



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ

**антиретровірусної
терапії ВІЛ-інфекції
у дорослих
та підлітків**

2004 рік

Доказованість: А, В.

Розробники:

Зав. відділенням СНІДу
Інституту епідеміології
та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського
АМН України **Антоняк С.М.**

Директор Українського
Центру профілактики
і боротьби зі СНІДом
д.м.н., професор
Щербінська А.М.

Консультанти:

Лапушенко О.В.,
д.м.н., професор **Вовк А.Д.**

Рецензент:

Зав. кафедрою
інфекційних хвороб КМАПО,
д.м.н., професор **Гебеш В.В.**

Відповідальні редактори:

к.м.н. **Крутлов Ю.В.**,
Філіпнович С.А.

Альянс
Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні

Investing in our future
The Global Fund
To Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria

Видано МБФ «Міжнародний
Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні»
за фінансової підтримки
Глобального фонду боротьби
зі СНІД, туберкульозом та
малярією в рамках угоди UKR-
102-G04-N-00 від 15 березня
2004 року.

Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції дорослих та підлітків розроблений на основі «Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings». Guidelines for a public health approach. World Health Organization, June, 2002 та «Consultation for the development of protocols for HIV care for Ukraine and other Commonwealth Independent States countries, WHO HQ, May 5-8, 2003».

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 580 від 12.12.2003 р. «Про удосконалення лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД».

Зміст

СПИСОК ПРИЙНЯТИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	8
ОСНОВНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	11
ЕТИОЛОГІЯ ТА ДЕЯКІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ	11
ЖИТТЄВИЙ ЦИКЛ ВІЛ	12
РОЗЛАД ІМУННИХ ФУНКЦІЙ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	14
РОЗВИТОК ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	14
БЕЗ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ (АРТ)	14
ПЕРВИННІ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ	
ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ ТА ГОСТРИЙ РЕТРОВІРУСНИЙ СИНДРОМ	15
СУЧАСНА ТЕРМІНОЛОГІЯ, ЯКА СТОСУЄТЬСЯ	
НЕЛІКОВАНОГО ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ВИКЛИКАНОГО ВІЛ ..	16
КЛАСИФІКАЦІЯ, ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЙ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	17
ВИКОРИСТАННЯ АНАЛІЗІВ ВМІСТУ CD ₄ ⁺ Т-ЛІМФОЦИТІВ	
ТА РІВНЯ ВІЛ РНК ПРИ ПРИЙНЯТТІ ТЕРАПЕВТИЧНИХ РІШЕНЬ	19
ПІДХОДИ ДО АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ	21
МЕТА ТЕРАПІЇ	21
СТРАТЕГІЯ І ТАКТИКА АРТ	21
ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ	
НА ВІРОГІДНІСТЬ ТРИВАЛОЇ СУПРЕСІЇ ВІРУСУ	22
ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ	
ТА ПРИНЦИПИ КОМБІНАЦІЙ ГРУП ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВААРТ	24
ВИБІР ТА ПІДГОТОВКА ХВОРИХ ДО ЛІКУВАННЯ	29
ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ..	29
ПЕРВИННИЙ ОГЛЯД	31
ДОТРИМАННЯ ВААРТ	32
ВИБІР СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ПЕРШОГО РЯДУ	38
ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	
В ОКРЕМИХ ГРУПАХ НАСЕЛЕННЯ	40
ПІДХОДИ ДО АРТ ЖІНОК У ЗВ'ЯЗКУ З ВАПТНІСТЮ	40
ПІДХОДИ ДО АРТ У ХВОРИХ	
З АКТИВНОЮ ФОРМОЮ ТУБЕРКУЛЬОЗУ	40
ПІДХОДИ ДО АРТ СПОЖИВАЧІВ	
ІН'ЄКЦІЙНИХ НАРКОТИКІВ (СІН)	42
МОНІТОРИНГ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ	43
КОНТРОЛЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗДІЙСНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ	43
ВИЗНАЧЕННЯ НЕЕФЕКТИВНОСТІ АРТ	44
КОНТРОЛЬ НЕСПРИЯТЛИВИХ РЕАКЦІЙ.	
ПОБІЧНІ КЛІНІЧНІ ЕФЕКТИ ВААРТ	45
МОНІТОРИНГ ДОТРИМАННЯ РЕЖИМУ ЛІКУВАННЯ	50

ВИБІР СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ДРУГОГО РЯДУ	52
ПЕРЕРИВАННЯ АРТ	54
СИСТЕМА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ	54
ДИСПАНСЕРНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ	54
ВИЗНАЧЕННЯ СТІЙКОСТІ ЩОДО ЛІКІВ	56
ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ	58
ПОСТКОНТАКТНА ПРОФІЛАКТИКА	59
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ	59
УНІВЕРСАЛЬНІ ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ	59
ТЕХНІЧНІ ЗАСОБИ ЗАХИСТУ І ДОТРИМАННЯ ТЕХНІКИ БЕЗПЕКИ ...	62
РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ АДМІНІСТРАТИВНИХ ПРАЦІВНИКІВ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ	65
ПОСТКОНТАКТНА ПРОФІЛАКТИКА	67
ЗАСТОСУВАННЯ ПКП У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ	71
ДОДАТКИ	
ДОДАТОК 1. ГОСТРИЙ РЕТРОВІРУСНИЙ СИНДРОМ: ОЗНАКИ І СИМПТОМИ (ОЧІКУВАНА ЧАСТОТА) [ANN INTERN MED 2002;137:381]	84
ДОДАТОК 2. ВИЗНАЧЕННЯ ВИПАДКУ СНІДУ ДЛЯ ПІДЛІТКІВ ТА ДОРΟΣЛИХ, ПРИЙНЯТЕ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я США: CDC, 1993	84
ДОДАТОК 3. СНІД-ІНДИКАТОРНІ СТАНИ (ДОРΟΣЛІ) – 1997*	85
ДОДАТОК 4. КОРЕЛЯЦІЯ УСКЛАДНЕНЬ З РІВНЕМ CD4 (ДИВ. ARCH INTERN MED 1995;155:1537)	86
ДОДАТОК 5. ВІРОГІДНІСТЬ РОЗВИТКУ СНІД-ВИЗНАЧАЛЬНОЇ ОІ У МЕЖАХ 3 РОКІВ ПРИ ВІДСУТНОСТІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПІДСТАВІ ПОЧАТКОВОГО ПОКАЗНИКА CD4 ТА ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ, ДАНІ ВЗЯТО З MACS (БАГАТОЦЕНТРОВОГО КОГОРТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СНІДУ) (ANN INTERN MED 1997; 126:946; ДОПОВНЕНО ТА ВИПРАВЛЕНО У ЧЕРВНІ 2002 А. МУНОСОМ)	87
ДОДАТОК 6. КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ ДОТРИМАННЯМ РЕЖИМУ ЛІКУВАННЯ ТА ВІРУСОЛОГІЧНОЮ ВІДПОВІДДЮ НА ВААРТ (ANN INTERN MED 2000; 133:21)	88
ДОДАТОК 7. НУКЛЕОЗИДНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ, ЗАРЕЄСТРОВАНІ В УКРАЇНІ	89
ДОДАТОК 8. НЕНУКЛЕОЗИДНІ ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ, ЗАРЕЄСТРОВАНІ В УКРАЇНІ	92
ДОДАТОК 9. ІНГІБІТОРИ ПРОТЕАЗИ, ЗАРЕЄСТРОВАНІ В УКРАЇНІ	93

ДОДАТОК 10. РЕКОМЕНДАЦІЇ ВООЗ ПО ЗАСТОСУВАННЮ АРТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ І ПІДЛІТКІВ З ПІДТВЕРДЖЕНОЮ ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ ДЛЯ ТЕРИТОРІЙ З ОБМЕЖЕНИМИ РЕСУРСАМИ (КВІТЕНЬ 2002).	96
ДОДАТОК 11. СХЕМА ПЕРВИННОГО ОГЛЯДУ ВІЛ-ІНФІКОВАНОГО ПАЦІЄНТА	97
ДОДАТОК 12. ВСТУПІНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТА	98
ДОДАТОК 13. РЕКОМЕНДОВАНІ ЛІКУВАЛЬНІ СХЕМИ АРТ ПЕРШОГО РЯДУ ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ І ПІДЛІТКІВ З ДОКУМЕНТАЛЬНО ПІДТВЕРДЖЕНОЮ ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ. КЕРІВНІ ПРИНЦИПИ ВООЗ ДЛЯ ТЕРИТОРІЙ З ОБМЕЖЕНИМИ РЕСУРСАМИ (КВІТЕНЬ 2002)	100
ДОДАТОК 14. ПЕРЕВАГИ І НЕДОЛІКИ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ І КОМБІНАЦІЙ	101
ДОДАТОК 15. ТЕРАПЕВТИЧНИЙ КОНТРОЛЬ: МОНІТОРИНГ КІЛЬКОСТІ CD₄⁺ І ВН ПРИ ПОЧАТКУ ВААРТ ЧИ ЗМІНІ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ	105
ДОДАТОК 16. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЗІ ЗМІНИ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ ЧЕРЕЗ КЛАСОВУ ТОКСИЧНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ	106
ДОДАТОК 17. ГРАФІК ДИСПАНСЕРНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ВІЛ-ІНФІКОВАНОГО ПАЦІЄНТА ПРИ ПОЧАТКУ ТА ПРОДОВЖЕННІ ВААРТ	107
ДОДАТОК 18. РЕКОМЕНДАЦІЇ У ВІДНОШЕННІ АНАЛІЗІВ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ АРТ	108
ДОДАТОК 19. ЛІКИ, ЩО НЕ СЛІД ЗАСТОСОВУВАТИ З ІП ЧИ ННІЗТ*	109
ДОДАТОК 20. ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ, ЩО ВИМАГАЮТЬ МОДИФІКАЦІЇ ДОЗ АБО ОБЕРЕЖНОСТІ	110
ДОДАТОК 21. ПРЕПАРАТИ З ТОКСИЧНИМИ ЕФЕКТАМИ, ЩО ПЕРЕКРИВАЮТЬСЯ, ЗАСТОСОВУВАНІ ПРИ ВІЛ ІНФЕКЦІЇ	112

Список прийнятих скорочень

АЛТ – аланінамінотрансфераза
АРТ – антиретровірусна терапія
АСТ – аспаратамінотрансфераза
АТ – антитіла
ВААРТ – високоактивна антиретровірусна терапія
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВІЛ-інфекція – захворювання, викликане ВІЛ
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ЗКЛ – загальна кількість лімфоцитів (TLC)
ЗПСШ – захворювання, які передаються статевим шляхом
ЗТ-ПЛР – зворотня транскрипція – полімеразна ланцюгова реакція
ІІ – інгібітор протеази
і-РНК – інформаційна рибонуклеїнова кислота
ІТП – ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
КІЗ – кабінет інфекційних захворювань
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
ЛЖВ – люди, що живуть з ВІЛ
НІЗТ – нуклеозидний інгібітор зворотньої транскриптази
ННІЗТ – ненуклеозидний інгібітор зворотньої транскриптази
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПМЛ – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
РНК – рибонуклеїнова кислота
СІН – споживачі ін'єкційних наркотиків
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
СНІД-АК – СНІД-асоційований комплекс
ТАМ – тимідинаналогові мутації
ЦМВ – цитомегаловірус
ЦНС – центральна нервова система
ШВЛ – штучна вентиляція легенів
ЗТС – ламівудин
AZT – зидовудин
CD₄⁺ – (Cluster Designation 4+) клітина, що містить на поверхні таку молекулу
CDC – Центр контролю за захворюваннями
CMV – цитомегаловірус
core – серцевина вірусу

CTL – цитотоксична реакція Т-клітин
d4T – ставудин
ddI – диданозин
DOT – (Directly observed therapy), безпосередньо спостережувана терапія
EBV – Епштейна-Барра вірус
EFV – іфавіренц
EtOH – етиловий спирт
GAZT – глюкуронид- AZT
HPV – людський папіломавірус
DV – індинавір
IDV/rtv – комбінація препаратів, що містить індинавір, посилений ритонавіром
IL-6 – інтерлейкін-6
LPV – лопінавір
LPV/rtv – комбінований препарат, що містить лопінавір, посилений ритонавіром (калетра)
NFV – нелфінавір
NVP – невірапін
rev – регуляторний ген ВІЛ
RTV – ритонавір
SQV – саквінавір
SQV/rtv – комбінація препаратів, що містить саквінавір, посилений ритонавіром
tat – регуляторний ген ВІЛ, що кодує білок, який прискорює транскрипцію
TDF – тенофовір
TNF- α – фактор некрозу пухлин

Вступ

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

Неліковане захворювання, викликане ВІЛ, починається з інфікування, після якого часто виникає «гострий ретровірусний синдром», після чого захворювання прогресує до пізньої стадії поширеної ВІЛ-інфекції. У дорослих цей процес триває в середньому біля 10 років. Почавши з моменту інфікування, вірус неперервно й швидко реплікується та мутує, унаслідок чого збільшується різноманітність вірусу, він підлягає еволюції у результаті природнього відбору. В осіб, заражених ВІЛ, часто має місце тривалий період клінічної латентності, однак вірус ніколи не перебуває в дійсно латентному стані, а активно розмножується. Вірусне навантаження є найвищим у лімфатичних вузлах та інших органах, що мають лімфоїдну тканину. З інфікування також починається ураження імунної системи. Повільно, але неухильно руйнуються незамінні компоненти імунної системи господаря, і на певному етапі виключається розвиток ефективної імунної відповіді не лише щодо ВІЛ, але й щодо інших збудників. Настає фаза опортуністичних інфекцій та злоякісних пухлин, які характеризують «синдром набутого імунодефіциту» (СНІД). У результаті ускладнень, спричинених опортуністичними інфекціями та/або злоякісними захворюваннями настає смерть зараженої ВІЛ людини.

Антиретровірусна терапія (АРТ) дає можливість відновити функцію імунної системи, знизити захворюваність та смертність, пов'язану з ВІЛ-інфекцією, продовжити життя ВІЛ-інфікованих, підвищити якість життя. АРТ повинна стати невід'ємним компонентом програми надання комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим, поряд із профілактикою та лікуванням опортуністичних інфекцій і паліативною допомогою.

Політика щодо АРТ дорослих та підлітків в Україні базується на таких принципах:

- Лікування слід надавати усім пацієнтам, які потребують його за медичними показаннями та висловили бажання лікуватися, у тому числі споживачам ін'єкційних наркотиків,

працівникам комерційного сексу та іншим соціальним групам населення. На прийняття рішення про проведення антиретровірусної терапії не повинні впливати політичні або соціальні фактори.

- Спостереження за ВІЛ-інфікованими дорослими та підлітками здійснюється спеціалістами з ВІЛ-інфекції/СНІДу з Центрив профілактики та боротьби зі СНІДом (діагностика ВІЛ-статусу, моніторинг імунного статусу, проведення АРТ), лікарями-інфекціоністами інфекційних стаціонарів та КІЗів. Поряд із цим слід розробити діючу систему скерувань пацієнтів до різних служб медичної допомоги, щоб надати ВІЛ-інфікованим пацієнтам можливість отримати усі необхідні види допомоги в межах місцевої системи охорони здоров'я.
- Початок та проведення АРТ у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків повинно здійснюватися у відповідності із затвердженим МОЗ України Клінічним протоколом. Необхідним є забезпечення навчання лікарів, які проводять лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та організація консультативної допомоги клініцистами, що мають досвід проведення АРТ.
- Клінічний протокол АРТ дорослих та підлітків базується на рекомендаціях ВООЗ, враховує специфічні особливості системи охорони здоров'я, спектр антиретровірусних препаратів, зареєстрованих в Україні (оригінальні запатентовані препарати й генерики, з підтвердженою біоеквівалентністю оригінальним препаратам, прекваліфіковані ВООЗ), можливості контролю за проведенням терапії. З появою нових науково обґрунтованих даних про препарати, схеми лікування та моніторингу, при реєстрації нових ліків АРТ, при покращенні матеріально-технічних можливостей, протокол АРТ повинен переглядатися й удосконалюватися.
- Лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів включає широкий спектр видів допомоги. Покращення стану пацієнтів, які поки що не готові приймати антиретровірусні препарати або не потребують їх на даний момент, можливо домогтися з допомогою профілактики опортуністичних інфекцій, спостереження за протіканням та лікування інших хронічних захворювань, а також надання психосоціальної допомоги.
- Слід проводити індивідуальну оцінку готовності кожного пацієнта до дотримання режиму АРТ, виявляти перешкоди строгому дотриманню режиму прийому препаратів та розробляти опимальні способи їх подолання.

- Вкрай важливо забезпечити неперервність антиретровірусного лікування пацієнтів, що базується на складанні детальних заявок про потреби в медикаментах та своєчасній закупівлі й постачанні ефективних лікарських засобів.
- Найбільш пріоритетними заходами з точки зору забезпечення ефективності лікування є: навчання пацієнтів, контроль дотримання режиму прийому препаратів та допомога пацієнтам у дотриманні режиму лікування.
- Програми антиретровірусного лікування споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) повинні обов'язково містити надання наркологічної допомоги, оскільки без наркологічного лікування, у тому числі проведення заміщувальної терапії, практично неможливо вирішити проблему дотримання режиму антиретровірусної терапії у СІН.
- Залучення людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ) до підтримки високого рівня прихильності до АРТ, до навчання інших ВІЛ-інфікованих, до організації догляду й підтримки є вкрай важливим для забезпечення ефективності лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Метою даного документа є створення єдиної стандартизованої системи надання допомоги інфікованим ВІЛ особам, яка базується на дотриманні послідовності та координації зусиль медичних працівників, які надають допомогу ВІЛ-інфікованим особам з використанням для цього найбільш економічно ефективних способів.

У документі наводяться дані про антиретровірусні лікарські препарати, дозволені до застосування в Україні.

Основні характеристики ВІЛ-інфекції

Етіологія та деякі епідеміологічні характеристики

Збудник. Вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) належить до підродини лентівірусів з родини ретровірусів. Визначають два типи вірусу, які відрізняються структурою геному та серологічними характеристиками: ВІЛ-1, ВІЛ-2. Типи ВІЛ поділяють на субтипи, позначувані латинськими літерами.

Поширеність. ВІЛ-інфекція є широко поширеною, найчастіше визначається серед вразливих контингентів населення з високим ризиком інфікування, до яких належать споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН); чоловіки, що вступають у статевий зв'язок з чоловіками (ЧСЧ); особи, що часто змінюють статевого партнера. Однак, у зв'язку з розвитком в Україні епідемії, ВІЛ-інфекцію можна виявити також в осіб, що формально не належать до вразливих контингентів. У зв'язку з особливостями передачі, ВІЛ-інфекція вражає переважно осіб у молодому віці. У випадку переважання на території заражених ВІЛ СІН або ЧСЧ серед інфікованих осіб за статевою ознакою кількісно переважають чоловіки. При залученні до епідеміологічного процесу гетеросексуального населення, співвідношення статей серед заражених контингентів вирівнюється.

Більш ніж 80 % ВІЛ-інфікованих проживає у країнах, що розвиваються, де у 80 % випадків ВІЛ передається статевим шляхом (70 % – в результаті гетеро- та 10 % – гомосексуальних контактів).

Джерело – заражена людина на всіх стадіях захворювання.

Шляхи передачі ВІЛ. Існує три основні шляхи передачі ВІЛ:

- статевий;
- парентеральний: при переливанні інфікованої крові та її препаратів, використанні контамінованого ВІЛ медичного інструментарію та/або розчинів, у тому числі при ін'єкційному споживанні наркотиків, трансплантації органів ВІЛ-інфікованого донора;
- перинатальний: від інфікованої матері до дитини під час вагітності та пологів (вертикальний), а також під час грудного вигодування від інфікованої матері до дитини (горизонтальний).

Описано випадки зараження від інфікованої дитини матері-годувальниці.

Життєвий цикл ВІЛ.

