой НИОТ (зидовудин или абакавир)
Атрофия жировой ткани		
НИОТ	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение жировой ткани в области щек и конечностей Часто встречается при длительном лечении (митохондриальная токсичность) 	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдать за пациентом, сравнивать изменения с исходной картиной Если атрофия необратима, прибегают к пластической операции
Накопление жировой ткани		
ИП	<ul style="list-style-type: none"> Ожирение туловища, молочных желез, «бычий горб» 20–80% 	<ul style="list-style-type: none"> Определять антропометрические показатели и сравнивать их с предыдущими Заменить ИП на ННИОТ, если пациент тяжело переносит липодистрофию/липоатрофию; может потребоваться пластическая операция
Сыпь		
В порядке убывания: ННИОТ > Абакавир	<ul style="list-style-type: none"> Пятнисто-папулезная зудящая сыпь ННИОТ - 15%, Абакавир - 5% 	<ul style="list-style-type: none"> Часто измерять температуру тела и оценивать биохимические показатели функции печени и КФК Исключить аллергию на другие препараты (ТМП/СМК, антибиотики); в некоторых случаях на фоне АРТ происходит спонтанное разрешение сыпи Можно заменить невирапин на эфавиренз и наоборот; если сыпь сохраняется, попробовать другую схему
Повышение активности аминотрансфераз		
ННИОТ (все) и ИП (все)	<ul style="list-style-type: none"> Повышение активности печеночных ферментов без других видимых причин При лечении ИП и ННИОТ 8–15% Чаще развивается у пациентов с хроническим гепатитом В или С 	<ul style="list-style-type: none"> Измерять активность АлАТ каждые 3 месяца; исключить другие причины (гепатит, лекарственные средства) Часто уровни ферментов нормализуются при продолжении лечения ННИОТ или ИП Отменить ННИОТ или ИП
Желудочно-кишечные нарушения		
ИП (все), Зидовудин, Диданозин	<ul style="list-style-type: none"> Тошнота и рвота, диарея Распространенное явление 	<ul style="list-style-type: none"> Исключить другие причины (ЦМВ-колит, криптоспоридиоз и микроспоридиоз при ВСВИ, который также может развиваться в первые недели после начала АРТ) Если других причин диареи нет, назначить лоперамид; при тошноте и рвоте назначить метоклопрамид
Нарушения со стороны ЦНС		
Эфавиренз	<ul style="list-style-type: none"> Ночные кошмары, нарушения концентрации, депрессия (риск самоубийства) 50% 	<ul style="list-style-type: none"> Предупредить пациента, собрать психиатрический анамнез, направить на консультацию к психиатру Лечение обычно не требуется; симптомы проходят через 5–21 сутки

Инсулинорезистентность		
ИП	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня глюкозы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе, повышение уровня глюкозы утром натощак • 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Следить за уровнем глюкозы крови натощак • Лечение: диета, физические упражнения, метформин или производные тиазолидиндиона • Заменить ИП на ННИОТ
АРВ-препараты	Характеристика	Тактика
Гиперлипидемия		
ИП	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня липидов в крови, повышение уровней ЛПНП, холестерина, триглицеридов • Частота варьирует 	<ul style="list-style-type: none"> • Измерять уровни липидов натощак перед началом АРТ и каждые 6 месяцев • Лечить в соответствии с рекомендациями по лечению при повышении уровня липидов, холестерина и триглицеридов • Назначить гиполипидемические средства: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и производные фиброевой кислоты; соблюдать осторожность в отношении лекарственных взаимодействий (не назначать с симвастатином, ловастатином)