Проникнення ВІЛ у клітини. Звичайно інфекція починається тоді, коли частинка ВІЛ, що містить дві копії ВІЛ РНК, зустрічається з клітиною, на поверхні якої знаходиться структура під назвою група 4 (Cluster Designation 4 = CD₄). Клітина, що містить на поверхні таку молекулу, має назву CD₄-позитивної (CD₄⁺). Одна або декілька молекул gp120, що входять до складу вірусу, міцно пов'язуються з молекулою (або молекулами) CD₄. Мембрани вірусу та клітини зливаються, цей процес, імовірно, відбувається за участі gp41 вірусу та іншої молекули, яка є «кофактором злиття» і знаходиться на поверхні клітини (виявлено два кофактори злиття для різних типів штамів ВІЛ). Після злиття вірусна РНК, білки й ферменти потрапляють у клітину. Хоча CD₄⁺ Т-лімфоцити є головною мішенню для ВІЛ, інші клітини імунної системи, що містять молекули CD₄ на своїй поверхні, також інфікуються. До цих клітин належать довгоживучі клітини (моноцити й макрофаги), які можуть накопичувати велику кількість вірусу; таким чином, вони виступають резервуарами ВІЛ. ВІЛ може також інфікувати клітини, які не містять CD₄ на своїй поверхні, використовуючи для цього інші контактні молекули. Наприклад, клітини центральної нервової системи можуть інфікуватися через рецептор під назвою галактозил цераміду. Роль кофакторів злиття ВІЛ у цьому процесі зараз є об'єктом інтенсивних досліджень. Поширення ВІЛ від клітини до клітини може відбуватися також за рахунок здійснення за допомогою CD₄ злиття інфікованої клітини з неінфікованою клітиною в результаті взаємодії gp120 – CD₄, при цьому утворюються гігантські багатоядерні клітини та синцитій.

Зворотня транскрипція. У цитоплазмі клітини зворотня транскриптаза ВІЛ здійснює перетворення вірусної РНК у ДНК. Порушення саме цієї стадії життєвого циклу ВІЛ викликають антиретровірусні препарати двох класів: нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (НІЗТ), а саме *зидовудин*, *диданозин*, *ставудин*, *ламівудин*, *абакавір* та нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (ННІЗТ) – *невірапін*, *іфавіренс*, зареєстровані в Україні для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію.

Інтеграція. Новоутворена ВІЛ ДНК транспортується в клітинне ядро, де вона вбудовується у ДНК клітини хазяїна з допомогою ферменту ВІЛ інтегрази. Генوم ВІЛ ДНК, включе-

ний у геном клітини хазяїна, має назву «провірусу». В організмі людини, інфікованої вірусом імунodefіциту людини, ВІЛ ДНК можуть містити мільярди клітин.

Транскрипція. Для утворення нових вірусів необхідно, щоб на матриці ДНК провірусу відбувався синтез копій РНК, які надалі використовуються для утворення вірусних білків за рахунок дії клітинних механізмів синтезу білків. Ці копії називаються інформаційними РНК (іРНК), а процес утворення іРНК має назву транскрипції. У транскрипції бере участь велика кількість власних ферментів клітини-господаря. Цей процес контролюється вірусними генами разом з механізмами клітини: вірусний ген *tat*, наприклад, кодує білок, який прискорює транскрипцію. Цитокіни (білки, що беруть участь у нормальному регулюванні імунної відповіді) можуть ініціювати транскрипцію. Такі молекули, як фактор некрозу пухлин (TNF- α) та інтерлейкін (IL-6), що виробляються у підвищеній кількості клітинами ВІЛ-інфікованих, можуть сприяти активації провірусів ВІЛ. Інші інфекції, наприклад, спричинені *Mycobacterium tuberculosis*, також можуть зініціювати транскрипцію ВІЛ РНК.

Трансляція. Вірусна іРНК транспортується у цитоплазму. Вирішальну роль у цьому процесі відіграють білки ВІЛ. Наприклад, білок, який кодується геном *rev*, дає можливість іРНК, яка кодує структурні білки ВІЛ, транспортуватися з ядра в цитоплазму. Без білка *rev* структурні білки не утворюються. У цитоплазмі вірус рекрутує білок-синтезуючу систему клітини-хазяїна для утворення великої кількості вірусних білків та ферментів з використанням ВІЛ РНК як матриці. Цей процес має назву трансляції.

Збирання та відгалуження. Новоутворені серцевинні (core) білки ВІЛ, ферменти та РНК зустрічаються безпосередньо на зовнішньому боці клітинної мембрани, тоді як білки вірусної оболонки агрегують у самій мембрані. При цьому утворюється незріла вірусна частинка, яка відгалужується від клітини. Вона має оболонку, яка містить як клітинні білки, так і білки ВІЛ, що прийшли з клітинної мембрани. Під час цієї фази життєвого циклу вірусу серцевинна частинка вірусу є незрілою, і вірус ще не є інфекційним. Довгі ланцюги білків та ферментів, які входять до складу незрілого вірусного серцевинного компонента, розщеплюються тепер на менші фрагменти за допомогою вірусного ферменту, який називається *протеаза*. Цей етап призводить до утворення зрілих вірусних

частинок. Лікарські препарати, що мають назву інгібіторів протеази (ІП), пригнічують цей етап життєвого циклу вірусу. Ряд препаратів цієї групи, зокрема *саквінавір*, *ритонавір*, *індинавір*, *нелфінавір*, *лопінавір* з *ритонавіром* дозволено застосовувати в Україні.

Розлад імунних функцій при ВІЛ-інфекції

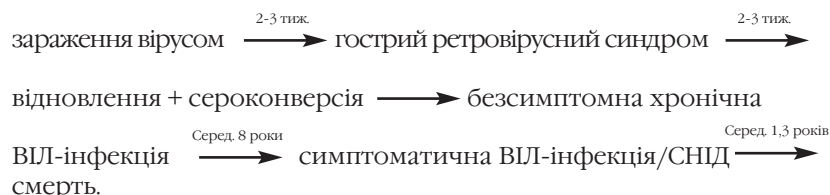
Порушення імунних функцій під впливом ВІЛ полягає у виснаженні субпопуляції клітин CD_4^+ , пригніченні їх реакції на антигени та інших порушеннях їхніх функцій.

В основі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості CD_4^+ Т-лімфоцитів, що є результатом їх постійного руйнування та недостатнього поповнення їх кількості з клітин-попередників. Середня тривалість півжиття вірусу та інфікованих клітин у циркуляції становить менш ніж 2 доби. Щодня з інфікованих клітин вивільняється $10^9 - 10^{10}$ вірусних частинок і така ж кількість нових клітин підлягає інфікуванню ВІЛ та гине.

Втрачається здатність цитотоксичних Т-клітин до ВІЛ-специфічної відповіді. При цьому зростає кількість активованих та ареактивних Т-клітин $CD8^+$, зростає вміст β -2-мікроглобуліну й неоптерину в сироватці, відбувається поліклональна В-клітинна активація, зростає утворення аутоантитіл та імунних комплексів.

Розвиток ВІЛ-інфекції без антиретровірусної терапії (АРТ)

Розвиток нелікованої ВІЛ-інфекції ділиться на такі стадії:



Гострий ретровірусний синдром супроводжується різким падінням кількості клітин CD_4 , високою плазматичною віремією (що відбивається у високій концентрації РНК ВІЛ у плазмі крові). Кількісний рівень РНК ВІЛ у плазмі крові зазвичай визначають терміном «вірусне навантаження» (ВН). Клінічне відновлення су-

проводжується зниженням рівня плазматичної віремії внаслідок розвитку цитотоксичної реакції Т-клітин (CTL).

Кількість клітин CD_4 різко зменшується через загибель клітин, викликану ВІЛ. Зниження кількості числа CD_4 клітин пов'язано із зростанням ВН в крові. Концентрації РНК ВІЛ у плазмі крові спочатку вибухоподібно зростають в гострому періоді інфекції, а потім знижуються до певного стабільного показника в результаті сероконверсії та розвитку імунної відповіді.

У міру прогресування інфекції рівень РНК ВІЛ поступово зростає. Пізня стадія захворювання характеризується кількістю $CD_4 < 200$ кл/мм³ та розвитком опортуністичних інфекцій, певних видів пухлин, дистрофією і неврологічними ускладненнями. Середня тривалість життя нелікованого пацієнта після падіння рівня CD_4 нижче 200 кл/мм³ – 3,7 років; середній показник CD_4 при настанні першого СНІД-визначального (СНІД-індикаторного) ускладнення становить 60-70 кл/мм³; середня тривалість життя після появи першого СНІД-визначального ускладнення – 1,3 роки.

Первинні клінічні прояви ВІЛ-інфекції та гострий ретровірусний синдром

Після зараження ВІЛ у 30-90% інфікованих через 2–3 тижні розвивається клініка «гострої інфекції», яка може виявлятися лихоманкою, фарингітом, збільшенням лімфовузлів, печінки й селезінки, розладами кишківника, різноманітними шкірними висипаннями; можливий розвиток менінгеального синдрому (Додаток 1). На стадії гострої інфекції, внаслідок транзитного зниження рівня CD_4^+ Т-лімфоцитів можуть розвиватися клінічні прояви вторинних захворювань (кандидози, герпетична інфекція та ін.). Ці прояви, як правило, слабо виражені, короткочасні, добре піддаються терапії, але можуть бути й важкими. Початок періоду гострої інфекції, як правило, випереджує сероконверсію, тобто появу антитіл до ВІЛ. Діагноз ВІЛ-інфекції на даній стадії встановлюється на підставі епідеміологічних даних і лабораторно може підтвердитися виявленням у сироватці крові антигена р24, виявленням РНК ВІЛ у плазмі (дослідження ВН)*.

* Діагноз ВІЛ-інфекції, встановлений на підставі визначення ВІЛ РНК, повинен бути підтверджений стандартними методами (серологічний аналіз із використанням Western Blot через 2-4 місяці після початкового тесту, який дав невизначений або негативний результат).

Тривалість клінічних проявів гострої інфекції від декількох днів до кількох місяців (переважно становить 2-3 тижні), після чого захворювання переходить у безсимптомну інфекцію або стадію персистуючої генералізованої лімфаденопатії (ПГЛ).

Гостра інфекція (гострий ретровірусний синдром), безсимптомна інфекція, ПГЛ є первинними клінічними проявами ВІЛ-інфекції, оскільки вони пов'язані головним чином з активністю ВІЛ.

В одиничних випадках гостра інфекція може переходити в стадію вторинних захворювань.

Сучасна термінологія, яка стосується нелікованого хронічного захворювання, викликаного ВІЛ

БІ (Безсимптомна ВІЛ-інфекція)

Характеризується відсутністю будь-яких клінічних проявів захворювання. У хворих з БІ в крові визначаються антитіла до антигенів ВІЛ. Рівень РНК ВІЛ у крові на протязі тривалого часу часто залишається низьким, маскуючи дуже швидкі темпи реплікації вірусу та його руйнування у лімфоїдній тканині. У період клінічної латентності вірус ніколи не перебуває в дійсно латентному стані. У цей період відзначається поступове зниження рівня CD_4^+ Т-лімфоцитів, у середньому із швидкістю $0,05 - 0,07 \times 10^9$ /л на рік.

ПГЛ (Персистуюча генералізована лімфаденопатія)

Під ПГЛ маємо на увазі збільшення не менш ніж 2-х лімфовузлів у двох різних групах (за винятком пахових) у дорослих до розмірів більше 1см у діаметрі, яке утримується на протязі не менше 3-х місяців.

Синдром ПГЛ є типовим проявом ВІЛ-інфекції на ранніх та середніх стадіях захворювання, однак не має прогностичного значення. Доведено, що у ВІЛ-інфікованих хворих з ПГЛ прогресія до стадії СНІДу (за визначенням CDC) відбувається так само, як і в хворих без ПГЛ-синдрому. Синдром ПГЛ залишається важливим клінічним проявом ВІЛ-інфекції і як синдром, що повинен диференціюватися від лімфаденопатії, спричиненої іншими захворюваннями або процесами, зокрема інфекційними захворюваннями (включно з туберкульозом) та лімфомами.

СНІД-АК (комплекс, пов'язаний зі СНІДом)

Термін СНІД-АК більше не використовується. Зараз ми знаємо, що симптоми, що позначалися цим терміном, є виявом середньої стадії захворювання, викликаного ВІЛ. Слід відзначити, що й насправді поняття СНІД-АК, означає наявність симптоматичної ВІЛ-інфекції, яка, однак, не відповідає визначенню СНІДу, сформульованому CDC. Оскільки термін СНІД-АК не допомагає визначити місце хворого у періоді середньої стадії захворювання, що триває роками, він не становить жодної цінності ані в клінічній практиці, ані у звітності, ані при клінічних дослідженнях.

СНІД

Термін СНІД продовжує використовуватися для позначення пізньої стадії ВІЛ-інфекції, коли імунodefіцит стає дуже вираженим, хоча назва «поширена стадія ВІЛ-інфекції» більшою мірою відповідає змісту. Визначення випадку СНІДу, дане CDC у 1987 році, доповнене в 1993 році (**Додаток 2**), продовжує залишатися цінним інструментом для встановлення кінцевого критерію в клінічних дослідженнях та для епідеміологічної звітності, яка допомагає кількісно оцінити зростання епідемії ВІЛ-інфекції. Захворювання й стани, наявність яких у хворих дає можливість встановити діагноз СНІДу, називають **СНІД-визначальними або СНІД-індикаторними (Додаток 3)**.

Однак, для клінічної практики є несуттєвим, відповідає той чи інший хворий критеріям СНІДу за визначенням CDC, хоча це може певним чином емоційно вплинути на хворого, а також може бути важливим при включенні у певні соціальні програми та для отримання пільг. Концепція СНІДу як термінальної стадії імунodefіциту виявилася дещо нечіткою в результаті успіхів АРТ.

Класифікація, визначення стадій ВІЛ-інфекції

Для опису прогресування ВІЛ-інфекції необхідною є нomenклатура та класифікація з описом захворювання у стандартних загальноприйнятих термінах; такий опис може використовуватися для класифікації клінічних форм, для епідеміологічної звітності та для опису прогресії захворювання в процесі лікування або при клінічних дослідженнях.

В Україні для характеристики хронічної ВІЛ-інфекції пропонується Клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції в дорослих та підлітків, розроблена експертами ВООЗ (2002 р.).

I клінічна стадія

1. Безсимптомна
 2. Персистуюча генералізована лімфаденопатія
- Рівень функціональних можливостей (пацієнта) 1: безсимптомне протікання, нормальний рівень повсякденної активності

II клінічна стадія

3. Втрата ваги менше 10% від початкової
4. Мінімальні ураження шкіри та слизових (себорейний дерматит, почесуха, грибкові ураження нігтів, рецидивуючі виразки слизової оболонки ротової порожнини, ангулярний хейліт)
5. Епізод оперізуючого лишая на протязі останніх п'яти років
6. Рецидивуючі інфекції верхніх дихальних шляхів (наприклад, бактеріальний синусит)

Та/або рівень функціональних можливостей (пацієнта) 2: симптоматичне протікання, нормальний рівень повсякденної активності

III клінічна стадія

7. Втрата ваги більше 10% від початкової
8. Немотивована хронічна діарея, яка триває більше 1 місяця
9. Немотивоване підвищення температури тіла, яке триває більше 1 місяця (постійно або періодично)
10. Кандидоз ротової порожнини (молочниця)
11. Волосата лейкоплакія слизової порожнини рота
12. Туберкульоз легенів, що розвинувся на протязі року, що передувало оглядові
13. Важкі бактеріальні інфекції (наприклад, пневмонія, піоміозит)

Та/або рівень функціональних можливостей (пацієнта) 3: на протязі місяця, який передувало оглядові, пацієнт проводить у постілі менше 50% денного часу

IV клінічна стадія

14. Синдром виснаження (кахексії) на фоні ВІЛ-інфекції згідно з визначенням CDC ^(а)
15. Пневмоцистна пневмонія (збудник *Pneumocystis carinii*)
16. Церебральний токсоплазмоз
17. Криптоспоридіоз з діареєю тривалістю більше 1 місяця
18. Позалегеновий криптококоз

19. Цитомегаловірусна інфекція з ураженням будь-яких органів, крім печінки, селезінки або лімфатичних вузлів
 20. Інфекція, викликана вірусом простого герпесу з ураженням внутрішніх органів або хронічним (більше 1 місяця) ураженням шкіри та слизових оболонок
 21. Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія
 22. Будь-який дисемінований ендемічний мікоз (наприклад, гістоплазмоз, кокцидіоідомікоз)
 23. Кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів або легенів
 24. Дисемінована інфекція, викликана атипovими видами мікобактерій
 25. Сальмонельозна септицемія (крім *Salmonella thyphi*, збудника черевного тифу)
 26. Позалегеновий туберкульоз
 27. Лімфома
 28. Саркома Капоші
 29. ВІЛ-енцефалопатія згідно з визначенням CDC ^(б)
- Та/або рівень функціональних можливостей (пацієнта) 4: на протязі 1 місяця, що передувало оглядові, пацієнт проводить у постілі більше 50% денного часу.

Примітка: Допустимі як кінцевий, так і здогадний діагноз.

Використання аналізів вмісту CD₄⁺ Т-лімфоцитів та рівня ВІЛ РНК при прийнятті терапевтичних рішень

Для характеристики захворювання у даного конкретного хворого, визначення прогнозу, планування терапії та оцінки її ефективності клініцист повинен знати: наскільки далеко зайшло захворювання і наскільки швидко воно прогресує. У випадку нелікованого захворювання, викликаного ВІЛ, перший із вказаних параметрів найбільш інформативно виражається у вмісті CD₄⁺ Т-лімфоцитів, а другий – у кількості ВІЛ РНК у плазмі крові, що зазвичай називають вірусним навантаженням (ВН). Кількість CD₄⁺ Т-лімфоцитів відоб-

^(а) Синдром виснаження (кахексії) на фоні ВІЛ-інфекції: втрата ваги більше 10% від початкової та/або немотивована хронічна (більше місяця) діарея, або хронічна слабкість у поєднанні з тривало (більше 1 місяця) немотивовано підвищеною температурою тіла

^(б) ВІЛ-енцефалопатія: клінічні симптоми когнітивних та/або рухових порушень, що викликають інвалідність хворого, знижують можливість хворого виконувати повсякденні обов'язки і прогресують на протязі тижнів і місяців за відсутності супутніх захворювань або станів, відмінних від ВІЛ-інфекції, які могли б спричинити дані порушення.)

ражає уже розвинутий ступінь ураження імунної системи, а рівень ВН – швидкість розвитку такого ураження, або швидкість, з якою прогресує захворювання – що дорівнює ризику в будь-який момент прогресії щодо наступного періоду. У свою чергу, швидкість прогресії відбиває швидкість реплікації ВІЛ в організмі.

Існує кореляція ускладнень з рівнем CD_4^+ Т-лімфоцитів (**Додаток 4**). Визначення кількості CD_4^+ Т-лімфоцитів, проведене в динаміці дає можливість з високою точністю оцінити ризик розвитку опортуністичних інфекцій та інших станів, спричинених ВІЛ-інфекцією, оцінити ефективність проведення АРТ.

Чинники, що впливають на рівень CD_4^+ : аналітична варіативність (відбиває той факт, що показник клітин CD_4^+ залежить від трьох змінних: 1 – показника кількості лейкоцитів, 2 – відсотка лімфоцитів, 3 – відсотка клітин, що несуть рецептор CD_4); сезонні й добові захворювання, деякі випадкові (інтеркуррентні) захворювання й лікування кортикостероїдами.

У зв'язку з тим, що при деяких гострих інфекціях та значних хірургічних операціях спостерігається зниження кількості CD_4^+ , дослідження CD_4^+ з метою характеристики протікання ВІЛ-інфекції рекомендується проводити через 4 тижні після такого епізоду.

ВН корелює із швидкістю падіння кількості CD_4^+ , служить важливим прогностичним показником і критерієм ефективності АРТ. Ефективність багатьох препаратів АРТ залежить від початкового рівня ВН. Вірогідність передачі ВІЛ при будь-якому виді контакту безпосередньо корелює з ВН.

Чинники, що збільшують ВН: прогресія захворювання, не вдале антиретровірусне лікування, активні інфекції (активний туберкульоз підвищує ВН у 5-160 разів), щеплення (наприклад, щеплення від грипу).

Аналізи ВН у пацієнтів слід брати в періоди клінічної стабільності, як мінімум через 4 тижні після щеплень та інтеркуррентних інфекцій, із використанням однієї і тієї ж лабораторії та однієї і тієї ж технології.

Одночасне дослідження вмісту CD_4^+ Т-лімфоцитів та рівня ВН, а також в динаміці, дає можливість найбільш точно прогнозувати протікання ВІЛ-інфекції (**Додаток 5**) та оцінювати ефективність АРТ.

Підходи до антиретровірусної терапії

Мета терапії

Клінічна мета: Продовження життя та покращення його якості.

Імунологічна мета: Імунна реконституція, як кількісна (показник вмісту CD_4 в нормі), так і якісна (патоген-специфічна імунна відповідь).

Вірусологічна мета: Максимально можливе зменшення вірусного навантаження (найкраще < 20-50 копій/мл РНК ВІЛ) на якомога триваліший термін для того, щоб:

- зупинити прогресію захворювання;
 - не допустити або затримати появу резистентності вірусу.
- Схеми лікування, яке частково пригнічує вірус, дають менш тривалий ефект і призводять до появи резистентного до ліків вірусу.