Приложение 1. Основные сведения об АРВ-препаратах

Основные сведения об АРВ-препаратах						
Название	Анг. аббр.	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. таблицу 11 выше)	Мутации устойчивости (первичные, вторичные)
НИОТ						
Абакавир	ABC	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки	При гиперчувствительности в анамнезе повторно препарат не назначать	Реакция гиперчувствительности (лихорадка, сыпь, гриппоподобный синдром, симптомы со стороны ЖКТ и легких)	<u>65R, 74V, 115F, 184V/I</u>
Диданозин	ddl	250 мг 400 мг	Масса тела >60 кг: капсула 400 мг 1 раз в сутки, <60 кг: капсула 250 мг 1 раз в сутки	Принимать через 2 ч после еды. Снизить дозу, если схема включает тенофовир. Не назначать с рибавирином	Периферическая полинейропатия, панкреатит, лактацидоз	<u>65R, 74V</u>
Зидовудин	ZDV	300 мг	Таблетка 300 мг 2 раза в сутки	Не назначать со ставудином и рибавирином; мутации 65R и 184V повышают чувствительность к препарату	Анемия, желудочно-кишечные нарушения, головная боль	<u>41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/E, 219Q/E</u>
Ламивудин	3TC	300 мг 150 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки или 150 мг 2 раза в сутки		Диарея (редко)	<u>65R, 184V/I</u>
Тенофовир	TDF	300 мг	Таблетка 300 мг 1 раз в сутки	Снижение дозы при совместном применении с диданозином. Осторожно применять при почечной недостаточности (снижение дозы)	Почечная недостаточность	<u>65R/N, 69Ins, TAM-1, ВЧувств.:7474 V, 184V/I</u>
Эмтрицитабин	FTC	200 мг	Капсула 200 мг 1 раз в сутки		Как у ламивудина	<u>65R, 184V/I</u>
Название	Анг. аббр.	Количество препарата в лекарственной форме	Дозы	Примечания	Основные побочные эффекты (см. таблицу 11 выше)	Мутации устойчивости (первичные, вторичные)
Зидовудин + ламивудин	CBV	300 мг зидовудина, 150 мг ламивудина	1 таблетка 2 раза в сутки	При более высоких дозах зидовудина (использовались ранее) высокий риск побочных эффектов		
ННИОТ						
Невиртапин	NVP	200 мг	Таблетка 200 мг 2 раза в сутки	В течение первых 14 суток 200 мг 1 раз в сутки, затем по 200 мг 2 раза в сутки	Сыпь, повышение активности печеночных ферментов	<u>100I, 101E, 103N, 106A/M, 108I, 179D/E, 181C/L, 188C/H, 190A/S, 230L</u>

Эфавиренз	EFV	600 мг	Таблетка 600 мг 1 раз в сутки	Первую дозу принять вечером При назначении с рифампицином доза 800 мг/сутки при массе тела \geq 60 кг	Головокружение, нарушения сна, психические расстройства (депрессия, риск самоубийства)	100I, 101E, 103N, 106A/M, 108I, 181C, 188L, 190A/S, 225H, 230L
Ингибиторы протеазы (ИП)						
Лопина-вир/ритонавир (комбинированный препарат с фиксированной дозировкой)	LPV/г	133 мг/33 мг 200 мг/50 мг	3 капсулы по 133 мг/33 мг 2 раза в сутки или 2 таблетки по 200 мг/50 мг 2 раза в сутки	В отличие от лекарственной формы в виде капсул, таблетки не нужно хранить в холодильнике	Диарея, метеоризм, дислиппротеидемия	10I/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 33I/F/V, 46I/L, 53L, 54V/L, 63P, 71V, 82A/F/T, 84V, 90M

Приложение 2. Противопоказания к одновременному использованию ЛС

Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир в качестве усилителя	Лопинавир	Эфавиренз	Невирапин
Альфузоцин	•			
Амиодарон	•	•		
Астемизол	•	•	•	
Бепридил	•		•	
Варденафил		•		
Диазепам	•			
Зверобой	•	•	•	•
Клозапин	•			
Клоразепат	•			
Ловастатин	•	•		
Мидазолам			•	
Мидазолам (внутрь)	•	•		
Петидин	•			
Пимозид	•	•	•	
Пироксикам	•			
Пропафенон	•			
Пропоксифен	•			
Силденафил (как Ревацио)	•	•		
Симвастатин	•	•		
Терфенадин	•	•	•	
Триазолам	•	•	•	
Флекаинид	•			
Флуразепам	•			
Фузидиевая кислота	•			
Хинидин	•			
Цизаприд	•	•	•	
Энкаинид	•			
Эстазолам	•			