Терапевтична мета: Раціональне планування лікарських режимів для досягнення клінічних, вірусологічних та імунологічних цілей і при цьому:

- зберегти можливості терапевтичного вибору;
- звести до мінімуму побічні ефекти та токсичність препаратів;
- максимізувати прихильність пацієнта до режиму лікування.

Епідеміологічна мета: Знизити частоту передачі ВІЛ.

Стратегія і тактика АРТ

- Для ефективності терапії антиретровірусні препарати слід приймати неперервно, оскільки вони не виліковують хворого, не елімінують ВІЛ з організму, а лише пригнічують реплікацію вірусу.
- Рекомендується до застосування високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) – призначення кількох (як мінімум трьох) препаратів одночасно. ВААРТ забезпечує можливість зниження ВН до невизначального рівня, зменшує ризик розвитку стійкості щодо лікарських препаратів.

- Не рекомендується застосовувати монотерапію – лікування одним антиретровірусним препаратом призводить до швидкого розвитку стійкості ВІЛ щодо лікарських препаратів.
- Для ефективності терапії вкрай важливим є її своєчасне призначення та вибір оптимальної за ефективністю та переносимістю схеми.
- Початкова схема лікування є найбільш важливою, оскільки з нею пов'язується найбільша вірогідність досягнення тривалої супресії вірусу.
- Надзвичайно важливо максимально уникати будь-яких порушень прийому ліків.
- Слід враховувати можливість і бажання пацієнта проводити лікування у строгій відповідності з призначеною схемою.

Чинники, що впливають на вірогідність тривалої супресії вірусу

Дотримання режиму лікування: Надзвичайно важливо й необхідно чітко дотримуватися режиму лікування, оскільки існує сильна кореляція між вірусологічною відповіддю та дотриманням пацієнтом режиму лікування (**Додаток 6**). Дотримання режиму лікування > 95% (прийом пацієнтом > 95% призначеної річної дози препаратів АРТ) дає можливість досягти супресії вірусу в 80% випадків. Частота вірусологічної невдачі при дотриманні режиму < 95% становила > 50%.

Початкове вірусне навантаження: Більшість досліджень демонструє безпосередню кореляцію між початковим вірусним навантаженням і вірогідністю досягнення вірусної супресії до < 50 копій/мл або < 500 копій/мл. Винятками є EFV або LPV/rтв плюс 2 НІЗТ, які є однаково ефективними для пацієнтів з початковим вірусним навантаженням > 100 000 копій/мл у порівнянні з випадками нижчих вірусних навантажень. Початкове вірусне навантаження також визначає час, необхідний для досягнення рівня невідзначального вірусу.

Історія лікування антиретровірусними препаратами: Початкова схема лікування є найбільш важливою, оскільки з нею пов'язана найбільша вірогідність досягнення тривалої супресії вірусу. Клінічні спостереження демонструють зворотню кореляцію між вірусологічною відповіддю (ефективністю

лікування) та кількістю застосовуваних раніше препаратів, кількістю їх класів і тривалістю лікування. За даними Швейцарського Когортного дослідження (Swiss Cohort study) вірогідність зменшення вірусного навантаження до < 500 копій/мл при ВААРТ становила 91% серед пацієнтів, що не лікувалися раніше, і лише 75% серед пацієнтів з попереднім досвідом лікування. Серед пацієнтів, що досягли рівня невідзначальності вірусу, імовірність збереження вірусного навантаження < 500 копій/мл через 2 роки становила 80% для пацієнтів, які не лікувалися раніше, та 62% для пацієнтів з досвідом лікування.

Найменше значення вірусного навантаження: Численні дослідження показують, що надир (найменше значення) вірусного навантаження дає можливість прогнозувати тривалість вірусологічної відповіді і насправді є єдиним найважливішим прогностичним чинником довгочасної відповіді.

Швидкість зменшення вірусного навантаження: Траєкторія реакції вірусного навантаження на терапію дає можливість прогнозувати найменше значення рівня РНК ВІЛ у плазмі та, відповідно, тривалість відповіді ВІЛ. Оптимальна і тривала вірусологічна відповідь у пацієнтів, що отримують ВААРТ і не лікувалися раніше, повинна відбиватися на показниках вірусного навантаження наступним чином:

- зменшення на 0.7-1.0 log₁₀ копій/мл через 1 тиждень лікування;
- зменшення на 1.5-2.0 log₁₀ копій/мл до < 5 000 копій/мл через 4 тижні;
- зменшення до < 500 копій/мл через 8-16 тижнів та до < 50 копій/мл через 16-24 тижні.

Якщо не вдалося досягти таких показників, це може означати:

- недостатню антиретровірусну ефективність застосовуваних препаратів;
- недотримання пацієнтом режиму лікування;
- формування резистентності вірусу;
- неадекватні концентрації препаратів, викликані взаємодією ліків, поганою абсорбцією і т.д.

Чинники, що визначають клінічну прогресію (СНІД-визначальний діагноз або смерть) після початку ВААРТ: Наступні чинники є прогностичними щодо прогресії захворювання після початку ВААРТ:

- вірусне навантаження > 100 000 копій/мл до початку лікування;
- вік > 50 років;
- вживання ін'єкційних наркотиків;
- гемоглобін < 14г% (чоловіки) або < 12г% (жінки).

Характеристика антиретровірусних препаратів та принципи комбінацій груп препаратів для ВААРТ

На сьогодні для специфічної АРТ ВІЛ-інфекції як агенти, що впливають на ВІЛ, застосовуються препарати 3-х класів:

- нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (НІЗТ);
- ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (ННІЗТ);
- інгібітори протеази ВІЛ (ІП).

Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (НІЗТ)

Механізм дії НІЗТ	<ul style="list-style-type: none"> • НІЗТ є видозміненими нуклеозидами, які конкурують з природніми нуклеозидами в процесі зворотної транскрипції ВІЛ. • Вони вбудовуються в ланцюг ДНК ВІЛ і зупиняють її подальший синтез
Лікарські препарати класу НІЗТ	<ul style="list-style-type: none"> • Абакавір (GW 1592U89, Ziagen™, ABC) • Диданозин (Videx®, Videx EC®, ddI)* • Зальцитабін (HIVID®, ddC) • Зидовудин (Retrovir®, ZDV, AZT) * • Ламівудин (Epivir®, 3TC) * • Ставудин (Zerit®, d4T) *
Комбіновані препарати класу НІЗТ	<ul style="list-style-type: none"> • Зидовудин+Ламівудин (Комбівір, ZDV/3TC) * • Зидовудин+Ламівудин+Абакавір (Тризівір, ZDV/3TC/ABC) *

Тенофовір (Viread®, • Нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази - новий препарат Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)

* **виділено** препарати, зареєстровані в Україні. Докладна інформація про препарати даного класу в **додатку 7**.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ (ННІЗТ)

Механізм дії ННІЗТ • Молекули ННІЗТ, які мають різноманітну складну структуру, безпосередньо пов'язуються з активним центром зворотної транскриптази і блокують процес зворотної транскрипції ВІЛ.

Лікарські препарати класу ННІЗТ • **Невірапін (Viramun®, NVP) ***
 • **Іфавіренц (Stocrin®, Sustiva™, DMP-266, EFV) ***
 • Делавірдін (Rescriptor®, DLV)

Особливості препаратів класу ННІЗТ • До препаратів ННІЗТ може швидко розвинути резистентність, якщо вони використовуються як монотерапія або у складі схеми комбінованої терапії, яка недостатньо пригнічує реплікацію ВІЛ

* **виділено** препарати, зареєстровані в Україні. Докладна інформація про препарати даного класу в **додатку 8**.

Інгібітори протеази (ІП)

Механізм дії ІП • ІП блокують протеазу ВІЛ, протидіють розділу незрілих довгих ланцюгів білків серцевинної частини вірусу (наприклад, p17, p24, p7) на менші фрагменти.
 • Утворюються дефектні незрілі віріони, нездатні інфікувати нові клітини.

Лікарські
препарати класу
ІІІ

- Ампренавір (Agenerase™, APV)
- **Індінавір (Crixivan®, IDV) ***
- **Лопінавір/Рітонавір (Kaletra™, ABT378, LPV/rtv) ***
- **Нелфінавір (Viracept®, NFV) ***
- **Рітонавір (Norvir®, RTV) ***
- **Саквінавір (Invirase™, Fortovase™, SQV) ***

* **виділено** препарати, зареєстровані в Україні. Докладна інформація про препарати даного класу в **додатку 9**.

Рекомендовано застосовувати лікарські препарати та їх форми випуску, зареєстровані в Україні та прекваліфіковані (такі, що пройшли оцінку) ВООЗ.

Таблиця 1. Антиретровірусні препарати, зареєстровані в Україні для лікування дорослих та підлітків.

Міжнародна генерична назва препарату	Скорочена назва	Торгова назва препарату	Форма випуску
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)			
Зидовудин	AZT	Ретровір	капс. 100 мг, №100
Ламівудин	ЗТС	Епівір	табл. 150 мг, №60
Зидовудин + Ламівудин	AZT + ЗТС	Комбівір	табл. 300 мг/150 мг, №60
Зидовудин + Ламівудин + Абакавір	AZT + ЗТС + ABC	Тризивір	табл. 300 мг/150 мг/300 мг, №60
Ставудин	d4T	Зерит	капс. 40 мг, №56
Диданозин	ddI	Відекс	табл. 100 мг, №60
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)			
Іфавіренц	EFV	Стокрин	капс. 200 мг, №90
Невірапін	NVP	Вірамун	табл. 200 мг, №60
Інгібітори протеази (ІІ)			
Нелфінавір	NFV	Вірасепт	табл. 250 мг, №270
Лопінавір + Рітонавір	LPV/rtv	Калетра	капс. лопінавір 133,3 мг/рітонавір 33,3мг, №180(90x2)

Індінавір	IDV	Криксиван	капс. 400мг, № 180
Рітонавір	RTV	Норвір	капс. 100 мг, № 336(84x4)
Саквінавір	SQV	Фортоваза	капс. 200 мг, №180

Таблиця 2. Режими дозування антиретровірусних препаратів для дорослих та підлітків

Клас антиретровірусних препаратів/ препарат	Доза
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)	
Зидовудин (AZT)	300 мг 2 рази на день
Ставудин (d4T)	40 мг 2 рази на день(30 мг 2 рази на день, при масі тіла <60 кг)
Ламівудин (ЗТС)	150 мг 2 рази на день
Диданозин (ddI)	200 мг 2 рази на день(250 мг один раз на день, при масі тіла <60 кг)
Абакавір (ABC)	300 мг 2 рази на день
Комбівір (AZT+ЗТС)	300 мг/150 мг 2 рази на день
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)	
Іфавіренц (EFV)	600 мг один раз на день
Невірапін (NVP)	200 мг один раз на день на протязі 14 днів,потім 200 мг 2 рази на день
Інгібітори протеази (ІІ)	
Нелфінавір (NFV)	1250 мг 2 рази на день
Індінавір/Рітонавір (IDV/rtv)	800 мг/100 мг 2 рази на день
Лопінавір/Рітонавір (LPV/rtv)	400 мг/100 мг 2 рази на день (якщо призначається у поєднанні з іфавіренцом или невірапіном, то 533 мг/133 мг 2 рази на день)
Саквінавір/Рітонавір (SQV/rtv)	1000 мг/100 мг 2 рази на день

Принципи комбінацій груп препаратів для ВААРТ

Як правило, комбінують:
2 НІЗТ* + 1 ІП ± мала доза Ритонавіру**
2 НІЗТ + 1 ННІЗТ
3 НІЗТ

У деяких випадках:
1 ІП (± мала доза Ритонавіру) + ННІЗТ ± 1-2 НІЗТ

Вибір та підготовка хворих до лікування

Перед початком АРТ слід провести обстеження, здійснити індивідуальну оцінку готовності пацієнта до дотримання режиму АРТ, встановити перешкоди для строгого дотримання режиму прийому препаратів та розробити оптимальні способи їх подолання.

В обстеженні та виборі кандидатур до початку АРТ беруть участь лікар-спеціаліст з ВІЛ-інфекції, кваліфікована медична сестра, психолог-консультант та соціальний працівник-консультант. Соціальними працівниками можуть бути навчені представники НПО, перевага надається ЛЖВ та їх близьким.

Показання для призначення антиретровірусної терапії

Рекомендації базуються на симптоматиці, показники CD₄ (бажане визначення), загальній кількості лімфоцитів та ВН (якщо можливо визначити). Припускається, що пацієнт готовий і хоче розпочати терапію і усвідомлює критичну важливість дотримання її режиму.

Критерії відбору хворих для проведення антиретровірусної терапії

АРТ проводиться хворим за наявності одного з наступних клінічних або лабораторних показників, у відповідності до класифікації ВООЗ:

Стадія ВІЛ-інфекції	Кількість лімфоцитів або CD ₄ в 1 мм ³ крові	Рівень РНК ВІЛ копій/мл	Проведення АРТ
I-безсимптомне носійство та ПП	не визначалось	не визначалось	не проводиться
I, II та III	CD ₄ 350 - 200	Вище 55 000*	пропонується
I, II та III	CD ₄ менше 200	Незалежно	пропонується
II та III	лімфоцитів менше 1 200	Незалежно	проводиться
IV, СНІД	Незалежно	Незалежно	проводиться

* Дані приведені для визначення ВН методом зворотної транскрипції-полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР).

* **Допустимі комбінації** НІЗТ – AZT/3TC; d4T/3TC; d4T/ddI; AZT/ddI.

Недопустимі комбінації НІЗТ – AZT/d4T (антагонізм та посилення токсичності).

** На даний час більшість препаратів ІП застосовують разом з ритонавіром, який діє виключно як фармакокінетичний підсилювач ІП, забезпечує стійкі концентрації ІП, високий індекс інгібування (ІQ). ІQ – сурогатний маркер вираженості і тривалості пригнічення реплікації ВІЛ. $IQ = C_{trough}/EC_{50}$, де C_{trough} – концентрація препарату в плазмі перед черговим прийомом, EC_{50} – концентрація препарату, необхідна для 50% пригнічення реплікації ВІЛ.

Якщо у хворого спостерігаються симптоми активного туберкульозу або гострих опортуністичних інфекцій, рекомендується спочатку провести лікування активного туберкульозу або гострої опортуністичної інфекції, після чого перейти до АРТ.

Показання до АРТ базуються на рекомендаціях ВООЗ із застосування АРТ для лікування дорослих та підлітків з підтвердженою ВІЛ-інфекцією для територій з обмеженими ресурсами (**Додаток 10**).

Показання до початку антиретровірусної терапії розділені на дві категорії у залежності від того, існує можливість визначення показника CD_4^+ чи ні. Замість показника CD_4^+ може використовуватися загальна кількість лімфоцитів (ЗКЛ), хоча це не рекомендується для безсимптомних пацієнтів, оскільки загальна кількість лімфоцитів відносно погано корелює з кількістю CD_4^+ . Порог для початку терапії з використанням показника CD_4^+ – 200 кл/мм³. При використанні ЗКЛ рекомендується починати лікування, коли цей показник потрапляє в межі 1000-1200 кл/мм³ в пацієнта з клінічними симптомами ВІЛ-інфекції.

- **CD₄ відомий.** АРТ призначається таким категоріям хворих:
 - ВООЗ стадія IV (СНІД-визначальний діагноз)
 - ВООЗ стадія I-III при $CD_4 < 200$ кл/мм³
- **CD₄ невідомий.** АРТ призначається таким категоріям хворих:
 - ВООЗ стадія IV
 - ВООЗ стадія II або III при $ЗКЛ < 1000-1200$ кл/мм³ (не включаються асимптоматичні пацієнти незалежно від ЗКЛ).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, пацієнти з вираженими клінічними проявами ВІЛ-інфекції (СНІД; розгорнута III стадія та IV стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ для дорослих) повинні отримувати антиретровірусну терапію незалежно від кількості CD_4^+ лімфоцитів. Лікування також рекомендується призначати пацієнтам з ранніми клінічними проявами ВІЛ-інфекції (II і III стадії) та при безсимптомному протіканні захворювання (I стадія), якщо кількість CD_4^+ лімфоцитів наближається до рівня 200 клітин/мм³ або опускається нижче, або якщо процентний вміст CD_4^+ лімфоцитів нижче 15%.

Первинний огляд

Проведенню первинного огляду повинно передувати консультування з питань ВІЛ-інфекції та лабораторне обстеження, яке підтверджує діагноз ВІЛ-інфекції. Консультування повинно проводитися підготовленим спеціалістом: навченими медичною сестрою і/або соціальним працівником-консультантом, і/або психологом, тобто не обов'язково лікарем. Після підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції консультування проводиться спеціалістом з вищою медичною освітою, бажано лікуючим лікарем.

Метою клінічного обстеження є:

- підтвердження клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції;
- визначення стадії захворювання;
- виявлення у хворого вторинних та супутніх захворювань для визначення тактики подальшого ведення;
- психологічна підтримка;
- допомога у соціальній адаптації.

Схему первинного обстеження пацієнта див. у **Додатку 11**

При первинному обстеженні, окрім огляду лікуючого лікаря, який включає збір анамнезу та фізикальне обстеження (**Додаток 12**), рекомендується проводити лабораторне обстеження пацієнта. Лабораторне обстеження (крім обстеження на антитіла до ВІЛ) рекомендується проводити або повторювати не більш, ніж за два тижні до початку АРТ.

Перелік лабораторних досліджень:

- дослідження на антитіла до ВІЛ з метою уточнення діагнозу;
- загальний аналіз крові (з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули, абсолютної кількості лейкоцитів та лімфоцитів);
- біохімічний аналіз крові (білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, креатинін, глюкоза, ЛДГ, амілаза або ліпаза);
- встановлення кількості CD_4^+ – лімфоцитів (при можливості);
- при можливості проводиться визначення ВН;
- дослідження крові на сифіліс;
- загальний аналіз сечі;
- дослідження калу на яйця глистів та найпростіші.

Також проводяться:

- шкірно-алергічна проба (туберкулінова), якщо не проводилася у найближчі 6 місяців;
- рентгенографія органів грудної клітини, якщо не проводилася у найближчі 6 місяців;

- при необхідності огляд спеціалістів (фтизіатра, гінеколога, невропатолога, окуліста, дерматолога, отоларинголога, психіатра).

При встановленні у даного хворого клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції слід обґрунтувати діагноз ВІЛ-інфекції на підставі епідеміологічних, клінічних та наявних лабораторних даних, потім визначити стадію захворювання, вказавши її характерні прояви.

Якщо у хворого встановлено гостре протікання опортуністичної інфекції або іншого захворювання, що супроводжується декомпенсацією функцій органів або систем, то в першу чергу слід провести етіотропне і патогенетичне лікування цих захворювань, стабілізувати стан і лише після цього розпочинати АРТ.

Рівень CD4+ Т-лімфоцитів необхідно дослідити після зникнення симптомів гострого інфекційного захворювання (як правило через 4 тижні).

При наявності відповідних показань пацієнту слід запропонувати наркологічне консультування і лікування, психіатричну допомогу.

Невід'ємною складовою початкового етапу надання допомоги ВІЛ-інфікованим повинна стати просвітницька робота з пацієнтами, яким слід розповісти про природу й особливості їхнього захворювання, про способи запобігання передачі інфекції іншим людям та про те, які можливості лікування ВІЛ-інфекції існують сьогодні, що є надзвичайно важливим для забезпечення прихильності АРТ.

Дотримання ВААРТ

Згідно даного посібника пацієнти повинні лікуватися за схемою ВААРТ тривалий час, практично все життя. Для успішного лікування важливо, щоб пацієнт строго дотримувався режиму лікування і виконував усі призначення лікаря. Доведено, що при ретельному дотриманні схеми лікування імовірність встановлення стійкого контролю за вірусом зростає, і навпаки, погане дотримання режиму лікування підвищує вірогідність негативного в вірусологічному плані результату, розвитку резистентності до ліків, що обмежує ефективність лікування.

Дотримання (прихильність) терапії означає, що пацієнт:

- вчасно приймає ліки;
- приймає їх у необхідній, призначеній лікарем дозі;
- дотримується рекомендацій щодо дієти.

Для оптимального пригнічення розмноження вірусу за схемою ВААРТ необхідно суворо та чітко дотримуватися призначеного режиму; у ряді досліджень показано, що для досягнення оптимального результату хворий повинен прийняти 90-95% призначених доз, а нижчий рівень прийому препаратів частіше пов'язується з невдалим вірусологічним результатом.

Причини пропуску доз: забудькуватість, завелика зайнятість, поїздки, сон, депресивний стан, наявність побічних ефектів, почування себе занадто хворим або, навпаки, здоровим.