Приложение 3. Лекарственные взаимодействия (требующие коррекции доз или мониторинга концентраций)

		Ритонавир (как фармакологический усилитель)	
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
Антиаритмические средства			
Дигоксин	↑		Повышенная концентрация дигоксина с течением времени может снизиться из-за индукции
Антигистаминные средства			
Лоратадин	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Фексофенадин	↑		Повышенная концентрация фексофенадина с течением времени может снизиться из-за индукции
Антидепрессанты			
Тразодон	↑		Начинают с низкой дозы тразодона и наблюдают
Антикоагулянты			
Варфарин	↓		Следят за МНО
Антимикробные средства			
Атоваквон	↓		Наблюдают за терапевтическими эффектами и концентрацией атоваквона
Вориконазол	↓		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Кетоконазол	↑		Целесообразно снизить дозу кетоконазола
Кларитромицин	↑ (↓ метаболит)		В дозах > 1 г/сут кларитромицин одновременно с ритонавиром не назначают. Снижение дозы кларитромицина при нарушении функции почек
Рифабутин	↑		Целесообразно снизить дозу рифабутина до 150 мг через день
Эритромицин, итраконазол	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Антиретровирусные средства			
Диданозин	↓		Прием должен быть разнесен во времени на 2,5 ч в связи с разными требованиями в отношении приема пищи
Индинавир, нелфинавир	↑		Оптимальные дозы не установлены
Бета2-адреностимуляторы			
Сальметерол	↑		Одновременное применение не рекомендуется
Блокаторы кальциевых каналов			
Амлодипин, дилтиазем, нифедипин	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами

Ритонавир (как фармакологический усилитель)			
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
Глюкокортикоиды			
Дексаметазон	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Преднизолон	↑ (и метаболит)		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Флутиказон	↑		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, эверолимус	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин, розувастатин	↑		Начинают с низких доз аторвастатина и розувастатина
Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5			
Силденафил, тадалафил, варденафил	↑		Снижение дозы ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
Наркотические анальгетики			
Бупренорфин	↑		Выраженных фармакодинамических эффектов нет
Метадон	↓		Целесообразно увеличить дозу метадона в зависимости от клинического ответа
Морфин	↓		
Фентанил	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Пероральные контрацептивы			
Этинилэстрадиол	↓		Целесообразно добавить барьерные методы контрацепции
Противоопухолевые средства			
Винкристин, винбластин	↑		Возможно увеличение частоты побочных эффектов
Противосудорожные средства			
Дивалприкс, ламотригин	↓		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Карбамазепин	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Фенитоин	↓	↓	Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами

	Ритонавир (как фармакологический усилитель)		
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
Средства для отказа от курения			
Бупропион	↓ (и метаболит)		Нельзя превышать рекомендуемую дозу бупропиона
Транквилизаторы и снотворные средства			
Алпразолам	↑ (в начале лечения ритонавиром)		В начале лечения Ритонавиром соблюдают осторожность (только первые 10 дней)
Буспирон	↑		Наблюдают за терапевтическими и побочными эффектами
Золпидем	↑		Наблюдение – возможен чрезмерный седативный эффект
Мидазолам (парентерально)	↑		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама
Антиаритмические средства			
Бепридил, дигоксин, лидокаин (системно), хинидин	↑		Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией антиаритмического средства
Антидепрессанты			
Тразодон	↑		Применяют с осторожностью. Целесообразно снизить дозу тразодона
Антикоагулянты			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
Антимикробные средства			
Вориконазол	↓		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Кетоконазол, итраконазол	↑		Дозы азолов > 200 мг/сут не рекомендуются
Кларитромицин	↑		При нарушении функции почек целесообразно снизить дозу кларитромицина
Рифабутин	↑ (и метаболит)		Дозу рифабутина снижают на 75%. Может потребоваться дальнейшее снижение дозы
Рифампицин		↓	Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости). При необходимости целесообразно назначить лопинавир/ритонавир в дозе 400/400 мг 2 раза в сутки под тщательным наблюдением
Антиретровирусные средства			
Абакавир, зидовудин	↓		Клиническое значение неизвестно
Невирапин		↓	Увеличение дозы Калетры до 500/125 мг 2 раза в сутки. Одновременно с Невирапином Калетру нельзя назначать 1 раз в сутки
Тенофовир	↑		Наблюдение за побочными эффектами Тенофовира
Эфавиренз		↓	Увеличение дозы Калетры до 500/125 мг 2 раза в сутки. Одновременно с Эфавирензом Калетру нельзя назначать 1 раз в сутки