Чинники, за якими можна передбачити недостатнє дотримання лікування:

- незадовільні стосунки між лікарем та хворим;
- активне вживання наркотиків та алкоголю;
- психічні захворювання в активній фазі, зокрема депресія;
- самооцінка хворого недостатньо передбачає вірогідність дотримання, однак низька самооцінка має більше значення і до цього слід поставитися серйозна (звернутися за допомогою до психолога);
- низький рівень грамотності та нездатність розібратися у призначених ліках;
- відсутність надійного доступу до первинної медичної допомоги або до лікарського препарату.

До вагомих чинників нестабільності, які можуть вплинути на дотримання лікування, також відносяться насильство в домашніх умовах та дискримінація. Дотримання лікування може погіршуватися через побічні ефекти препаратів, страх або пережитий досвід відомих побічних ефектів ВААРТ.

Хворим, у яких виявлені чинники ризику поганого дотримання лікування, пропонується тимчасово відкласти початок ВААРТ. Наприклад, хворому, який зловживає наркотиками або страждає від психічного захворювання, може бути, корисно почати з лікування у психіатра або нарколога. На протязі 1-2 місяців, потрібних для лікування даних станів, можна обмежитися профілактикою опортуністичних інфекцій за показаннями та симптоматичним лікуванням станів, пов'язаних з відміною наркотиків і детоксикацією або симптомів психічного захворювання. Крім того, під час цього періоду можна оцінити готовність хворого до ВААРТ і провести на-

вчання, яке стосується важливості дотримання призначеної схеми. На протязі цього терміну також можна вирішити інші проблеми, які є джерелом нестабільної поведінки хворих, наприклад, проблему бездомності. Хворих слід поінформувати і вони повинні погодитися з такою відстрочкою лікування на певний обмежений термін.

Слід знати, що такі фактори як стать, раса, соціально-економічний статус, рівень освіти та вживання наркотиків у минулому, не є надійними прогностичними факторами поганого дотримання лікування. І навпаки, базуючись на більш високому соціально-економічному статусі та рівні освіти, відсутності зловживання наркотиками в минулому, не можна розраховувати на адекватне дотримання лікування.

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

Прогностичні чинники чіткого дотримання лікування:

- наявність емоційної і практичної підтримки;
- здатність хворих включити прийом ліків у режим свого повсякденного життя;
- усвідомлення того, що недотримання лікування призводить до резистентності щодо ліків;
- усвідомлення важливості прийому всіх доз препарату;
- відсутність відчуття незручності при прийомі ліків у присутності сторонніх людей;
- регулярне дотримання графіка відвідування клініки.

Прихильність ВААРТ на початковому етапі лікування залежить від:

- рівня стресу, який відчуває пацієнт та ефективності його подолання;
- віри в ефективність терапії;
- стану балансу між відчутною перевагою від прийому терапії та наявністю обмежень, які накладає її прийом;
- наявності соціально-психологічної підтримки.

Використовуючи консультування, можна впливати на всі складові, від яких залежить дотримання терапії.

Підготовка до ВААРТ включає **консультування** пацієнта лікуючим лікарем (а також бажано медичною сестрою, психо-

логом, соціальним працівником-консультантом, підготовленими у питаннях АРТ).

Питання для обговорення при консультуванні:

- мета АРТ, механізм дії антиретровірусних препаратів;
- щоденна схема прийому препаратів;
- правила прийому препаратів (взаємозв'язок з їжею, іншими препаратами);
- правила зберігання препаратів;
- негативні наслідки порушення режиму і дозування антиретровірусних препаратів;
- організація прийому препаратів, якщо пацієнт працює;
- правила і режим отримання антиретровірусних препаратів у лікувально-профілактичному закладі.

Лікар зобов'язаний дати пацієнту в письмовій формі щоденну схему лікування, із вказанням назви кожного препарату, його дози, кількості таблеток (капсул) на один прийом, часу прийому, співвідношення прийому препаратів з прийомом їжі, можливих побічних ефектів, імовірних порушень стану, при яких слід терміново звернутися до медичного працівника, дати особливі вказівки щодо використання та зберігання ліків.

Шляхи покращення прихильності АРТ

Шляхи покращення прихильності АРТ: хворий та схема лікування

- Сформувати готовність до прийому препаратів перед призначенням АРТ
- Обговорити зрозумілу для хворого стратегію лікування, якої він готовий дотримуватися
- Не поспішаючи, під час відвідин лікаря, під час повторних зустрічей (звичайно треба 2-3 візити до лікаря), проінформувати хворого про специфіку лікування, пояснити мету лікування та необхідність дотримання призначеної схеми
- По можливості вибрати схему лікування з меншою частотою прийомів доз та кількістю таблеток (капсул)
- Перевага надається схемам лікування з простішими дієтологічними вимогами
- Уникати негативної взаємодії ліків

- Розробити конкретний план для конкретної схеми лікування, зв'язок з прийомами їжі, з розпорядком дня, побічними ефектами
- Проінформувати хворого про побічні ефекти, бути готовим до їх появи, лікувати побічні ефекти. Дати в письмовому вигляді графік прийому ліків, надати (якщо такі є) пам'ятки з ілюстраціями лікарських препаратів, спеціальні коробочки для таблеток, розраховані на день або на тиждень, рекомендувати для використання годинник з дзвінком для нагадування, пейджер
- Заручитися допомогою сім'ї та друзів щодо плану лікування хворого
- Створити групи підтримки прихильності або включити ці питання в регулярні плани роботи груп підтримки
- Встановити зв'язок з місцевими НПО (ВІЛ-сервісними, організаціями ЛЖВ) в питаннях дотримання АРТ, проводячи інформаційні сесії та обговорюючи практичну стратегію

Шляхи покращення прихильності лікуванню: медичний заклад та група супроводу АРТ

- Створити психотерапевтичне оточення: атмосфера довіри, відкритості; дотримання конфіденційності
- Лікареві виступати джерелом інформації, надавати постійну підтримку та здійснювати моніторинг
- Надати хворому номер телефону лікуючого лікаря, щоб контакт хворого з лікарем у питаннях та проблемах, що цікавлять пацієнта, не припинявся під час перерви між регулярними візитами
- Здійснювати постійний моніторинг дотримання хворим лікування; підвищувати інтенсивність роботи в періоди зниження прихильності (наприклад, за рахунок частіших відвідин лікаря, використання ресурсів сім'ї/друзів, скерування у психіатричну або наркологічну службу)
- Аналізувати дію нових діагнозів, які ставляться хворому, на його прихильність (мова йде про депресію, захворювання печінки, схуднення, рецидиви наркоманії) та застосувати втручання, яке стосується прихильності, у лікування таких хворих
- Створювати групи супроводу АРТ для всіх хворих, для проблемних хворих, для хворих з особливими потребами (наприклад, використовувати консультантів з числа ровес-

ників для підлітків або осіб, що відносяться до цієї ж групи, наприклад, для СІН)

- Реалізовувати програми навчання медичних сестер, консультантів з членів спільнот, адміністраторів, консультантів з питань, пов'язаних з наркотиками, асистентів лікаря, добровольців, сестер-практиканток, лаборантів-дослідників для закріплення інформації, яка стосується прихильності
 - Забезпечити навчання групи підтримки у питаннях прихильності АРТ
 - Організувати співпрацю з ВІЛ-сервісними організаціями, групами підтримки ВІЛ-інфікованих, організаціями ЛЖВ, покращити доступ хворих до послуг таких організацій, за рахунок контактів с ними або забезпечення спільної роботи НПО та лікувального закладу
 - ВІЛ-сервісним організаціям, групам підтримки ВІЛ-інфікованих, організаціям ЛЖВ розвивати напрямки роботи, які стосуються підвищення прихильності АРТ, у т.ч. навчання, інформаційна підтримка, консультування за принципом «рівний-рівному», психологічна та емоційна підтримка, організацію груп підтримки АРТ (включно з роботою груп із специфічними потребами: СІН, ЧСЧ, підлітки та ін.), інформаційно-консультативну допомогу по телефону, догляд вдома, соціальну підтримку, паліативна допомога (вдома та в хоспісах), забезпечуючи правило неперервності догляду за хворими.
-

Вибір схеми лікування першого ряду

Початкова схема лікування є найбільш важливою, оскільки з нею пов'язана найбільша вірогідність досягнення тривалої супресії вірусу.

Схеми лікування першого ряду (початкової, стартової АРТ), рекомендовані в Україні, базуються на керівних принципах ВОЗ для територій з обмеженими ресурсами [квітень, 2002 г.] (Додаток 13).

Таблиця 3. Схеми АРТ першого ряду, рекомендовані в Україні
* Докладно про переваги та недоліки даних та інших антиретровірусних препа-

Схеми лікування	Коментарі*
Схеми, що базуються на ННІЗТ	
EFV/AZI/ЗТС або NVP/AZI/ЗТС/	<p>Перевагами даних схем лікування є:</p> <ul style="list-style-type: none"> • невелика кількість таблеток, що приймаються на протязі доби • хороша клінічна ефективність • обмежений спектр побічних ефектів? помірна вартість лікування • зберігає можливості вибору та застосування ІП • немає залежності від прийомів їжі • для EFV рівна ефективність у пацієнтів з початково високою ВН • для NVP переважно добре переноситься при вагітності <p>Недоліками EFV є:</p> <ul style="list-style-type: none"> • можливості розвитку психоневрологічних порушень (головокружіння, тривожність, пригнічений настрій, кошмари) • можливість появи висипки (менш виражена, ніж на фоні прийому NVP) • гепатит • протипоказаний при вагітності або потенційній вагітності • одна мутація дає резистентність до всього класу препаратів

	<ul style="list-style-type: none"> • взаємодія з метадоном у випадку проведення заміщуючої терапії у СН <p>Недоліками NVP є:</p> <ul style="list-style-type: none"> • висипка, у тому числі з вираженим ураженням шкірних покривів • рідко - синдром Стівенса-Джонсона • рідко- медикаментозний гепатит з фульмінантним протіканням • може бути менш ефективним, ніж EFV
Схеми, що базуються на ІП	
NFV/AZI/ЗТС	<p>Переваги даної схеми лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • переважно добре переноситься • великий досвід застосування • немає перехресної резистентності до ІП при мутації D30N. • великий досвід, який доводить безпечність застосування при вагітності • зберегає можливості вибору та застосування ННІЗТ/Цю <p>схему краще призначати:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнтам, здатним приймати велику кількість таблеток 2. Пацієнтам, які не переносять жодної схеми лікування, яка містить ННІЗТ 3. Жінкам, які хочуть завагітніти і не переносять NVP <p>До недоліків NFV відносяться:</p> <ul style="list-style-type: none"> • діарея та інші розлади ШКТ • необхідність прийому великої кількості таблеток • залежність дії від їжі (абсорбція покращується при прийомі їжі) • перехресна резистентність при мутації L90M • можлива знижена ефективність при початково високій ВН • класова токсичність ІП • вища вартість лікування

ратів та комбінацій у Додатку 14.

Якщо пацієнт вже отримує яку-небудь схему ВААРТ і немає ознак її неефективності, рекомендується продовжувати розпочату раніше схему ВААРТ.

Особливості лікування ВІЛ-інфекції в окремих групах населення

Підходи до АРТ жінок у зв'язку з вагітністю

Жінкам, які можуть завагітніти та вагітним протипоказано приймати іфавиренц, оскільки існує небезпека тератогенної дії на плід. Жінки, яким призначається АРТ, повинні мати доступ до ефективних методів контрацепції для зменшення вірогідності небажаної вагітності. Важливо відзначити, що деякі антиретровірусні препарати (ННІЗТ: NVP та EFV і всі ІП із застосуванням RTV) можуть знижувати концентрацію оральних контрацептивів у крові, тому необхідним є застосування додаткової або альтернативної контрацепції для запобігання небажаній вагітності.

Показання для початку антиретровірусної терапії для вагітних такі ж, як і в інших ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків, за єдиним винятком – прийом антиретровірусних препаратів не слід розпочинати у першому триместрі вагітності.

Жінки, які постійно приймають антиретровірусні препарати, як правило, не повинні припиняти прийом препаратів при настанні вагітності, оскільки у даному випадку переваги АРТ для жінки є важливішими, ніж будь-який потенційний ризик для плоду.

Також враховуються поширені побічні ефекти деяких комбінацій АРТ, які не рекомендується приймати вагітним (наприклад, d4T + ddI, як нуклеозидний компонент ВААРТ через підвищений ризик молочного ацидозу), крім випадків відсутності альтернативи.

Підходи до АРТ у хворих з активною формою туберкульозу

Лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які страждають на туберкульоз, є надзвичайно складною проблемою. У випадках, коли ВІЛ-інфекція та активна форма туберкульозу діагностуються одночасно, розпочинати АРТ краще за все після завершення курсу протитуберкульозного лікування, щоб за-

побігти посиленню токсичної дії препаратів на печінку та негативним ефектам взаємодії антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів, особливо при застосуванні рифампіцину. Таким хворим призначають курс протитуберкульозної терапії, що включає рифампіцин; лікування проводять у протитуберкульозному закладі під строгим контролем медичного персоналу.

Пацієнтам з високим ризиком прогресування ВІЛ-інфекції та високим ризиком летального кінця можна розпочати АРТ до завершення протитуберкульозного лікування, залучаючи лікаря-консультанта з ВІЛ-інфекції. Рекомендації щодо вибору схеми лікування: необхідно враховувати, що більшість ІП є несумісними з рифампіцином (рифабутин у меншій мірі взаємодіє з ІП та препаратами класу ННІЗТ, тому його можна призначати замість Рифампіцину). При виборі схеми ВААРТ краще орієнтуватися на препарати класу ННІЗТ або трикомпонентну схему НІЗТ (AZT/3TC/ABC).

Таблиця 4. Антиретровірусна терапія при супутній інфекції туберкульозу

Клінічна ситуація	Рекомендації
Туберкульоз легенів, при цьому кількість CD_4^+ лімфоцитів <50 кл/мм ³ , або позалегеневий туберкульоз	Розпочати протитуберкульозну терапію. Після того, як буде досягнуто хорошої переносимості протитуберкульозних препаратів, призначити один з наступних режимів АРТ: <ul style="list-style-type: none"> • AZT/3TC /EFV (збільшити дозу EFV до 800 мг на добу) • можливо AZT /3TC/ABC • можливо AZT /3TC SQV/gtv
Туберкульоз легенів, при цьому кількість CD_4^+ лімфоцитів 50-200 кл/мм ³	Розпочати протитуберкульозну терапію. Через 2 місяці від початку протитуберкульозного лікування визначити кількість CD_4^+ лімфоцитів (якщо можливо) і якщо кількість CD_4^+ лімфоцитів не зросла >200 кл/мм ³ , призначити один з наступних режимів АРТ: <ul style="list-style-type: none"> • AZT/3TC /EFV (збільшити дозу EFV до 800 мг на добу) • можливо AZT /3TC/ABC • можливо AZT /3TC SQV/gtv
Туберкульоз легенів, при цьому кількість CD_4^+ лімфоцитів >200 кл/мм ³	Лікувати туберкульоз. Завершити курс протитуберкульозної терапії. Регулярно визначити кількість CD_4^+ лімфоцитів (якщо можливо). Розпочати АРТ після завершення курсу лікування туберкульозу при відповідних показаннях - або при зниженні CD_4^+ лімфоцитів до <200 /мм ³ , або при наявності інших показань для призначення АРТ (згідно цього протоколу).

Підходи до АРТ споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН)

СІН, яким необхідна АРТ, слід забезпечити доступ до цієї терапії для врятування життя. Фактори, що вимагають особливого розгляду для цієї групи населення, включають:

- необхідність поєднувати достатньо хаотичний спосіб життя з умовами строгого дотримання прийому лікарських засобів;
- потенційну взаємодію антиретровірусних препаратів з речовинами заміщувальної терапії (наприклад, метадоном).

Хворим, активним СІН внаслідок ризику поганого дотримання лікування пропонується *тимчасово* відкласти початок ВААРТ. Хворому, який зловживає наркотиками може бути корисно розпочати лікування у психіатра або нарколога. На протязі 1-2 місяців, необхідних для лікування даних станів, можна обмежитися профілактикою опортуністичних інфекцій за показаннями і симптоматичним лікуванням станів, пов'язаних з відміною наркотиків; провести детоксикацію або лікування психічних розладів. Крім цього, під час даного періоду, можна оцінити готовність хворого до ВААРТ і провести навчання, яке стосується важливості дотримання призначеної схеми. На протязі цього терміну також можна вирішити інші проблеми, які є джерелами нестабільної поведінки хворих, наприклад, проблеми стосунків у сім'ї, подальшої реабілітації, заміщувальної терапії і т.п. Хворих слід поінформувати, і вони повинні погодитися з такою відстрочкою лікування на певний обмежений час.

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

Необхідно розробляти програми, які поєднують лікування наркоманії та ВІЛ-інфекції. У таких умовах можна застосувати такі підходи, як терапія під безпосереднім наглядом (Directly observed therapy=**DOT**), коли хворий приймає ліки під наглядом медичного працівника (АРТ і заміщувальну терапію). У даному випадку важливим є вибір схем ВААРТ, які передбачають можливо мінімальну кількість прийомів доз препаратів, мінімальну кількість таблеток (капсул).

Моніторинг антиретровірусної терапії

Моніторинг АРТ включає контроль:

- ефективності лікування
- несприятливих реакцій
- дотримання лікування

Контроль ефективності здійснюваного лікування

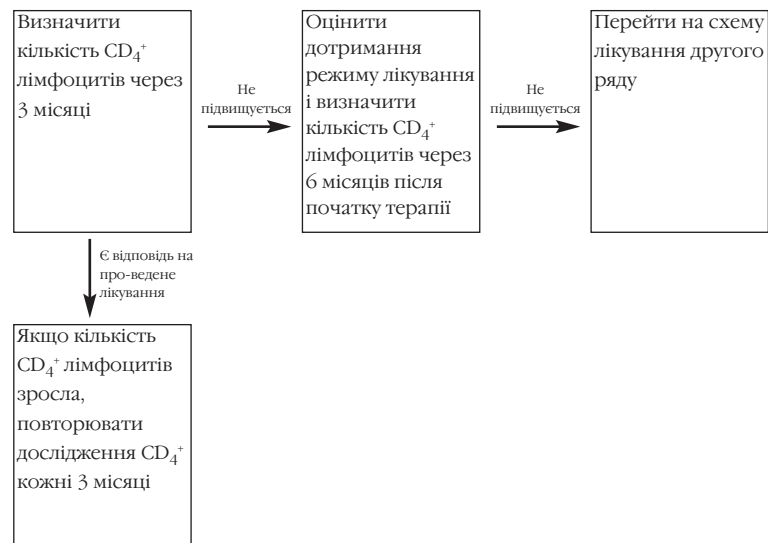
Критерії ефективності АРТ

Клінічні критерії:

- покращення клінічного стану;
- зменшення частоти або відсутність опортуністичних інфекцій.

Імунологічні критерії:

Спостереження за кількістю CD_4^+ лімфоцитів у динаміці.



Вірусологічні критерії:

При можливості дослідження ВН. Очікується тривала супресія вірусу; мета – досягти невизначальної кількості ВН (< 50 копій/мл або < 400 копій/мл, у залежності від меж чутливості тест-системи) через 16-24 тижні АРТ.

У даний час в Україні ця методика для планової оцінки ефективності здійснюваного лікування не використовується. При впровадженні в Україні кількісних методик визначення вірусного навантаження ця ситуація зміниться.

Контроль CD₄⁺ і ВН у динаміці див. **Додаток 15**

Визначення неефективності АРТ

При вирішенні питання про повну заміну схеми антиретровірусної терапії через її неефективність спершу треба визначити, що ми розуміємо як «неефективність» проведеної терапії. Неефективність лікування можна визначити за характером динаміки клінічних, імунологічних або вірусологічних показників.

Клінічна неефективність визначається як прогресування клінічних симптомів хвороби із розвитком опортуністичних інфекцій і/або злоякісних новоутворень на фоні лікування, здійснюваного достатньо довго для відновлення імунної системи до рівня, який може забезпечити захисний ефект від цих інфекцій. Цей стан слід відрізнити від ***синдрому відновлення імунної системи***, який може розвинути у перші кілька тижнів після початку прийому антиретровірусних препаратів, якщо у хворого на момент початку АРТ якась інфекція протікала субклінічно. Хоча лікування синдрому відновлення імунної системи є достатньо важким завданням, зміна режиму АРТ у цьому випадку не рекомендується.

Імунологічна неефективність терапії виражається у зниженні кількості CD₄⁺ Т-лімфоцитів більш, ніж на 30% від максимально досягнутого на фоні терапії значення, або повернення до рівня, який був у пацієнта до початку терапії, або якщо кількість CD₄⁺ Т-лімфоцитів знижується ще більше. Визначення імунологічної неефективності, яке базується на іншому імунологічному показнику, не існує, тому при неможливості підрахунку CD₄⁺ лімфоцитів не можна про неї говорити.