	Ритонавир (как фармакологический усилитель)		
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
Блокаторы кальциевых каналов			
Фелодипин, икардипин, нифедипин	↑		Наблюдение за терапевтическими и побочными эффектами
Глюкокортикоиды			
Дексаметазон		↓	Наблюдение за противовирусной активностью
Флутиказон	↑		Не рекомендуется
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↑		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин	↑		Одновременное применение не рекомендуется
Розувастатин	↑		Применяют с осторожностью. Целесообразно снизить дозу розувастатина
Ингибиторы цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5			
Силденафил, тадалафил	↑		Применяют с осторожностью и снижают дозу ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы типа 5
Наркотические анальгетики			
Метадон	↓		Наблюдение за концентрацией метадона
Фентанил	↑		Наблюдение за побочными эффектами фентанила
Пероральные контрацептивы			
Этинилэстрадиол	↓		Используют дополнительные методы контрацепции
Противоопухолевые средства			
Дазатиниб, нилотиниб, винкристин, винбластин	↑		Наблюдение за переносимостью противоопухолевого средства
Противосудорожные средства			
Карбамазепин, фенобарбитал	↑	↓	Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией противосудорожного средства. Целесообразно увеличить дозу Калетры. Одновременно с этими противосудорожными средствами Калетру нельзя назначать 1 раз в сутки
Фенитоин	↓	↓	Применяют с осторожностью. Наблюдение за концентрацией фенитоина. Целесообразно увеличить дозу Калетры. Одновременно с фенитоином Калетру нельзя назначать 1 раз в сутки

	Ритонавир (как фармакологический усилитель)		
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
Средства для отказа от курения			
Бупропион	↓ (и метаболит)		Не рекомендуется (только в силу клинической необходимости). При назначении не превышают рекомендуемую дозу и тщательно наблюдают за эффективностью бупропиона
Транквилизаторы и снотворные средства			
Мидазолам (парентерально)	↑		Тщательное наблюдение. При многократном введении снижают дозу мидазолама
Антидепрессанты			
Сертралин	↓	↑	Коррекция дозы сертралина соответственно с клиническим ответом
Антикоагулянты			
Варфарин	?		Может потребоваться коррекция дозы варфарина
Антимикробные средства			
Вориконазол	↓	↑	Увеличение дозы вориконазола до 400 мг 2 раза в сутки и снижение дозы эфавиренза на 50%
Итраконазол	↓ (и метаболит)		Целесообразно назначить другое противогрибковое средство
Кларитромицин	↓ (↑ и метаболит)	↑	Клиническое значение изменений концентрации кларитромицина не установлено. Целесообразно назначить другой антибиотик
Позаконазол	↓		Избегают одновременного применения (только в силу клинической необходимости)
Рифабутин	↓	↓	Увеличение суточной дозы рифабутина на 50%; удвоение дозы, если рифабутин принимают 2–3 раза в неделю
Рифампицин	↓		Целесообразно увеличить дозу эфавиренза до 800 мг
Антиретровирусные средства			
Лопинавир/ритонавир	↓		Увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 500/125 или 533/133 мг 2 раза в сутки
Блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил, фелодипин, нифедипин, никардипин	↓		Коррекция дозы блокатора кальциевых каналов проводится в соответствии с клиническим ответом
Дилтиазем	↓ (и метаболит)	↑	Коррекция дозы дилтиазема соответственно с клиническим ответом
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, такролимус, сиролимус	↓		Наблюдение за концентрацией иммунодепрессанта до достижения стационарного состояния
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин, правастатин, симвастатин	↓		Может потребоваться коррекция дозы статина