Вірусологічна неефективність. Якщо у пацієнта рівень ВН через 24 тижні лікування зберігається на кількісно визначуваному рівні, то це вказує на недостатнє пригнічення реплікації вірусу.

Причини вірусологічної невдачі:

- недостатньо строге дотримання пацієнтом режиму лікування;
- понижена ефективність обраної схеми лікування;
- фармакологічна недостатність через поганий доступ лікувального агента (через погану абсорбцію, зв'язування білків або взаємодію ліків);
- резистентність вірусу.

Більшість випадків вірусологічної невдачі в перші 24 тижні застосування ВААРТ у пацієнтів, які не лікувалися раніше, спричинена недостатнім дотриманням режиму лікування або недостатньою ефективністю ліків, а більшість випадків невдачі на пізніших етапах лікування, після того, як вдалося досягти хорошої вірусологічної відповіді, викликана розвитком резистентності вірусу.

Контроль несприятливих реакцій. Побічні клінічні ефекти ВААРТ

Важливою у спостереженні за хворим, що отримує АРТ, є реєстрація несприятливих реакцій, що виникають у процесі лікування. Під несприятливими реакціями маються на увазі всі негативні зміни в стані пацієнта або результатах його фізикального, лабораторного, інструментального обстеження, незалежно від того, чи пов'язані вони, на думку лікаря чи пацієнта, із проведеною терапією, тому що цей зв'язок може бути виявлений пізніше. При виникненні несприятливих реакцій може бути проведене позапланове чи додаткове обстеження хворого для з'ясування причини. Застосування стандартизованих схем АРТ дозволяє лікарю і пацієнту бути готовим до виникнення найбільш типових несприятливих реакцій, обумовлених побічними ефектами АРТ. Пацієнту необхідно надати інформацію про найбільш поширені та найбільш небезпечні побічні ефекти тих препаратів, що він приймає. Його варто проінструктувати, що робити при появі тих чи інших симптомів. У більшості випадків досить заспокоїти пацієнта і призначити симптоматичне лікування. Це стосується найбільш поширених побічних ефектів, наприклад, нудоти і діареї. У деяких випадках необхідна заміна препаратів АРТ.

При виникненні важких і загрозливих для життя ускладнень (наприклад, реакції гіперчутливості, гострого панкреатиту, некрозу печінки) потрібно негайно скасування АРТ і госпіталізація пацієнта для проведення патогенетичної і синдромної терапії.

Таблиця 5. Тактика ведення пацієнтів при виникненні поширених побічних ефектів препаратів ВААРТ, що застосовуються в схемах 1 і 2 ряду

AZT	Супресія кісткового мозку: <ul style="list-style-type: none"> • анемія та/або нейтропенія 	Контроль загального аналізу крові через 2 тижні після початку терапії, потім - щомісяця на протязі 6 місяців, далі 1 раз в 3 місяці (якщо ситуація стабільна)	При вираженій анемії (Hb \leq 70 г/л) та /або лейкопенії (загальна кількість лейкоцитів \leq 1,5-2 x 10 ⁹ /л) заміна AZT на d4T. Для корекції анемії застосовувати еритропоетин; лейкопенії - гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
	Розлади ШКТ: <ul style="list-style-type: none"> • нудота • блювота • діарея 	Розлади ШКТ легкого ступеня розвиваються доволі часто, але майже завжди після першого місяця прийому препарату стан пацієнта покращується	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту
	Розлади ЦНС: <ul style="list-style-type: none"> • головні болі • міалгії • втомлюваність • безсоння 	90% пацієнтів здатні переносити ці побічні ефекти	Якщо пацієнт не може їх переносити, замініть AZT на d4T
	Потемніння нігтьових пластинок	Немає уражень шкіри	Рекомендувати спробу не надавати цьому значення
	ЗТС	Добре переноситься	
d4T	Периферична нейропатія	Ризик підвищується у поєднанні з ddI, поєднання не рекомендується при вагітності	У випадку вираженості див. «Важкі побічні ефекти»

ddI	Панкреатит	Ризик підвищується у поєднанні з ddI, поєднання не рекомендується при вагітності	У випадку вираженості див. «Важкі побічні ефекти»
	Периферична нейропатія	Ризик підвищується у поєднанні з d4T, поєднання не рекомендується при вагітності	У випадку вираженості див. «Важкі побічні ефекти»
EFV	Розлади ЦНС: <ul style="list-style-type: none"> • головкружіння • безсоння • патологічні і сновидіння • зміни особистості 	Ці побічні ефекти зустрічаються у 40-50% пацієнтів, але звичайно послаблюються і зникають на протязі 2-3- тижнів	Рекомендувати прийом препарату перед сном
NVP	Токсична дія на печінку	Зустрічається у 12,5% пацієнтів, які приймають NVP. При наявності у пацієнта вірусних гепатитів В і С ризик гепатотоксичності зростає	Приймати початкову дозу на протязі перших двох тижнів (1 таблетка на день), після чого збільшити дозу до терапевтичної. Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім 1 раз на 4 тижні на протязі 6 місяців після початку терапії, надалі кожні 3 місяці. Якщо АЛТ > норми в 6-8 разів, необхідно тимчасово припинити прийом всіх антиретровірусних препаратів, почекати, доки АЛТ не знизиться до прийнятної рівня, потім розпочати нову схему АРТ
	Висипка	Виникає в 15-30% випадків. Відміна потрібна в 7% випадків. Рідкісні випадки синдрому Стівенса-Джонсона	Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту. При появі макулозної, папулозної висипки або сухого лущення шкіри прийом NVP слід продовжувати, але не збільшувати дозу до зникнення висипки. При появі пухирців, виразок, мокнучих ділянок з лущенням або вогнищ ураження слизових слід припинити прийом NVP, замінити NVP на EFV або NFV
NFV	Діарея	Звичайно рідкі випорожнення 1-3 рази на день	Приймати достатньо рідини, не допускати зневоднення, антидіарейні препарати

Таблиця 6. Важкі побічні ефекти антиретровірусних препаратів, при розвитку яких виникає необхідність припинення прийому препарату: клінічні прояви, діагностика і тактика ведення пацієнтів

Побічний ефект	Препарат(и), які викликають такий побічний ефект	Клінічні прояви	Тактика ведення пацієнта
Гострий гепатит	NVP; рідше EFV; не рідше AZT; ddI, d4T (<1%) інгібітори протеази (ПТ), частіше всього RTV	Жовтуха, збільшення печінки, симптоми зі сторони ШКТ, втомованість, втрата апетиту; гепатит, спричинений прийомом NVP, може супроводжуватися симптомами алергчної реакції (висипка, загальні симптоми, сєзинофілія)	<ul style="list-style-type: none"> Регулярно визначайте рівень АЛТ, АСТ, білрубіну Необхідно припинити прийом всіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів NVP слід відмінити
Гострий панкреатит	DdI, d4T; рідше 3TC	Нудота, блювота, болі в животі	<ul style="list-style-type: none"> Регулярно визначайте рівень панкреатичних амілази і ліпази у сироватці крові Припинити прийом всіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів
Лактацидоз	Всі нуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (НІЗТ)	Перші клінічні прояви лактацидозу можуть бути найрізноманітнішими: у продромальному періоді можуть розвиватися загальна слабкість та втомованість, розлади ШКТ (нудота, блювота, діарея, болі в животі, гепатомегалія, втрата апетиту і немотивована втрата ваги), розлади дихання (прискорене дихання, задихка) або неврологічні симптоми (включаючи м'язову слабкість)	<ul style="list-style-type: none"> Припинити прийом всіх антиретровірусних препаратів, після повного припинення АРТ симптоми можуть зберігатися або посилюватися Патогенетична синдромальна терапія (бікарбонат натрію, інфузійна терапія, ШВЛ при вираженій дихальній недостатності, гемодіаліз Тіамін і рибофлавін Для поновлення АРТ підбирають схему, яка вельочає одини ПТ, один ННІЗТ та, можливо, АВС

Реакція гіперчутливості	Невіралін (NVP) та абакавір (АВС)	АВС. Гострий початок: спектр клінічних проявів вельочає підвищення температури, втомованість, міалгії, нудоту й блювоту, діарею, болі в животі, фарингіт, кашель, задихку, може з'явитися висипка, оскільки такі симптоми характерні для більшості поширених інфекційних захворювань, розвиток реакції гіперчутливості перш за все слід припустити у випадку, коли після початку прийому АВС гостро виникають порушення дихання, що супроводжуються розладом ШКТ NVP. Загальні симптоми: підвищення температури, міалгії, артралгії, гепатит, сєзинофілія, можлива висипка	<ul style="list-style-type: none"> Припинити прийом всіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів. На фоні прийому препарату реакція гіперчутливості посилюється і може спричинити смерть хворого Призначити підтримуючу терапію (антигістамінні препарати кортикостероїди) Не можна надалі поновлювати прийом АВС (або NVP), оскільки були зареєстровані випадки анафілактичних реакцій і смерті хворих Після зникнення симптомів поновлюють АРТ, замінивши АВС на інший НІЗТ, якщо реакція гіперчутливості пов'язана з АВС, а якщо вона пов'язана з NVP, то призначити схему, яка міститиме ПТ, або схему, яка базується на НІЗТ (з НІЗТ)
Виражена висипка/сипдром Стивенса-Джонсона	Ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (ННІЗТ): NVP, EFV	Висипка звичайно з'являється в перші 2-4 тижні лікування. Висипка звичайно еритематозна, макулопапульозна, елементів висипки зливаються, найбільш виражена на тулубі та руках, може супроводжуватися сверблячкою. Температура підвищується не у всіх пацієнтів. Синдром Стивенса-Джонсона, чи токсичний епідермальний некроліз, що представляє загрозу для життя хворого, розвивається в 0,5% хворих, які отримували NVP	<ul style="list-style-type: none"> Припинити прийом всіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів Припинити прийом NVP і ніколи його не відновлювати, якщо сип супроводжується загальними симптомами (підвищенням температури), чи спостерігаються важкі поразки шкіри (з поразкою слизових чи по типі кропивиний) чи синдром Стивенса-Джонсона (токсичний епідермальний некроліз) Після зникнення симптомів відновити АРТ, призначивши препарат іншого класу (наприклад, 2 НІЗТ і 1 ПТ чи 3 НІЗТ)
Важка периферична нейропатія	ddI, d4T; рідше 3TC	Можуть спостерігатися болі, поколювання, оніміння кистей і стіп, утрата чутливості в дистальних відділах, легка м'язова слабкість, утрата рефлексу	<ul style="list-style-type: none"> Припинити прийом НІЗТ, який ймовірно викликав нейропатію і призначити інший препарат класу НІЗТ, що не має нейротоксичної дії (наприклад, AZT, АВС). Симптоми звичайно зникають протягом 2-3 тижнів після скасування препарату

Таблиця 7. **Контроль несприятливих реакцій**

Несприятливі реакції		
Токсичність	Рутинні аналізи	Коментар
Молочно-кислий ацидоз	Відсутні	<ul style="list-style-type: none"> Лактат сироватки тільки при наявності симптомів. Для гарантії якості варто брати аналіз з дотриманням строгих методик
Гіперліпідемія	Натще загальний, альфа-ліпопротеїни низкої і високої щільності, холестерин, тригліцериди при першому звертанні + кожні 3-6 місяців	<ul style="list-style-type: none"> Викликається інгібіторами протеази, особливо рітонавіром (дозозалежна) Розглянути можливість переходу до схеми без ІП
Несприйнятливість до інсуліну	Цукор крові при першому звертанні + кожні 3-6 місяців	<ul style="list-style-type: none"> Пов'язано з інгібіторами протеази Аналіз на переносимість глюкози при першому звертанні не показаний Лікувати гіперглікемію, бажано інсулінсенсibiliзуючими препаратами, чи перейти до схеми, що не містить ІП
Нагромадження жиру і ліпоатрофія	Немає скринінгових тестів	<ul style="list-style-type: none"> Найкращий контроль: вимір обхватів талії чи талії/стегон і грудей Можлива зміна препаратів (перехід від схеми, що містить ІП, до не утримуючої ІП у випадках нагромадження жирової маси і зміни схеми НІЗТ при ліпоатрофії), див. Додаток 16
Гепатит	<ul style="list-style-type: none"> Регулярний моніторинг трансаміаз (усі схеми) NVP: більш ретельно відслідковувати гепатотоксичність (див. табл 5.) 	<ul style="list-style-type: none"> NVP: при першому звертанні, через 2 тижні, потім 1 раз у 4 тижні протягом 3 місяців після початку терапії, потім 1 раз у 3 місяці

Моніторинг дотримання режиму лікування

- **Варто установити готовність пацієнта (і/чи підготувати його)** до початку лікування.
- **Необхідно вирішити загальні проблеми:** знання і розуміння процесів, що відбуваються і зв'язаних з цим пи-

тань, уміння справлятися з несприятливими реакціями на ліки, проблемами харчування, прийому великої кількості ліків з визначеною частотою.

- **Лікар повинний строго розраховувати кількість кожного препарату на 4 тижні.**
- **У початковий період АРТ препарати доцільно видавати на 4 тижні.**
- **Якщо пацієнт строго дотримується режиму лікування протягом 6 місяців, препарати АРТ можна видати на 12 тижнів.**
- **Необхідно рекомендувати пацієнту приносити із собою препарати і їхні упакування на кожен візит до лікаря.**
- **Необхідно оцінювати якість виконання призначень при кожному візиті пацієнта** (підрахунок таблеток). Якість виконання призначень можна оцінити за формулою: $(A - B) : A \times 100\%$, де

A – кількість таблеток, який необхідно було прийняти за 4 тижні;

B – кількість прийнятих таблеток за 4 тижні.

Оцінка: дотримання режиму на 95% і більше вважається гарним.

Дотримання режиму на 80% і менше вважається поганим, тому що швидко приводить до розвитку лікарської резистентності.

- **Використовувати підтримку інших:** формувати комплексні команди (медичні сестри, інші пацієнти чи потенційні пацієнти і т.д.), співробітничати з НПО.
- **Рекомендувати пацієнту використовувати допоміжні засоби і пристрої:** спеціальні контейнери для таблеток і капсул, картинки, календарі, пейджери, сигналізатори.

Вибір схеми лікування другого ряду

Показання до застосування схем лікування другого ряду:

- Неефективність АРТ першого ряду, що визначається клінічними, імунологічними чи вірусологічними критеріями.
- Непереносимість або токсичності препаратів (препарату) АРТ першого ряду.
- Виникнення в пацієнта захворювань не пов'язаних з ВІЛ-інфекцією і АРТ (наприклад, вірусний гепатит В та ін.), що вимагає зміни АРТ.

Рішення про зміну АРТ приймає лікар, що лікує хворого на підставі:

- Аналізу результатів клініко-лабораторного обстеження;
- Результатів визначення кількості CD₄⁺ у динаміці;
- Результатів ВН^{*} (якщо проводиться);

Принципи заміни препаратів АРТ при непереносимості:

Припустимо замінити препарат схеми лікування першого ряду, що пацієнт не переносить, на інший препарат того ж класу (ІІ-ІІ, НІЗТ-НІЗТ, ННІЗТ-ННІЗТ), але який не має подібних побічних ефектів.

Не слід скасовувати один препарат і залишати пацієнта на бі- чи монотерапії.

У випадку виникнення реакції гіперчутливості чи синдрому Стівенса-Джонсона, препарат, що викликав цю реакцію, необхідно скасувати і **повторно ніколи не призначати**.

У випадку зміни схеми терапії через токсичність, обумовлену класом препарату, варто дотримувати рекомендацій, зазначених у **Додатку 16**.

Принципи заміни препаратів АРТ при неефективності:

- Якщо зміна АРТ обумовлена неефективністю терапії, доцільно замінити всі препарати схеми (особливо в умовах неможливості визначення, до якого препарату схеми розвинулася резистентність).
- При неефективності схеми лікування, яка базується на ННІЗТ рекомендовано ІІ у сполученні з новими препаратами класу НІЗТ.

Схема лікування першого ряду	Схема лікування другого ряду
AZT/3TC/EFV чи AZT/3TC/NVP	ddI/d4T/NFV чи ddI/d4T/LPV/rtv

- При неефективності схеми лікування, що базується на ІІ (NFV) рекомендовано ННІЗТ у сполученні з новими препаратами класу НІЗТ

Схема лікування першого ряду	Схема лікування другого ряду
AZT/3TC/NFV	ddI/d4T/EFV чи ddI/d4T/NVP

З приводу пацієнтів, у яких схеми лікування другого ряду виявилися неефективними, варто звертатися в Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом, щоб розглянути можливість індивідуалізованого підходу до лікування пацієнта. Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом буде мати можливість проводити лікування комбінованими препаратами (LPV/rtv, SQV/rtv, IDV/rtv), абакавіром, а також проводити контроль імунологічної і вірусологічної ефективності лікування, визначення лікарської стійкості (резистентності).

*Показники CD₄⁺ і ВН, що є підставою для зміни терапії повинні бути визначені двічі з інтервалом у 2 тижні.

Переривання АРТ

Клінічні критерії переривання АРТ:

Розвиток важких побічних ефектів АРТ, таких як реакція гіперчутливості, важка форма висипки, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний гепатит, гострий панкреатит, лактатацидоз, важкий ступінь периферичної нейропатії.

Якщо існує необхідність перервати застосування тієї чи іншої схеми АРТ, пацієнт повинен бути проінформований про теоретичні переваги припинення прийому всіх антиретровірусних компонентів схеми одночасно у порівнянні з ситуацією, коли продовжується лікування одним чи двома препаратами; ця рекомендація зменшує імовірність появи резистентних форм вірусу.

Система спостереження за хворими на ВІЛ-інфекцію

Медична допомога хворим на ВІЛ-інфекцію регламентована наказом №120 МОЗ України від 25.05.2000 року «Про удосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД».

Диспансерне спостереження за ВІЛ-інфікованими

- Метою диспансерного спостереження за ВІЛ-інфікованими пацієнтами є надання своєчасної медичної допомоги, у тому числі психологічної підтримки.
- Метою планового обстеження ВІЛ-інфікованого в період диспансерного спостереження є своєчасне виявлення загрози прогресування хвороби і призначення відповідного лікування.
- Диспансерне спостереження здійснюється лікарями

Центрів профілактики і боротьби зі СНІДом або КІЗів, інфекційних стаціонарів.

- Доцільно медичне обслуговування ВІЛ-інфікованих організувати таким чином, щоб вони одержували первинну медичну допомогу в одній установі.
 - Повинне дотримуватися право пацієнта спостерігатися в медичній установі за власним вибором.
 - Пацієнту можуть знадобитися допомога психосоціальних служб, лікування супутніх захворювань, розладів, викликаних прийомом препаратів.
 - Відповідно до діючого законодавства, обстеження пацієнта в рамках диспансерного спостереження повинні проводитися з його добровільної згоди.
 - Рекомендується активне запрошення ВІЛ-інфікованих осіб на періодичні обстеження, але при цьому не повинно порушуватися їхнє право на відмову від обстеження і лікування.
 - Планові обстеження проводять 1 раз у 6 місяців, а хворих на пізніших стадіях ВІЛ-інфекції (стадії III і IV відповідно до класифікації ВООЗ) 1 раз у 3 місяці, а також у зв'язку з клінічною ситуацією.
 - Якщо відомо, що рівень CD_4^+ – лімфоцитів менше 350 клітин/ mm^3 , планові обстеження проводяться 1 раз у 3 місяці.
 - Повторні обстеження проводяться за тією ж схемою, що і при первинному обстеженні (за винятком обстеження на антитіла до ВІЛ).
 - Консультації вузьких фахівців проводяться при наявності показань. Рентгенографію органів грудної клітини рекомендується проводити в плановому порядку, не частіше 1 разу на 6 місяців, не рідше 1 разу на рік.
 - Додаткові обстеження, крім вищевказаних, проводяться за клінічними показниками, тобто з появою клінічних ознак прогресування захворювання.
 - Після початку АРТ при диспансерному спостереженні проводиться контроль ефективності терапії і токсичних ефектів антиретровірусних препаратів.
- Після початку ВААРТ пацієнтів необхідно оглядати згідно з графіком (**Додаток 17**).

Визначення стійкості щодо ліків

Визначення стійкості ВІЛ до антиретровірусних препаратів є раціональним додатковим інструментом при виборі схеми антиретровірусної терапії. У поєднанні з детальною історією попередньої лікарської терапії та із зусиллями, спрямованими на максимальне дотримання призначеного режиму лікування, аналізи на стійкість щодо ліків можуть сприяти підвищенню переваг антиретровірусної терапії. Численні дослідження, проведені на хворих з історією застосування лікарських препаратів, продемонстрували сильну кореляцію між наявністю стійкості до ліків (визначеної за допомогою генотипного і фенотипного аналізу на резистентність) і вірусологічною неефективністю антиретровірусної терапії. Генотипні аналізи дозволяють визначити мутації стійкості до ліків, присутні в генах вірусу (а саме, у гені зворотної транскриптази і протеази). Деякі генотипні аналізи включають визначення послідовності всього гену зворотної транскриптази і протеази, інші аналізи використовують зонди для виявлення окремих мутацій, що призводять до формування стійкості до ліків. Генотипні аналізи можуть виконуватися відносно швидко, так що результати можуть бути отримані в межах 1-2 тижнів після одержання проби крові від хворого. Інтерпретація отриманих результатів вимагає оцінки набору мутацій, що селектуються різними антиретровірусними препаратами, а також можливості перехресної резистентності до інших лікарських препаратів, що викликається деякими з таких мутацій. Для кращої інтерпретації результатів генотипного тестування рекомендується проконсультуватися з лікарем-лабораторним фахівцем з стійкості ВІЛ до лікарських засобів.

Фенотипні аналізи базуються на визначенні здатності вірусів до реплікації в присутності різних концентрацій антиретровірусних препаратів. У даний час налагоджено комерційний випуск наборів для автоматизованого фенотипного аналізу рекомбінантів, що дозволяють одержувати результати в межах 2-3 тижнів; однак, як правило, фенотипні аналізи є дорожчими в порівнянні з генотипними аналізами. При рекомбінантному фенотипному аналізі в структуру лаборатор-

ного клону ВІЛ шляхом клонування чи рекомбінації *in vitro* уставляють фрагменти генів зворотної транскриптази і протеази, отриманих з ВІЛ РНК, виділеної з плазми крові хворого. Розмноження рекомбінантного вірусу при різних концентраціях препарату визначається шляхом експресії гену-репортера і порівнюється з розмноженням еталонного штаму ВІЛ. Розраховується концентрація препаратів, що пригнічують розмноження вірусу на 50 і 90% (тобто, IC50 і IC90), і відношення IC 50 для досліджуваного вірусу й еталонного вірусу розраховується як коефіцієнт збільшення IC50 чи як коефіцієнт стійкості. Інтерпретація даних за фенотипним аналізом стійкості ускладнюється недостатністю даних щодо специфічного рівня стійкості (коефіцієнт збільшення IC50), зв'язаного з неефективністю різних препаратів; у цьому випадку для інтерпретації результатів аналізу також може виявитися корисною консультація з фахівцем.

До інших недоліків генотипного і фенотипного аналізу на стійкість відноситься відсутність єдиної гарантії якості для всіх наборів для аналізів, що існують в даний час, відносно висока вартість і нечутливість для невеликих популяцій вірусу; якщо в зразках присутні віруси, стійкі до лікарських препаратів, але їхній зміст складає менш 10-20% популяції вірусу в кровотоці, вони, імовірно, не будуть виявлені за допомогою існуючих у даний час аналітичних методів. Це обмеження є особливо важливим, коли проводиться інтерпретація даних по чутливості до лікарських препаратів, які хворий приймав у минулому, але які не входять у схему лікування, застосовувану на момент проведення аналізу. При розвитку лікарської стійкості до препарату, що у подальшому був відмінений, стійкий до такого препарату вірус може складати незначний, мінорний компонент, оскільки він утратив переваги у відношенні росту. Відповідно, аналізи на стійкість повинні проводитися, коли хворий застосовує свою схему антиретровірусної терапії, а дані, що свідчать про відсутність стійкості, повинні інтерпретуватися з обережністю, з огляду на схеми лікування, що застосовувалися раніше.

Використання аналізу на резистентність у клінічній практиці

- Аналізи на резистентність можуть бути корисними в контексті вірусологічно неефективної антиретровірусної терапії.

- Як правило, не рекомендується проводити аналіз на резистентність перед початком антиретровірусної терапії при хронічній інфекції. Хоча описано факт передачі штамів ВІЛ, що володіють лікарською резистентністю. Рекомендації щодо використання аналізу на резистентність у клінічній практиці див. у **Додатку 18**.

Лікарські взаємодії

При проведенні ВААРТ необхідно враховувати взаємодії лікарських препаратів з іншими препаратами. Пацієнт повинен радитися з лікарем, що проводить ВААРТ, щодо будь-якого лікарського засобу, рекомендованого йому іншими лікарями, на предмет сумісності з препаратами АРТ.

Ліки, що не слід застосовувати з ІП чи ННІЗТ наведені в **Додатку 19**.

Лікарські взаємодії, що вимагають модифікації доз або обережності наведені в **Додатку 20**.

Препарати, застосовувані при ВІЛ-інфекції, які мають токсичні ефекти, що перекриваються, наведені в **Додатку 21**.

Постконтактна профілактика

Основні положення

Постконтактна профілактика (ПКП) являє собою коротко-строговий курс антиретровірусних препаратів для зниження імовірності розвитку ВІЛ-інфекції після контакту з біологічними рідинами, сполученого з ризиком інфікування ВІЛ (що відбулося на робочому місці, при статевих зносинах або при уколi голкою). Для медичних працівників ПКП повинна бути включена в комплексний універсальний перелік заходів щодо попередження інфікування медичних працівників на робочому місці.

Ризик небезпечного контакту з ВІЛ при уколi голкою та в інших ситуаціях існує в багатьох медичних установах, що погано забезпечуються захисними засобами, особливо якщо поширеність ВІЛ-інфекції серед пацієнтів, що відвідують ці установи, висока. Можливість одержання ПКП може знизити частоту випадків розвитку ВІЛ-інфекції в медичних працівників, що заразилися на робочому місці. Припускають, що наявність можливості одержати ПКП зменшить небажання медичних працівників обслуговувати ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а для медичних працівників, що побоюються ризику інфікування ВІЛ на робочому місці і подумують про звільнення за власним бажанням, послужить аргументом проти звільнення.

ПКП необхідно також проводити особам, що укололися (чи були уколоті) голкою не на робочому місці (наприклад, жертвам насильства). Вона також проводиться споживачам внутрішньовенних наркотиків при випадковому контакті з ВІЛ. ПКП необхідно також проводити жертвам сексуального насильства, якщо мав місце статевий контакт.

Універсальні запобіжні заходи

У медичних установах ПКП повинна бути однією зі складових цілісного підходу до профілактики інфікування на робочому місці збудниками, що передаються з кров'ю. Необхідно, щоб цей підхід ґрунтувався на застосуванні універсальних запобіжних заходів. Універсальні запобіжні заходи – це міри

інфекційного контролю, що рекомендуються, що знижують ризик передачі інфекційних збудників між пацієнтами і медичними працівниками через контакт із кров'ю й іншими біологічними рідинами. Беручи до уваги неможливість виявлення всіх людей, інфікованих збудниками, що передаються з кров'ю, в основу опублікованого посібника із захисту медичних працівників від ВІЛ і вірусів гепатиту було покладено наступний принцип: із усіма пацієнтами необхідно поводитися так, начебто вони заражені інфекціями, що передаються з кров'ю.

Виконання універсальних запобіжних заходів має на увазі, що варто відноситися до будь-якого контакту з кров'ю й іншими біологічними рідинами як до небезпечного і уживати відповідних заходів захисту, а не покладатися на власну проникливість щодо віднесення того чи іншого пацієнта до групи «високого ризику».

Ризику зараження на робочому місці піддаються медичні працівники (наприклад, медичний персонал державних і недержавних медичних установ, у тому числі лабораторій, співробітники бригад швидкої допомоги, студенти медичних навчальних закладів) і співробітники служб суспільної безпеки (міліціонери, співробітники виправних установ, члени рятувальних бригад, добровольці і т. д.), яким за родом своєї діяльності доводиться контактувати з людьми чи кров'ю й іншими біологічними рідинами. Імовірність контакту з кров'ю й іншими біологічними рідинами на робочому місці існує й у людей інших професій, тому принципи дотримання універсальних запобіжних заходів і постконтактної профілактики повинні бути впроваджені також у роботу установ немедичного профілю.

До контактів, пов'язаних з ризиком інфікування ВІЛ на робочому місці (чи небезпечним контактом), відносяться ушкодження шкіри інструментом, що міг бути інфікований (наприклад, укол голкою чи поріз гострим інструментом); зіткнення слизових оболонок або ушкоджених шкірних покривів із тканинами, кров'ю й іншими біологічними рідинами; тривале (кілька хвилин і більше) або обширне за площею зіткнення неушкодженої шкіри з тканинами, кров'ю й іншими біологічними рідинами.

Кров та інші біологічні рідини, що представляють собою джерело інфекції.

Необхідно дотримуватися універсальних запобіжних заходів при контакті на робочому місці з кров'ю й іншими біологічними рідинами, у тому числі:

- спермою
- вагінальними виділеннями
- будь-якими рідинами з видимою домішкою крові
- культурами або середовищами, що містять ВІЛ,
- при контакті з якими були зареєстровані випадки інфікування ВІЛ, а також:
- синовіальної,
- цереброспинальної,
- плевральної,
- перитонеальної,
- перикардіальної,
- амніотичною рідинами, для яких ступінь їхньої небезпеки у відношенні передачі ВІЛ поки що не встановлено.

Універсальні запобіжні заходи не відносяться до:

- калових мас,
- виділень з носа.
- мокротиння,
- поту,
- сліз,
- сечі.
- блювотних мас.
- слини (за винятком стоматологічних маніпуляцій, під час яких до слини часто домішується кров).

Універсальних запобіжних заходів варто дотримуватися при контакті з будь-якими людськими тканинами чи органами, крім неушкодженої шкіри і патологоанатомічних зразків, фіксованих спеціальними розчинами; при роботі з тканинами й органами експериментальних тварин, заражених інфекційними збудниками, що передаються з кров'ю, а також з будь-якою біологічною рідиною, якщо важко визначити, що це за рідина.

Усі медичні установи і всі особи, що піддаються ризику інфікування на робочому місці, повинні дотримуватися цих правил.

Рекомендації

Намагайтеся не піддаватися небезпеки інфікування збудниками, що передаються з кров'ю, уникаючи:

- випадкових травм інфікованими голками або іншими гострими інструментами;

- контакту слизової ротової порожнини, очей чи носа, ушкоджених ділянок шкіри (порізи, подряпини, дерматит, вугрі) з інфікованою кров'ю й іншими біологічними рідинами;
- доторкнувшись до забрудненої інфікованим матеріалом поверхні, торкатися ділянки ушкодженої шкіри чи слизових оболонок очей, носа або рота.

Необхідно дотримуватися техніки безпеки при виконанні професійних обов'язків, у тому числі використовувати на робочому місці різні засоби захисту і захисних пристосувань:

- Використовувати пристосування, за допомогою яких можна ізолювати предмети, що представляють собою джерела інфекцій, що передаються з кров'ю, (наприклад, використовувати міцні, герметичні контейнери для гострих інструментів, що розміщуються поруч з місцем їхнього використання і часно замінюються, щоб не допустити їхнього переповнення), чи виключити зіткнення з ними під час маніпуляцій (наприклад, використовувати безпечні голки і безголкові системи для внутрішньовенних інфузій);
- Удосконалити правила техніки безпеки для медичних працівників (наприклад, заборонити надягати ковпачки на використані голки, згинати, чи ламати їх, робити ще що-небудь з використаними голками);
- Використовувати індивідуальні засоби захисту, у тому числі рукавички, непромокальні халати, засоби захисту обличчя й очей (захисні екрани, окуляри).

Технічні засоби захисту і дотримання техніки безпеки.

Технічні засоби захисту (наприклад, контейнери для утилізації гострих інструментів) ізолюють предмети, що представляють небезпеку як джерела інфекції, чи виключають зіткнення з інфікованими інструментами в процесі лікувально-діагностичних маніпуляцій. Вони відносяться до першої лінії захисту від інфікування на робочому місці. Дотримання правил техніки безпеки при виконанні професійних обов'язків також знижує ризик інфікування. Роботодавець повинен забезпечити своїх працівників засобами захисту й інформувати їх про правила техніки безпеки, але відповідальність за використання захисних засобів і дотримання правил техніки безпеки цілком лежить на самих працівниках.

Для того щоб запобігти зараженню збудниками, що передаються з кров'ю, медичний працівник повинен дотримуватися наступних запобіжних заходів:

- З кров'ю й іншим потенційно інфікованим матеріалом слід поводитися акуратно, уникаючи їх розбризкування;
- Після зняття рукавичок або інших засобів індивідуального захисту потрібно негайно (чи за першої ж нагоди) вимити руки;
- Після контакту з кров'ю або іншим потенційно інфікованим матеріалом необхідно негайно (чи за першої ж нагоди) вимити руки (та інші ділянки шкіри, на які потрапив інфікований матеріал) водою з милом, слизові оболонки слід промити водою;
- Мийте руки з милом проточною водою. Якщо проточної води немає, використовуйте антисептичний розчин для рук і чисті рушники або антисептичні серветки, після чого з першою ж нагодою вимийте руки звичайним чином;
- Якщо виникає абсолютна необхідність перемістити використану голку або надягти на неї ковпачок, використовуйте механічні пристосування для захисту чи рук зробіть це однією рукою (найбільш безпечним методом);
- Негайно (чи за першої ж нагоди) поміщайте забруднені інструменти багаторазового використання, що ріжуть і колють в міцні, вологонепроникні (дно і бічні стінки), марковані чи позначені визначеним кольором контейнери для подальшої обробки;
- Установіть контейнери для інструментів, що ріжуть і колють так, щоб ними було зручно користатися і вони не могли перекинутися.
- Регулярно замінюйте контейнери для інструментів, що ріжуть і колють, не допускаючи їхнього переповнення.
- Перед тим, як пересувати контейнер з використаними інструментами, що ріжуть і колють, необхідно його ретельно закрити. Якщо контейнер протікає, помістіть його усередину іншого контейнера.
- Поміщайте потенційно інфіковані зразки біологічних рідин у герметичні контейнери з відповідним маркуванням. Якщо контейнер зі зразками забруднений чи проколотий, помістіть його усередину іншого контейнера.
- Перед технічним обслуговуванням медичного устаткування або його упакуванням продезінфікуйте все устаткування, що було забруднене кров'ю або іншими потенційно інфікованими біологічними рідинами. Якщо устаткування продезінфікувати неможливо, додайте до нього листок з описом, які елементи устаткування забруднені.

- Поміщайте усі використані одноразові матеріали у волого-непроникні контейнери, що закриваються.
- Необхідно звести до мінімуму зіткнення із забрудненою білизною, поміщайте її в марковані мішки або контейнери. Вологу білизну варто перевозити в непромокальних мішках або контейнерах.

Крім того, не можна:

- Приймати їжу, курити, накладати макіяж, чи знімати (надягати) контактні лінзи на робочих місцях, де ймовірний контакт з інфікованою кров'ю або іншими біологічними рідинами.
- Зберігати їжу і напої в холодильниках або інших місцях, де зберігаються зразки крові й інших потенційно інфікованих біологічних рідин.
- Насмоктувати у піпетки кров та інші потенційно інфіковані біологічні рідини ротом.
- Піднімати руками осколки скла, що можуть бути забруднені біологічними рідинами.
- Надягати ковпачок на використані голки, згинати, чи ламати переміщати використані голки й інші використані колочі чи різальні інструменти, якщо можна цього не робити, чи це не обумовлено необхідністю проведення медичної маніпуляції.
- Вручну відкривати, чи спорожняти, мити багаторазові контейнери для колючих і різальних інструментів.

Індивідуальні засоби захисту (ІЗЗ)

Якщо небезпека інфікування на робочому місці після впровадження загальних технічних засобів захисту і правил техніки безпеки зберігається, то роботодавець зобов'язаний також надати своїм працівникам індивідуальні засоби захисту. Ці засоби захисту повинні зберігатися в легко доступному місці і повинні надаватися безкоштовно.

Рукавички (включаючи рукавички з особливих матеріалів, якщо в медичного працівника алергія на матеріал, з якого зроблено звичайні медичні рукавички).

Дуже важливо, щоб медичний працівник завжди надягав рукавички перед контактом із кров'ю й іншими потенційно небезпечними біологічними рідинами або забрудненими ними поверхнями. Не можна використовувати повторно одноразові рукавички або ушкоджені багаторазові рукавички. Не застосовуйте зволожувачі на вазеліновій основі, оскільки вони ушкоджують латекс, з якого зроблено рукавички.

Халати, захисний одяг для персоналу лабораторії.

В умовах безпеки й інфікування на робочому місці необхідно надягати медичний одяг поверх повсякденного. Надягайте хірургічні ковпаки чи шапочки, бахіли поверх взуття або спеціальні черевики, тільки якщо можливе потрапляння великої кількості крові й інших потенційно небезпечних біологічних рідин на голову або ноги.

Захисні екрани для обличчя, маски, захисні окуляри для очей.

Надягайте захисні екрани, що прикривають обличчя до підборіддя, чи маски в сполученні з захисними окулярами для очей з бічними щитками у всіх випадках, коли існує небезпека появи бризок крові й інших потенційно небезпечних біологічних рідин під час маніпуляцій. Носіння звичайних окулярів не забезпечує достатнього рівня захисту від інфекційних збудників, що передаються з кров'ю.

При правильному їх використанні засоби індивідуального захисту охороняють робочий і звичайний одяг, нижню білизну, шкірні покриви, очі, рот і інші слизові оболонки від забруднення чи контакту з кров'ю й іншими потенційно небезпечними біологічними рідинами.

Якщо захисний одяг просякнув кров'ю або іншими потенційно небезпечними біологічними рідинами, його варто зняти якнайшвидше. Промийте ділянки шкіри, де відбувся контакт із кров'ю під захисним одягом, водою з милом. Перед тим, як залишити робоче місце, зніміть усі ІЗЗ і помістіть їх у виділену для цього тару. За очищення, прання, ремонт, заміну й утилізацію використаних індивідуальних засобів захисту несе відповідальність роботодавець.

Рекомендації для адміністративних працівників медичних установ.

Забезпечення дотримання універсальних запобіжних заходів.

Усвідомлення медичним персоналом необхідності дотримання універсальних запобіжних заходів.

Працівники медичних установ повинні бути поінформовані про професійний ризик інфікування і повинні усвідомлювати необхідність дотримання універсальних запобіжних

заходів при роботі з усіма пацієнтами, у будь-яких ситуаціях, незалежно від діагнозу. Весь персонал медичних установ (як медичний, так і немедичний) повинен регулярно проходити інструктаж з техніки безпеки на робочому місці. Крім того, усі медичні працівники повинні проходити інструктаж з техніки безпеки (у тому числі по універсальних запобіжних заходах, які запобігають інфікуванню) при прийнятті на роботу.

Знизити кількість інвазивних маніпуляцій.

Варто намагатися знизити пропозицію та попит на інвазивні маніпуляції.

По-перше, необхідно знизити кількість інвазивних маніпуляцій. Медичним працівникам варто навчитися уникати переливань крові (наприклад, для відновлення ОЦК переливати розчини електролітів), ін'єкцій (наприклад, призначаючи ці ж лікарські препарати перорально), накладення швів (наприклад, намагаючись уникати епізіотомій) та інших інвазивних маніпуляцій у випадках, коли для їхнього проведення немає абсолютних показань. Рекомендовані стандарти лікування захворювань повинні включати лікарські форми препаратів для прийому усередину в усіх можливих випадках.

По-друге, необхідно замовляти нове одноразове обладнання для виконання ін'єкцій та інфузій, а також збільшувати замовлення пероральних форм лікарських препаратів.

Забезпечити медичні установи необхідним устаткуванням.

Навіть в умовах обмежених ресурсів медичні установи повинні бути забезпечені необхідним устаткуванням і видатковими матеріалами у відповідності зі стандартами інфекційного контролю. Нормою для всіх медичних установ повинна стати наявність одноразових шприців і систем для інфузій у кількості й асортименті, що відповідає потребам конкретної установи в ін'єкціях та інфузіях, наявність дезінфектантів і контейнерів для колючих і ріжучих медичних інструментів. Особливу увагу варто приділити забезпеченню медичних установ засобами захисту і постачанню їх водою. (Якщо в медичній установі немає водопроводу, необхідно організувати постійне постачання його достатньою кількістю води.)

Прийняти інструкції і стандарти, прийнятні для умов конкретної медичної установи

Необхідно відмовитися від використання багаторазових шприців і систем для інфузій, оскільки дослідження показали, що складно забезпечити контроль їхньої правильної стерилізації. Варто розробити плани утилізації відходів медич-

них установ на державному рівні. В інструкціях і стандартах, що діють у конкретній медичній установі, необхідно відбити правила використання устаткування, порядок проходження персоналом інструктажу і порядок здійснення перевірок. Регулярні перевірки в медичних установах сприяють дотриманню техніки безпеки персоналом і зниженню ризику інфікування на робочому місці. Після небезпечного контакту з ВІЛ-інфікованим матеріалом медичному працівнику необхідно забезпечити консультування, хіміопрфілактику, подальше спостереження й інші необхідні види допомоги.