Ритонавир (как фармакологический усилитель)			
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
Наркотические анальгетики			
Бупренорфин	↓		Признаки абстинентного синдрома не отмечались
Метадон	↓		Наблюдение за признаками абстинентного синдрома и увеличение дозы метадона до достижения необходимого эффекта
Пероральные контрацептивы			
Медроксипрогестерон	(недостаточно данных)		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Норгестимат	↓ метаболиты		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Этинилэстрадиол	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Этоногестрел (имплантат)	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Противосудорожные средства			
Карбамазепин	↓	↓	Целесообразно назначение другого противосудорожного средства, в противном случае – наблюдение за концентрацией карбамазепина
Фенитоин, фенобарбитал	↑		Наблюдение за концентрацией противосудорожного средства
Антикоагулянты			
Варфарин	?		Наблюдение за МНО
Антимикробные средства			
Итраконазол	↓		Целесообразно увеличить дозу итраконазола
Кетоконазол	↓	↑	Одновременное применение не рекомендуется
Кларитромицин	↓ (↑ метаболит)	↑	Целесообразно использование других антибиотиков. Наблюдение за функцией печени
Рифабутин	↑ (и метаболит)		Применяют с осторожностью из-за индивидуальных различий
Рифампицин		↓	Одновременное применение не рекомендуется
Флуконазол		↑	Применяют с осторожностью. Наблюдение за побочными эффектами невирапина
Антиретровирусные средства			
Лопинавир	↓		Дозу лопинавира увеличивают до 500/125 или 533/133 мг 2 раза в сутки
Эфавиренз	↓		Одновременное применение не рекомендуется

Ритонавир (как фармакологический усилитель)			
Назначаемый одновременно препарат	Влияние на сывороточную концентрацию		Рекомендации
	Назначаемый одновременно препарат	Ритонавир	
Наркотические анальгетики			
Метадон	↓		Наблюдают за признаками абстинентного синдрома и увеличивают дозу метадона до достижения необходимого эффекта
Пероральные контрацептивы			
Норэтистерон (норэтиндрон)	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции
Этинилэстрадиол	↓		Используют дополнительный барьерный метод контрацепции

Приложение 4. Методы оценки приверженности лечению

Самоотчет (Оценка соблюдения режима лечения со слов пациента) – хороший, но не идеальный метод. По сравнению с другими методами при этой оценке приверженность АРТ может завышаться. Отношения врача и пациента должны строиться на доверии и желании выявить проблемы, особенно при общении один на один. В отличие от методов, основанных на контроле со стороны медработника, этот метод позволяет повысить ответственность пациента в отношении лечения.

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.

Подсчет таблеток и проверка аптечного формуляра может рассматриваться пациентом как попытка медработника контролировать выполнение назначений и воспринимается нежелательно. Метод занимает много времени и требует, чтобы пациенты носили все таблетки с собой.

Проба с узнаванием таблеток – новый метод оценки приверженности лечению, по точности соответствующий самоотчету - методу, доказавшему свою пригодность. Пациенту предлагают выбрать из кучки таблеток те, которые входят в его схему терапии. При этом среди разных таблеток должны быть таблетки-двойники, похожие, но не идентичные тем, которые назначены пациенту.