Постконтактна профілактика

Постконтактна профілактика

У всіх медичних працівників, що працюють у медичних установах, де є ризик інфікування ВІЛ на робочому місці, повинна бути можливість одержати ПКП.

Для цього необхідно створити запас комплектів антиретровірусних препаратів для хіміопрфілактики і надати медичним працівникам можливість негайної консультації кваліфікованого фахівця.

Регіональні Центри профілактики і боротьби з ВІЛ/СНІДом повинні надавати консультативну допомогу медичним установам з питань ПКП, а також проводити ПКП особам, що контактували з ВІЛ не на робочому місці (після ризикованих статевих зносин та інших випадків, пов'язаних з ризиком інфікування ВІЛ).

Ризик інфікування на робочому місці

Після контакту рани з ВІЛ-інфікованою кров'ю імовірність інфікування ВІЛ у середньому становить приблизно 0,3% (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,2-0,5%). Ризик інфікування після потрапляння ВІЛ-інфікованої крові на неушкоджені слизові оболонки становить приблизно 0,09% (95% ДІ: 0,006-0,5%). Ризик інфікування після контакту неушкодженої шкіри з ВІЛ-інфікованою кров'ю або контакту з іншими біологічними рідинами, що містять вірус, не встановлений. Існують фактори, що підвищують ризик інфікування.

Регулярні перевірки в медичних установах сприяють дотриманню техніки безпеки персоналом і зниженню ризику

інфікування на робочому місці. Після небезпечного контакту з ВІЛ-інфікованим матеріалом медичному працівнику необхідно забезпечити консульгування, хіміопрфілактику, подальше спостереження й інші необхідні види допомоги. Постконтактна хіміопрфілактика може знизити ризик розвитку ВІЛ-інфекції.

Показання до проведення ПКП

Ушкодження шкіри гострим предметом (укол голкою, поріз гострим краєм голки або осколком скла), забрудненим кров'ю, рідиною з видимою домішкою крові або іншим потенційно інфікованим матеріалом або голкою з вени чи артерії хворого.

Укус медичного працівника з ушкодженням шкіри ВІЛ-інфікованим пацієнтом, у якого є кровотеча в роті.

Потрапляння бризок крові, рідини з видимою домішкою крові або іншого потенційно інфікованого матеріалу на слизові оболонки (рот, ніс, очі).

Потрапляння бризок крові, рідини з видимою домішкою крові або іншого потенційно інфікованого матеріалу на ушкоджену шкіру (наприклад, при наявності дерматиту, ділянок обвітренної шкіри, потертостей чи відкритої рани).

Заходи після контакту з ВІЛ на робочому місці

Відразу після контакту з кров'ю й іншими біологічними рідинами, сполученого з ризиком інфікування ВІЛ, необхідно промити забруднені ділянки шкіри (у тому числі ушкоджені) водою з милом, а забруднені слизові оболонки промити чистою водою.

Необхідно оцінити ризик інфікування ВІЛ, пов'язаний з контактом, що відбувся (врахувати вид біологічної рідини й інтенсивність контакту).

ПКП ВІЛ-інфекції повинна проводитися після контакту з біологічними рідинами ВІЛ-інфікованого пацієнта (чи пацієнта з високою імовірністю наявності ВІЛ-інфекції).

Необхідно обстежувати особу, з біологічними рідинами якої відбувся небезпечний контакт, на ВІЛ. Обстеження таких осіб проводиться тільки після одержання інформованої згоди; воно повинно включати консульгування і скерування на одержання допомоги. Необхідно дотримуватися конфіденційно-

сті. Варто використовувати стандартний експрес-тест на антитіла до ВІЛ і якнайшвидше з'ясувати результати обстеження.

Клінічне обстеження й обстеження на ВІЛ постраждалого медичного працівника слід проводити тільки після одержання інформованої згоди.

Консультант повинен провести бесіду про зниження ризику інфікування на робочому місці, проаналізувавши разом з постраждалим медичним працівником послідовність подій, що передували небезпечному контакту. Бесіду слід вести делікатно, в жодному разі не засуджуючи потерпілого.

Необхідно підготувати звіт про випадок небезпечного контакту з ВІЛ.

Постконтактна хіміопрфілактика антиретровірусними препаратами

У залежності від результатів обстеження на ВІЛ слід почати наступні дії:

- Якщо в пацієнта (можливого джерела інфекції) отримано негативний результат обстеження на ВІЛ, то медичний працівник не має потреби в подальшій постконтактній прфілактиці.
- Якщо в медичного працівника виявлено антитіла до ВІЛ, то в подальшій постконтактній прфілактиці він не має потреби, але його варто направити до фахівців для подальшого консульгування й одержання необхідної медичної допомоги з приводу ВІЛ-інфекції.
- Якщо в медичного працівника результат обстеження на ВІЛ негативний, а в можливого джерела інфекції – позитивний, то медичному працівнику варто призначити чотиритижневий курс антиретровірусної хіміопрфілактики, під час якого відстежувати появу можливих побічних ефектів препаратів; повторити обстеження на ВІЛ через 3 і 6 місяців після первинного обстеження. Якщо в медичного працівника за цей період відбудеться сероконверсія, то йому необхідно надати необхідну допомогу, у тому числі консульгування, скерування до фахівця з ВІЛ-інфекції і тривале лікування з приводу ВІЛ-інфекції. Якщо протягом напівроку після контакту сероконверсія не відбувається, повідомте медичному працівнику, що в нього немає ВІЛ-інфекції.
- Якщо визначити ВІЛ-статус пацієнта (можливого джерела інфекції) неможливо, то він вважається ВІЛ-інфікованим.

При цьому варто виконати всі рекомендації, викладені в попередньому пункті.

- Попередьте медпрацівника про необхідність використання презервативів протягом 6 місяців після контакту, пов'язаного з ризиком інфікування ВІЛ.
- З'ясуйте імунний статус медичного працівника у відношенні гепатиту В; якщо він не імунізований, проведіть пасивну й активну імунопрофілактику гепатиту В за показниками.

Профілактика після статевих зносин, пов'язаних з інфікуванням ВІЛ

Ризик зараження ВІЛ при статевому контакті оцінюється як 0,1-3% для пасивного партнера при анальних зносинах, 0,1—0,2% для жінки і 0,03—0,09% для чоловіка при вагінальному контакті. Результати недавно проведених досліджень показали, що ризик може бути навіть нижчим, особливо у випадках, коли у ВІЛ-інфікованого статевого партнера низьке вірусне навантаження.

Поки не отримано достатню кількість даних, які свідчать про необхідність проведення хіміопротекції після випадкового статевого контакту. Однак у ситуації, коли мало місце спокушання або зґвалтування, рекомендується, щоб жертва насильства пройшла постконтактну профілактику згідно з викладеними вище рекомендаціями для медичних працівників, які піддалися ризику інфікування на робочому місці. Дуже важливо спробувати установити ВІЛ-статус гвалтівника. Якщо це неможливо, то вважається, що гвалтівник був ВІЛ-інфікований, і жертві проводиться лікування відповідно до рекомендацій, викладених у наступному розділі.

У випадку зґвалтування дуже важливо, щоб по відношенню до жертви була здійснено необхідну підтримку і проведено консультигування, у тому числі з питань ЗПСШ, вагітності а також з юридичних питань.

Якщо в особи – передбачуваного джерела інфекції отримано негативний результат обстеження на ВІЛ, чи у випадку, якщо в медичного працівника (чи жертви насильства) були виявлені антитіла до ВІЛ, то хіміопротекцію антиретровірусними препаратами припиняють, а медичного працівника (чи жертву насильства) направляють до фахівців для подальшого консультигування й одержання необхідної медичної допомоги з приводу ВІЛ-інфекції. Якщо в медичного працівника (чи жертви насильства) результат обстеження на ВІЛ негатив-

ний, а в передбачуваного джерела інфекції – позитивний чи невідомий, то проводять повний чотиритижневий курс хіміопротекції антиретровірусними препаратами.

Профілактика після контакту з ВІЛ не на робочому місці (випадку, сполученого з високим ризиком інфікування ВІЛ).

У визначених ситуаціях може відбутися одиничний контакт, сполучений з високим ризиком інфікування ВІЛ. Наприклад, сюди відноситься ситуація випадкових чи навмисних уколів голками, забрудненими кров'ю. У таких ситуаціях також необхідно надати постраждалому постконтактну профілактику згідно з викладеними вище рекомендаціями для медичних працівників, які піддалися ризику інфікування на робочому місці.

Застосування ПКП у клінічній практиці

Рекомендації

ПКП антиретровірусними препаратами необхідно почати якомога раніше, найкраще в перші 2 години після контакту, але не пізніше, ніж через 72 години. Лікар, що призначає хіміопротекцію повинен забезпечити свого пацієнта комплектом антиретровірусних препаратів, розрахованим на повний курс хіміотерапії.

Найкраще призначати для постконтактної хіміопротекції одну зі схем ВААРТ. При виборі високоактивної комбінації антиретровірусних препаратів необхідно враховувати, які антиретровірусні препарати приймав пацієнт-джерело інфекції, а також можливу перехресну резистентність антиретровірусних препаратів. Вибір антиретровірусних препаратів також залежить від наявності того чи іншого препарату в конкретній медичній установі. Якщо є показання до ПКП, необхідно організувати консультацію фахівця з ВІЛ-інфекції чи фахівця з професійних хвороб, що має досвід проведення ПКП.

I. Показання до проведення постконтактної профілактики

А. Контакт із біологічними рідинами, сполучений з ризиком інфікування ВІЛ, на робочому місці

В. Контакт із біологічними рідинами, сполучений з ризиком інфікування ВІЛ, що відбувся не на робочому місці

1. Одиничний контакт із біологічними рідинами, сполучений з високим ризиком інфікування ВІЛ, у попередні 72 години

2. Статевий контакт із ВІЛ-інфікованим партнером або партнером з групи високого ризику

II. Тактика ведення: Хіміопрофілактика*

A. Починати в перші години після контакту (не пізніше, ніж через 72 години)

B. Комбінована терапія трьома препаратами протягом **4 тижнів**

1. Перші два препарати: AZT і ЗТС (або Комбівір)
 - a. Зидовудин (AZT) 300 мг 2 рази на день перорально і
 - b. Ламівудин (ЗТС) 150 мг 2 рази на день перорально
2. Третій препарат (на вибір)
 - a. Нелфінавір (Вірасепт) 750 мг 3 рази на день перорально, або
 - b. Нелфінавір (Вірасепт) 1250 мг 2 рази на день перорально, або
 - c. Лопінавір/Ритонавір (комбінований препарат Калетра) по 3 капсули 2 рази на день перорально, або
 - d. Іфавіренц[†] (Сустива) 600 мг 1 раз на день, або
 - e. Індинавір/Ритонавір (IDV/r) 800 мг/100 мг 2 рази на день перорально, або
 - f. Індинавір (IDV) 800 мг 3 рази на день перорально, або
 - g. Саквінавір-МЖК (Фортоваза, SQV-SGS) 1200 мг 3 рази на день перорально, або
 - h. Саквінавір-МЖК/Ритонавір 1000/100 мг 2 рази на день перорально, або
 - i. Невірапін[†] (Віраму́н) 200 мг 1 раз на день перорально протягом 2 тижнів, потім 200 мг 2 рази на день протягом 2 тижнів.

* Якщо відомо, що людина, з біологічною рідиною якої відбувся контакт, є ВІЛ-інфікованою, при виборі схеми для ПКП необхідно враховувати, які антиретровірусні препарати вона приймала раніше і приймає зараз, дані про її вірусне навантаження, генотипну й фенотипну резистентність (якщо є). Необхідно проконсультуватися з лікарем-фахівцем з ВІЛ-інфекції.

[†] Препарати класу ННІЗТ варто призначати тільки в наступних випадках:

1. медичний працівник не переносить Нелфінавір, Лопінавір/Ритонавір (комбінований препарат Калетра) та Індинавір;
2. якщо медичний працівник контактував з біологічними рідинами ВІЛ-інфікованого пацієнта з установленою резистентністю ВІЛ до визначених антиретровірусних препаратів, але зі збереженою чутливістю до ННІЗТ.

3. Альтернативні препарати:

a. замість AZT можна призначити, Ставудин (Зерит, d4T): 40 мг перорально 2 рази на день, якщо вага тіла перевизує 60 кг, чи 30 мг перорально 2 рази на день, якщо вага тіла не перевищує 60 кг

b. замість ЗТС можна призначити Диданозин (Відекс, dd): 400 мг перорально 1 раз на день, якщо вага тіла перевизує 60 кг, або 250 мг перорально 1 раз на день, якщо вага тіла не перевищує 60 кг.

C. Визначити вихідні лабораторні показники, для своєчасного виявлення побічних ефектів антиретровірусних препаратів

1. Тест на вагітність
2. Клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою і кількістю тромбоцитів
3. Показники функції печінки
 - a. Аспартат-амінотрансфераза
 - b. Аланін-амінотрансфераза
 - c. Лужна фосфатаза
 - d. Загальний білірубін

Недавно було опубліковано повідомлення про гепатогіксичну дію Невірапін у людей, що одержували ПКП, що привело до появи рекомендації призначити Невірапін тільки у випадках, коли НІЗТ чи ІП з тих чи інших причин застосовувати не можна. Настійно рекомендується проконсультуватися з фахівцем з ВІЛ-інфекції. Якщо медичний працівник вирішує приймати Невірапін після розгляду всіх ризиків і переваг, необхідно ретельно спостерігати за його станом, щоб вчасно виявити розвиток побічних ефектів. Зокрема, варто визначити активність ферментів печінки перед прийомом препаратів, через 2-4 тижні після початку прийому препаратів, а також з появою виражених загальних симптомів, у тому числі підвищення температури, висипки, втрати апетиту або болів у животі. Іфавіренц призначають тільки особам, нездатним до зачаття, оскільки при експериментах на тваринах було встановлено виражений тератогенний ефект цього препарату, також були зареєстровані одиничні випадки пороків розвитку плоду в людей. Токсична дія Іфавіренца на центральну нервову систему, що часто спостерігається в початковий період його прийому пацієнтами, може знизити їхню здатність до виконання своїх професійних обов'язків.

Тактика ведення медичних працівників після контакту, сполученого з ризиком інфікування ВІЛ, на робочому місці.

Рекомендації:

• Медичному працівнику після контакту, сполученого з ризиком інфікування ВІЛ, необхідно рекомендувати: (1) статеве утримання або використання презервативів, щоб запобігти можливому подальшому поширенню інфекції; (2) використовувати методи контрацепції; (3) не бути донором крові і її похідних, сперми або органів; (4) припинити годівлю грудьми на період хіміопрофілактики.

• Оскільки схеми хіміопрофілактики досить складні, і до того ж прийом антиретровірусних препаратів може супроводжуватися розвитком побічних ефектів, потерпілий медичний працівник повинен перебувати під наглядом фахівця з ВІЛ-інфекції, або фахівця з професійних хвороб, ознайомленого з поточними рекомендаціями з ПКП. В іншому випадку його лікуючий лікар повинен постійно консультуватися з такими фахівцями.

• Обстеження на ВІЛ (конфіденційне) повинно бути проведене відразу ж після контакту, сполученого з ризиком інфікування ВІЛ, і через 1, 3 і 6 місяців після контакту, навіть якщо постраждалий медичний працівник відмовився від ПКП. Якщо результат обстеження позитивний, то діагноз ВІЛ-інфекції необхідно підтвердити методом вестерн-блота. Підвищення температури в постраждалого медичного працівника в сполученні з появою інших симптомів гострого інфекційного захворювання (наприклад, висипка, лімфаденопатія, міалгія, біль в горлі) вказує на можливість сероконверсії (появи антитіл до ВІЛ) і служить показанням до негайного обстеження на ВІЛ. У цьому випадку медичного працівника необхідно скерувати на консультацію до фахівця з ВІЛ-інфекції для підбору оптимальної тактики діагностично-го обстеження і лікування.

• Протягом першого місяця після контакту, сполученого з ризиком інфікування ВІЛ, медичний працівник повинен щотижня відвідувати лікаря. Під час відвідувань оцінюється рівень дотримання режиму ПКП, розвиток побічних ефектів АРТ, зміни самопочуття й емоційного стану за період після попереднього обстеження. При виявленні яких-небудь психологічних проблем рекомендується направити медичного працівника на консультацію до психіатра чи психолога.

• Побічні ефекти, пов'язані з прийомом якого-небудь антиретровірусного препарату, що входить у схему ПКП, варто лікувати відповідно до існуючих рекомендацій (табл. 5, табл.6 даного Протоколу).

Таблиця 8. Основні побічні ефекти антиретровірусних препаратів, призначуваних для ПКП

Клас препаратів / препарат	Основні побічні ефекти
Нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (НІЗТ)	
Зидовудин (РетровірТМ; ZDV; AZT)	анемія, нейтропенія, нудота, головний біль, безсоння, міалгії, слабкість
Ламівудин (ЕпівірТМ; 3TC;)	Болі в животі, нудота, діарея, висипка, панкреатит
Ставудин (ЗеритТМ; d4T;)	Периферична нейропатія, головний біль, діарея, нудота, безсоння, анорексія, панкреатит, підвищення активності печінкових ферментів і білірубину, анемія, нейтропенія
Диданозин (ВідексТМ; ddI;)	Панкреатит, лактацидоз, нейропатія, діарея, біль у животі, нудота
Ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ)	
Невірапін (ВірамурТМ; NVP;)	Висипка (включаючи випадки розвитку синдрому Стівенса-Джонсона), підвищення температури, нудота, головний біль, підвищення активності печінкових ферментів і білірубину, токсична дія на печінку (може привести до летального результату)
Іфавіренс (СтокрінТМ; IFV;)	Висипка (включаючи випадки розвитку синдрому Стівенса-Джонсона), безсоння, сонливість, запаморочення, порушення концентрації уваги і патологічні сновидіння
Інгібітори протеази (ІП)	
Індінавір (КриксиванТМ; IDV;)	Нудота, болі в животі, нефролітіаз, підвищення рівня непрямого білірубину
Нелфінавір (Вірасепт;NFV ;)	діарея, нудота, біль у животі, слабкість, висипка
Лопінавір/Ритонавір (КалетраТМ LPV/rtv)	діарея, стомлюваність, головний біль, нудота, підвищений рівень холестерину і тригліцеридів
Саквінавір-МЖК (ФортовазаТМ; SQV)	Розлад ШКТ, головний біль, токсична дія на печінку, ліподистрофічний синдром

Звіт про контакт із потенційно інфікованим матеріалом на робочому місці (попередній варіант)

Прізвище, ім'я, по батькові:		Адреса (за місцем праці):		Адреса (домашня):	
Дата народження:	Стать:	Посада:	Стаж роботи:	Телефон:	
Дата/час контакту:	У якому приміщенні відбувся:		Дії під час контакту:		
Характер ушкоджень (наприклад, укол голкою, поріз, забризкування):					
Докладний опис маніпуляції, що виконувалася медичним працівником, із вказівкою того, коли і як відбувся контакт:					
Докладні відомості про контакт. Включаючи тип і кількість біологічної рідини або матеріалу, глибину ушкодження й інтенсивність контакту:					
Докладні відомості про пацієнта , з біологічними рідинами якого відбувся контакт: Матеріал містив: вірус гепатиту В; вірус гепатиту С; ВІЛ; Якщо пацієнт ВІЛ-інфікований: Стадія захворювання: Вірусне навантаження: Відомості про антиретровірусну терапію: Резистентність до антиретровірусної терапії: Проведено консульгування перед обстеженням:			Докладні відомості про медичного працівника , що піддався небезпечному контакту: Інфікований: вірус гепатиту В; вірус гепатиту С; ВІЛ; Супутні захворювання: Вакцинація проти гепатиту: Поствакцинальний імунітет: Проведено консульгування перед обстеженням:		
Результати досліджень: ВГВ ВГС ВІЛ Проведено консульгування після обстеження: Скерування:			Результати досліджень: ВГВ ВГС ВІЛ Проведено консульгування після обстеження: Скерування:		
			Запропонована постконтактна профілактика: Отримано інформовану згоду: Препарати:		

Розклад оглядів після контакту, сполученого з ризиком інфікування ВІЛ:	Клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою	Активність ферментів печінки	Підпис
1-ий тиждень			
2-ий тиждень			
3-ий тиждень			
4-ий тиждень			
Результати обстеження на антитіла до ВІЛ:			
1 місяць			
3 місяці			
6 місяців			
Підпис/Печатка			Дата:

Звіт про контакт із потенційно інфікованим матеріалом не на робочому місці (попередній варіант)