Суррогатные маркеры соблюдения режима лечения достаточно надежны, но обнаруживаются слишком поздно, когда нарушения уже выявлены. У пациентов с вирусологической неэффективностью схем, содержащих ИП, обнаруживали низкую концентрацию ИП в крови, низкий уровень приверженности лечению по тесту подсчета таблеток и отсутствие генотипической устойчивости к ИП, что свидетельствовало о том, что неэффективность лечения обусловлена плохим соблюдением режима лечения. Медицинские работники должны с осторожностью относиться к этим маркерам, так как низкие уровни препаратов могут объясняться другими причинами.

Приложение 5. БЛАНК ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ на проведение АРТ при ВИЧ-инфекции

Я осведомлен (а) о том, что АРВ препараты: _____ предназначенные для лечения ВИЧ-инфекции, основаны на рекомендациях клинических протоколов по АРТ ВИЧ-инфекции, утвержденных МЗ КР.

Я осведомлен (а) о том, что АРТ назначена с целью клинического, иммунологического, вирусологического и эпидемиологического эффекта.

Я осведомлен (а) о том, что данные препараты могут вызвать побочные эффекты, в том числе головную боль, утомляемость, тошноту, рвоту, диарею и др.

Я осведомлен (а) о том, что для достижения оптимальных результатов лечения необходимо строгое соблюдение режима АРТ. При низком или недостаточном уровнях приверженности лечению возникает опасность развития лекарственной устойчивости.

Ф.И.О.

Подпись

Дата

Приложение 6. Схема диспансерного наблюдения ЛЖВ для амбулаторных карт больного

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ЛЖВ

Регистрационный номер (№ ИБ) и дата постановки диагноза _____

Код обследования по форме №4 _____

ОТНОШЕНИЕ К ГРУППЕ РИСКА

Употребление инъекционных наркотиков 1-Да, 2-Нет

С какого времени употребляет (год) _____

Состоит на учете у нарколога 1-Да, 2-Нет

Злоупотребление алкоголем 1-Да, 2-Нет

Физикальное исследование

При физикальном исследовании нужно оценить симптомы и объективные показатели, по которым другие врачи в дальнейшем смогут заметить изменения в состоянии пациента (сильная рекомендация С).

Первичное физикальное исследование
Общее состояние
<ul style="list-style-type: none"> Рост и вес (обычный и в настоящее время) Телосложение (липодистрофия)
Основные физиологические показатели
Артериальное давление _____ температура тела _____ пульс _____ частота дыхания _____
Лимфатические узлы (указать локализацию увеличенных узлов)
Кожа (все тело), признаки заболеваний (следы инъекций у ПИН)
Глаза (острота зрения)
Ротоглотка: состояние ротовой полости и зубов и признаки заболеваний
Грудная клетка и легкие
Молочные железы (у женщин и мужчин) для выявления рака молочной железы
Сердце - признаки заболеваний (особенно у потребителей инъекционных наркотиков)
Живот
Половые органы и перианальная область, признаки заболеваний
Ноги
Неврологический статус (когнитивные функции, парезы, симптомы нейропатии)
Психический статус (ясность сознания, адекватность ответов на вопросы, наличие бредовых идей, заторможенность)

Дата взятия на «Д» - учет _____

ДИАГНОЗ Полный клинический диагноз ВИЧ-инфекции на момент постановки на «Д» - учет

(с указанием стадии ВИЧ-инфекции, оппортунистических и сопутствующих заболеваний)

Дата постановки или изменения диагноза	Стадии ВИЧ-инфекции	ОИ, заболевания и состояния при ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ

Дата снятия с учета _____

ТУБЕРКУЛЕЗ (ТБ)

Флюорография		Рентгенография		Бактериоскопия мокроты	
Дата постановки	Результат*	Дата постановки	Результат*	Дата постановки	Результат**

*Результат: 1-Норма, 2-Патология для активного тубпроцесса, 3-БОИ, 4-МОИ

**Бактериоскопия мокроты

Результат бактериоскопии мокроты: 1-«3+», 2-«2+», 3-«1+», 4-«отр»

Наименование ОЗ, подтвердившего диагноз ТБ

Дата постановки диагноза ТБ _____

Диагноз ТБ по МКБ- 10

Дата начала лечения _____

Дата окончания лечения _____

Исход: 1 - Вылечен, 2 - Лечение завершено, 3 - Умер, 4 - Неудача лечения,

5 - Нарушение режима, 6 - Переведен, 7 - Перевод в категорию IV, 8 - Диагноз снят

Наличие ТБ в анамнезе 1-Да, 2-Нет

Дата постановки на «Д»-учет в туберкулезном диспансере _____

ОАК		Биохимические анализы		Дополнительные исследования	
Дата постановки	Результат	Дата постановки	Результат	Дата постановки	Результат

Причина низкой приверженности: 1-Токсические реакции, 2-Забывает принять, 3-Улучшение самочувствия, 4-Слишком болен, 5-Стигма или отсутствие условий уединиться для приема АРТ или личные проблемы, 6 - Отсутствие лекарств, 7-Употребление алкоголя, 8-Употребление наркотиков, 9 - Депрессия, 10 - Другое

Токсические реакции/побочные эффекты: 1 - Рвота, 2 - Сыпь, 3 - Диарея, 4 - Полинейропатия, 5 - Лактацидоз, 6 - Анемия, 7 - Нейтропения, 8 - Гипергликемия, 9 - Липодистрофия, 10 - Панкреатит, 11 - Гепатит, 12 - Повышение температуры, 13 - Нарушения ЦНС (головокружение, головная боль, нарушение сна, судорожный с-м, депрессия), 14 - Жировая дистрофия печени, 15 – Другое

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ			ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАДОНОМ (ЗПТМ)
Препараты	Дата начала профилактики (число, месяц, год)	Дата окончания профилактики (число, месяц, год)	Дата начала ЗПТМ _____ Дата окончания ЗПТМ _____ Причины прекращения ЗПТМ: 1 - Арест, 2 - Госпитализация, 3 - Самовольный выход из программы, 4 - Нарушение условий договора, 5 - Максимальное снижение критической дозы до стойкой ремиссии, 6 - Стойкая ремиссия.
Котримоксазол (профилактика пневмоцистной пневмонии (ПЦП))			
Изониазид (профилактика ТБ)			

Соцпособие 1-Да, 2-Нет Если Да, то указать дату _____

БЕРЕМЕННОСТЬ И ДЕТИ, РОЖДЕННЫЕ ОТ ВИЧ+ МАТЕРИ (выбрать и вписать ответы)

	Беременности					
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая	Пятая	Шестая
Половой партнер 1-ПИН, 2-не ПИН, 3 - не известно						
ВИЧ-статус партнера 1-ВИЧ«+», 2-ВИЧ«-», 3-не известно						
Дата постановки на учет по беременности в ОГ ЦПБС (число, месяц, год)						
Срок беременности при постановке на учет по беременности в ОГ ЦПБС (недель)						
Дата постановки на учет по беременности у гинеколога в ОЗ (число, месяц, год)						
Срок беременности при постановке на учет по беременности у гинеколога в ОЗ (недель)						
Исход беременности *						
Дата исхода беременности (число, месяц, год)						
АРВ профилактика 1-да, 2-нет						
Дата начала АРВ профилактики (по отношению к текущей беременности)(число, месяц, год)						
Срок беременности во время начала АРВ профилактики (недель)						
Дата окончания АРВ профилактики (число, месяц, год)						
Срок беременности во время окончания АРВ профилактики (недель)						
Препараты 1 - AZT 2 - AZT+3TC 3 - AZT+3TC+NVP 4 - AZT+3TC+LPV\r(IP\r) 5 - NVP однократно в родах 6 - Другое (вписать в схему) 7 - AZT+3TC+ABC 8 - AZT+3TC+EFV 9 - AZT+3TC+TDF 10 - ABC+3TC+EFV 11 - ABC+3TC+ NVP						
Живой ребенок 1 - да, 2 - нет						
Дата рождения ребенка (число, месяц, год)						
Ф.И.О. ребенка						
Пол 1- мужской, 2-женский						
Патология при рождении 1 - да, 2 - нет						
Вскармливание 1-Грудное, 2-Искусственное, 3-Смешанное						

Доношенный ребенок 1-да, 2-нет						
АРВ профилактика у ребенка 1-да, 2-нет						
Дата начала АРВ профилактики у ребенка (число, месяц, год)						
Дата окончания АРВ профилактики у ребенка (число, месяц, год)						
Препараты 1-AZT 2- AZT+3TC 3- AZT+3TC+NVP 4- AZT+3TC+LPV\r(IP\r) 5- NVP однократно в родах 6 – Другое (вписать в схему)						
Дата начала профилактики ПЦП у ребенка котримоксазолом (число, месяц, год)						
Дата окончания профилактики ПЦП у ребенка котримоксазолом (число, месяц, год)						
ВИЧ-статус ребенка 1-положит. 2-отрицат. 3-не может быть определен						
Дата определения ВИЧ-статуса ребенка \ (число, месяц, год)						
Дата смерти ребенка (число, месяц, год)						

***Исход беременности:** **1** - Роды срочные, **2** - Роды срочные - плановое кесарево сечение, **3** - Роды преждевременные, **4** - Прерывание до 12 недель, **5** - Прерывание 12-22 недель, **6** - Прерывание после 22 недель, **7** - Самопроизвольный выкидыш, **8** - Криминальный аборт, **9** - Внематочная беременность, **10** - Антенатальная гибель плода, **11** – другое; **12**- преждевременные роды- кесарево сечение.

Паллиативная помощь и уход

Годы	Синдром	Медикаментозное лечение

Минимальный перечень данных, рекомендованных для сбора в организациях здравоохранения КР

Каждая ОЗ должна на регулярной основе (например, раз в месяц, квартал или полугодие) собирать следующие данные:

- число ВИЧ-инфицированных пациентов, наблюдающихся в ОЗ (обратившихся хотя бы 1 раз за прошедшие 12 месяцев)
- число ЛЖВ, нуждающихся в АРТ (по клиническим, вирусологическим, иммунологическим показаниям)
- число ЛЖВ с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ
- число ЛЖВ с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции, получающих АРТ
- число ЛЖВ, получающих АРТ спустя 12 месяцев после ее начала
- число ЛЖВ, получающих АРТ спустя 24 месяцев после ее начала
- число ЛЖВ, получающих АРТ спустя 36 месяцев после ее начала
- число ЛЖВ, получающих АРТ спустя 48 месяцев после ее начала
- число ЛЖВ, получающих АРТ спустя 60 месяцев после ее начала
- число ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ первого ряда
- число пациентов, перешедших со схемы АРТ первого ряда на схему второго ряда
- число пациентов, перешедших со схемы АРТ второго ряда на резервную схему
- число пациентов, прервавших АРТ, с указанием причины (например смерть, токсичность/побочные эффекты, потерянные для дальнейшего наблюдения, недоступность АРВ-препаратов и т. д.)
- число умерших пациентов из числа получавших АРТ, с указанием причины смерти (например, смерть, обусловленная ВИЧ/СПИДом; смерть, не связанная с ВИЧ/СПИДом, например, несчастный случай, отравление наркотиками, самоубийство)
- число пациентов, умерших в течение первого года АРТ
- число умерших из числа всех ВИЧ-инфицированных пациентов, с указанием причины (например, смерть, обусловленная ВИЧ/СПИДом; смерть, не связанная с ВИЧ/СПИДом, например, несчастный случай, отравление наркотиками, самоубийство)
- число пациентов, которым показано и получающих котримоксазол в соответствии с клиническим протоколом
- число вновь выявленных пациентов, прошедших скрининг на ТБ
- число пациентов, которым показано и получающих изониазид в соответствии с клиническим протоколом
- число пациентов на АРТ с оценкой приверженности при последнем визите (подсчет приверженности в %)
- среднее время между назначением АРТ и ее началом