Прізвище, ім'я, по батькові:		Адреса (за місцем праці):		Адреса (домашня):	
Дата народження:	Стать:	Посада:	Стаж роботи:	Телефон:	
Дата/час контакту:	У якому приміщенні відбувся:		Дії під час контакту:		
Характер ушкоджень (наприклад, укол голкою, поріз, забризкування):					
Докладний опис маніпуляції, що виконувалася медичним працівником, із вказівкою того, коли і як відбувся контакт:					
Докладні відомості про контакт. Включаючи тип і кількість біологічної рідини чи матеріалу, глибину ушкодження й інтенсивність контакту:					

Докладні відомості про особу , з біологічними рідинами якої відбувся контакт: Матеріал містив: вірус гепатиту В: вірус гепатиту С: ВІЛ:		Докладні відомості про особу , яка піддалася небезпечному контакту: Інфікований: вірус гепатиту В: вірус гепатиту С: ВІЛ:	
Якщо пацієнт ВІЛ-інфікований: Стадія захворювання: Вірусне навантаження: Відомості про антиретровірусну терапію: Резистентність до антиретровірусної терапії: Проведено консультивання перед обстеженням:		Супутні захворювання: Вакцинація проти гепатиту: Поствакцинальний імунітет: Проведено консультивання перед обстеженням:	
Результати досліджень: ВГВ ВГС ВІЛ Проведено консультивання після обстеження: Скерування:		Результати досліджень: ВГВ ВГС ВІЛ Проведено консультивання після обстеження: Скерування:	
		Запропонована постконтактна профілактика: Отримано інформовану згоду: Препарати:	
Розклад оглядів після контакту, сполученого з ризиком інфікування ВІЛ:	Клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою	Активність ферментів печінки	Підпис
1-ий тиждень			
2-ий тиждень			
3-ий тиждень			
4-ий тиждень			
Результати обстеження на антитіла до ВІЛ: 1 місяць 3 місяці 6 місяців			
Підпис/Печатка		Дата:	

Звіт про контакт із потенційно інфікованим матеріалом не на робочому місці (попередній варіант)

Прізвище, ім'я, по батькові:		Адреса (робоча):		Адреса (домашня):	
Дата народження:	Стать:	Посада:	Стаж роботи:	Телефон:	
Дата/час контакту:	У якому приміщенні відбувся:		Дії під час контакту:		
Характер ушкоджень (наприклад, укол голкою, поріз, забризкування):					
Докладний опис маніпуляції, що виконувалася медичним працівником, із вказівкою того, коли і як відбувся контакт:					
Докладні відомості про контакт. Включаючи тип і кількість біологічної рідини чи матеріалу, глибину ушкодження й інтенсивність контакту:					
Докладні відомості про особу , з біологічними рідинами якої відбувся контакт: Матеріал містив: вірус гепатиту В: вірус гепатиту С: ВІЛ:			Докладні відомості про особу , що піддалася небезпечному контакту: Інфікований: вірус гепатиту В: вірус гепатиту С: ВІЛ:		
Якщо пацієнт ВІЛ-інфікований: Стадія захворювання: Вірусне навантаження: Зведення про антиретровірусну терапію: Резистентність до антиретровірусної терапії: Проведено консультивання перед обстеженням:			Супутні захворювання: Вакцинація проти гепатиту: Поствакцинальний імунітет: Проведено консультивання перед обстеженням:		
Результати досліджень: ВГВ ВГС ВІЛ Проведено консультивання після обстеження: Скерування:			Результати досліджень: ВГВ ВГС ВІЛ Проведено консультивання після обстеження: Скерування:		
			Запропонована постконтактна профілактика: Отримано інформовану згоду: Препарати:		

Розклад оглядів після контакту, сполученого з ризиком інфікування ВІЛ:	Клінічний аналіз крові з лейкоцитарною формулою	Активність ферментів печінки	Підпис
1-ий тиждень			
2-ий тиждень			
3-ий тиждень			
4-ий тиждень			
Результати обстеження на антитіла до ВІЛ:			
1 місяць			
3 місяці			
6 місяців			
Підпис/Печатка			Дата:

Література:

1. Матеріали Національного інституту алергії й інфекційних захворювань США [Original English text published by the National Institute of Allergies and Infectious Diseases. Internet address: www.niaid.nih.gov].

2. Джон Бартлетт, Джоел Галлант, Медицинское ведение ВИЧ-инфекции, Университет Джона Хопкинса, школа медицины, 2003, С.1. [John G. Bartlett, MD and Joel E. Gallant, MD, MPH, Medical management of HIV infection, Johns Hopkins University School of Medicine. 2003, p.1].

3. (Директива Міністерства охорони здоров'я і соціального забезпечення [DHNS] [Ann Intern Med 2002;137:381])

4. «Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов». Руководство по применению методов общественного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения. Июнь 2002 года. [Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings]. Guidelines for a public health approach. World Health Organization. June, 2002].

5. [«Scaling up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings». Guidelines for a public health approach. World Health Organization. June, 2002»].

6. [«Consultation for the development of protocols for HIV care for Ukraine and other Commonwealth Independent States countries, WHO HQ, May 5-8, 2003»].

7. [John G. Bartlett, M.D and Joel E. Gallant, M.D., M.P.H., Medical management of HIV infection, Johns Hopkins University School of Medicine. 2003, p.1].

8. Керівні принципи ВООЗ (<http://www.who.int/hiv/topics/arv/ISBN9241545674.pdf>)

9. «Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов». Руководство по применению методов общественного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения. Апрель 2002 года.

10. Пособие по разработке протоколов лечения и профилактики ВИЧ-инфекции для Украины и других стран СНГ, штаб-квартира ВОЗ, 5-8 мая 2003 года.

11. Методичні рекомендації щодо проведення антиретровірусної терапії у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД. (Затверджено наказом МОЗ України №173 від 15.04.2003 р.).

12. Про внесення змін до Методичних рекомендацій щодо проведення антиретровірусної терапії у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД (Наказ МОЗ України № 265 від 12.06. 2003 р.).

Додаток 1. Гострий ретровірусний синдром: ознаки і симптоми (очікувана частота) [Ann Intern Med 2002;137:381]

Висока температура – 96%	Міалгії – 54%	Гепатоспленомегалія – 14%
Аденопатія – 74%	Діарея – 32%	Утрата ваги – 13%
Фарингіт – 70%	Головний біль – 32%	Молочниця – 12%
Висипка* – 70%	Нудота і блювота – 27%	Неврологічні симптоми** – 12%

* Висипка – еритематозна плямисто-вузликоса висипка на обличчі і тулубі, іноді на кінцівках, включаючи долоні і підшви. У деяких буває виразка слизових, у тому числі рота, стравоходу чи геніталій.

** Асептичний менінгіт, менінгоенцефаліт, периферична нейропатія, лицевий параліч, синдром Гійена-Барре, брахіальний неврит, когнітивні порушення або психоз.

Додаток 2. Визначення випадку СНІДу для підлітків та дорослих, прийняте в системі охорони здоров'я США: CDC, 1993

Категорії CD ₄	Клінічні категорії		
	A	B	C*
	Безсимптомна, або ППЛ, або гостра ВІЛ-інфекція	Симптоматична** (ні А, ні С)	СНІД-індикаторний стан
> 500/мм ³ (≥ 29%)	A1	B1	C1
200-499/мм ³ (14%-28%)	A2	B2	C2
< 200/мм ³ (< 14%)	A3	B3	C3

* Усі пацієнти категорій А3, В3 і С3 вважаються хворими на СНІД на підставі наявності СНІД-індикаторного стану (див. **Додаток 3**) та/або рівня CD₄ < 200/мм³.

** Симптоматичні стани, не включені до категорії С: а) можуть бути викликані ВІЛ-інфекцією або вказувати на дефект клітинного імунітету; б) можуть мати протікання, ускладнене ВІЛ-інфекцією, як і їх лікування. Приклади станів категорії В включають, але не обмежуються наступними: бактеріальний ангіоматоз; кандидоз ротоглотки; персистуючий, частий або такий, що погано піддається лікуванню вульвовагінальний кандидоз; цервікальна дисплазія (помірна або важка); цервікальна карцинома in situ; загальносистемні симптоми, такі як висока температура (38,5°C) або діарея > 1міс.; волосиста лейкоплакія; оперізуючий лишай (не менше двох епізодів або більше одного дерматому); ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП); листеріоз; гінекологічні запалення (особливо ускладнені абсцесом труб та яєчників); периферична нейропатія.

Додаток 3. СНІД-індикаторні стани (дорослі) – 1997*

Кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів або легенів – 3,846 (16%)
Рак шийки матки, інвазивний† ‡ – 144 (0,6%)
Кокцидіоз, екстрапульмонарний† – 74 (0,3%)
Криптококоз, екстрапульмонарний – 1168 (5%)
Криптоспоридіоз з діареєю > 1міс. – 314 (13%)
ЦМВ будь-якого органу, у т.ч. очей (крім печінки, селезінки або лімфовузлів) – 1638 (7%)
Простий герпес з виразками слизових > 1міс. або бронхіт, пневмоніт, езофагіт – 1250 (5%)
Гістоплазмоз, екстрапульмонарний † – 208 (0,9%)
ВІЛ-асоційована деменція † : когнітивна недієздатність та/або інші дисфункції, які перешкоджають у професійній або повсякденній діяльності – 1196 (5%)
ВІЛ-асоційована дистрофія†: мимовільна втрата ваги > 10% від початкової плюс хронічна діарея (≥ 2 неоформлених випорожнень на день ≥ 30 днів) або хронічна слабкість та відзначаювана підвищена температура незрозумілого походження ≥ 30 днів – 4212 (18%)
Ізопороз з діареєю ≥ 1 міс.† - 22 (0,1%)
Саркома Капоші у пацієнтів віком молодших 60 років (або старших 60 років) † – 1500 (7%)
Лімфома: Беркітта – 162 (0,7%), імунобластна – 518 (2,3%), ЦНС – 170 (0,7%)
Mycobacterium avium, диссемінований – 1124 (5%)
Mycobacterium tuberculosis, легеневої – 1621 (7%), позалегеневої – 491 (2%)
Пневмоцистна пневмонія – 9145 (38%)
Пневмонія, рекуррентно-бактеріальна (≥ 2 епізодів за 12 міс.) † ‡ 1347 (5%)
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія – 213 (1%)
Септицемія <i>Salmonella</i> (нетифоїдна), рецидивуюча† – 68 (0,3%)
Токсоплазмоз внутрішніх органів – 1073 (4%)
Дистрофічний синдром, пов'язаний з ВІЛ (як визначено вище – ВІЛ-асоційована дистрофія) (18%)

* Показує частоту СНІД-індикаторних станів серед 23527 відзначених випадків у дорослих (на 1997 рік). Діагноз СНІДу було встановлено на підставі рівня CD₄ ще в 36643 осіб (61% від загальної кількості випадків – 60161). Числа скажуть на загальну кількість визначених та здогадуваних діагнозів. Числа в скобках вказують на процент від усіх пацієнтів, у яких встановлено СНІД-визначальний діагноз. В сумі вони не дають 100%, оскільки у багатьох пацієнтів існували подвійні діагнози.

† Вимагає позитивної ВІЛ-серології.

† ‡ Додано до переглянутого визначення, 1993.

Додаток 4. Кореляція ускладнень з рівнем CD₄
(див. Arch Intern Med 1995;155:1537)

Рівень клітин CD ₄ *	Інфекційні ускладнення	Неінфекційні ускладнення**
>500/мм ³	Гострий ретровірусний синдром Грибовий вагініт	Персистуюча генералізована лімфаденопатія (ПЛЛ) Синдром Гійєна - Барре Міопатія Асептичний менінгіт
200-500/мм ³	Пневмококова та інші бактеріальні пневмонії Туберкульоз легенів Оперізуючий лишай Кандидоз ротоглотки (молочниця, афтозний стоматит, кандидозний стоматит) Криптоспоридіоз, самокупіруваний Саркома Капоші Волосиста лейкоплакія	Цервікальна внутрієпітеліальна неоплазія Рак шийки матки В-клітинна лімфома Анемія Мононейрональний мультіплек Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура Лімфома Ходжкіна Лімфоцитарний інтерстиціальний пневмоніт
< 200/мм ³	Пневмоцистна пневмонія Диссемінований гістоплазмоз і кокцидіодомікоз Міліарний/екстрапульмонарний туберкульоз Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	Дистрофія Периферична нейропатія ВІЛ-асоційована деменція Кардіоміопатія Вакулярна мієлопатія Прогресуюча полірадікулопатія Неходжкінська лімфома
< 100/мм ³	Диссемінований герпес простий Токсоплазмоз Криптококоз Криптоспоридіоз, хронічний Мікроспоридіоз Грибовий езофагіт (кандидоз стравоходу)	Дистрофія Периферична нейропатія ВІЛ-асоційована деменція Кардіоміопатія Вакулярна мієлопатія Прогресуюча полірадікулопатія Неходжкінська лімфома
< 50/мм ³	Дисемінована цитомегаловірусна (ЦМВ) інфекція Диссемінований комплекс <i>Mycobacterium avium</i>	Лімфома центральної нервової системи (ЦНС)

* Більшість ускладнень зустрічаються тем частіше, чим нижчим є рівень клітин CD₄.
** Деякі стани, перелічені як «неінфекційні», пов'язані з інфекційними агентами. Наприклад, лімфома (вірус Епштейна-Барра [EBV]) і рак шийки матки (людський папіломавірус [HPV]).

Додаток 5. Вірогідність розвитку СНІД-визначальної ОІ у межах 3 років при відсутності антиретровірусної терапії на підставі початкового показника CD₄ та вірусного навантаження. Дані взято з MACS (багатоцентрового когортного дослідження СНІДу) (Ann Intern Med 1997; 126:946; доповнено та виправлено у червні 2002 А. Муносом)

Вірусне навантаження (ЗТ-ПЛР)*, копії/мл	% СНІД-визначальних станів			
	CD4 < 200 кл/мм ³	n	3 роки	6 років
7 000 – 20 000	7	14	29	64
20 000 – 55 000	20	50	75	90
> 55 000	70	84	98	100

Вірусне навантаження (ЗТ-ПЛР)*, копії/мл	CD4 201-350 кл/мм ³			
	n	3 роки	6 років	9 років
1 500 – 7 000	27	0	20	37
7 000 – 20 000	44	7	44	66
20 000 – 55 000	53	36	72	85
> 55 000	104	64	89	93

Вірусне навантаження (ЗТ-ПЛР)*, копії/мл	CD4 201-350 кл/мм ³			
	n	3 роки	6 років	9 років
< 1 500	119	2	6	13
1 500 – 7 000	227	2	16	30
7 000 – 20 000	342	7	30	54
20 000 – 55 000	323	15	51	74
> 55 000	262	40	72	85

* Рівні РНК ВІЛ у плазмі в копіях/мл з використанням ЗТ-ПЛР

Додаток 6. Кореляція між дотриманням режиму лікування та вірусологічною відповіддю на ВААРТ (Ann Intern Med 2000; 133:21)

Дотримання ВААРТ*	Вірусне навантаження < 400 копій/мл через 6 міс.
> 95%	78%
90-95%	45%
80-90%	33%
70-80%	29%
< 70%	18%

*Кількість призначених доз/кількість прийнятих доз

Додаток 7. Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, зареєстровані в Україні

Лікарський препарат	AZT, ZDV	ddI	d4T	ЗТС	ABC
Торгова назва оригінального препарату	<i>Ретровір</i>	<i>Відекс</i>	<i>Зерит</i>	<i>Енвітір</i>	<i>Зіаген</i>
У якому виді постається	<ul style="list-style-type: none"> 100 мг у капсулах і 300 мг у табл. 300 мг + ЗТС 150 мг як Комбівір у табл. 300 мг + ЗТС 150 мг + ABC 300 мг як Тризівір у табл. 10 мг/мл, розчин для перорального застосування в педіатрії 	<ul style="list-style-type: none"> 100 мг у буферованих табл. 	<ul style="list-style-type: none"> 15, 20, 30 і 40 мг у капсулах 1 мг/мл розчин для перорального прийому 	<ul style="list-style-type: none"> 150 мг у таблетках 150 мг із AZT 300 мг як Комбівір у табл. 150 мг із AZT 300 мг і ABC 300 мг як Тризівір у табл. 10 мг/мл розчин для перорального прийому 	<ul style="list-style-type: none"> ABC 300 мг + AZT 300 мг + ЗТС 150 мг як Тризівір у табл.
Дозування	<ul style="list-style-type: none"> 300 мг два рази на день, (чи з ЗТС як Комбівір 1 табл. 2 рази на день або з ЗТС + ABC як Тризівір 1 табл. 2 рази на день) 	<ul style="list-style-type: none"> >60 кг: 200 мг 2 рази на день. <60 кг: 125 мг 2 рази на день 	<ul style="list-style-type: none"> >60 кг: 40 мг 2 рази на день < 60 кг: 30 мг 2 рази на день 	<ul style="list-style-type: none"> 300 мг два рази на день, 300 мг раз на день або з AZT як Комбівір (1 табл. 2 рази на день) або з AZT + ABC як Тризівір (1 табл. 2 рази на день) 	<ul style="list-style-type: none"> 300 мг 2 рази на день або з AZT + ЗТС як Тризівір (1 табл. 2 рази на день)
Оральна біодоступність	<ul style="list-style-type: none"> 60% 	<ul style="list-style-type: none"> 30-40% 	<ul style="list-style-type: none"> 86% 	<ul style="list-style-type: none"> 86% 	<ul style="list-style-type: none"> 85%

Лікарський препарат	AZT, ZDV	ddI	d4T	3TC	ABC
Торгова назва оригінального препарату	<i>Ретровір</i>	<i>Відекс</i>	<i>Зерит</i>	<i>Епісір</i>	<i>Зіаген</i>
У якому виді постається	• Немає; переносимість може поліпшуватися при прийомі з їжею	• Рівень F на 5%? Приймати за 30 хвилин до їди або через 2 години після їди	• Немає	• Немає	• Немає • Алкоголь Е рівень ABC на 41%
Збереження	• При кімнатній температурі	• При кімнатній температурі	• При кімнатній температурі	• При кімнатній температурі	• При кімнатній температурі
Період напівжиття в сироватці	• 11,1 години	• 1,6 години	• 1,0 година	• 3-6 годин	• 1,5 години
Період напівжиття в клітці	• 3 години	• 25-40 годин	• 3,5 години	• 12 годин	• 3,3 години
Пенетрація в ЦНС (% від рівня в сироватці)	• 60%	• 20%	• 30-40%	• 10%	• 30%
Виведення	• Метаболізується до глюкорониду AZT (GAZT) • GAZT виводиться через нирки	• Ниркова екскреція 50%	• Ниркова екскреція 50%	• Виводиться через нирки незмінним	• Метаболізується • Ниркова екскреція метаболітів 82%

Лікарський препарат	AZT, ZDV	ddI	d4T	3TC	ABC
Торгова назва оригінального препарату	<i>Ретровір</i>	<i>Відекс</i>	<i>Зерит</i>	<i>Епісір</i>	<i>Зіаген</i>
Основна токсичність Класова токсичність**	• Супресія кісткового мозку: анемія і/чи нейтропенія** • Суб'єктивні скарги: непереносимість з боку ШКТ, головний біль, безсоння, астенія	• Панкреатит • Периферична нейропатія • непереносимість з боку ШКТ – нудота, діарея • Слід уникати сполучення з d4T при вагітності***	• Периферична нейропатія • Слід уникати сполучення з ddI при вагітності***	• Мінімальна токсичність	• Гіперчуливість (2-5% з лихоманкою, нудотою, блювотою, анорексією, кашлем, диспноем, нездужанням, корсноподібною виспикою • Повторне застосування може загрожувати життю
Лікарські взаємодії	• Рибавірин може інгібувати фосфориліацію AZT; по можливості уникати сполучення з ним • Антагонізм із d4T	• Метадон F рівні ddI на 41%; можливо необхідне збільшення дози ddI • Тенофовір збільшує AUC ddI на 44%. При сполученні з TNF застосовувати 250 мг раз на день	• Метадон F рівні d4T на 27%; модифікації дози не потрібно • Антагонізм із AZT	• Немає	• Немає

* Корекція дози AZT потрібна при важкій нирковій недостатності (добова доза 300-400 мг) та при енцефалопатії, пов'язаній з ВІЛ (при лікуванні неврологічних дисфункцій, пов'язаних з ВІЛ ефективність препарату в добовій дозі менше 1000 мг невідома).

** Молодно-кислий ацидоз, що супроводжується жировою дегенерацією печінки – вид токсичності, що зустрічається нечасто, але може загрожувати життю; може зустрічатися при прийомі будь-якого препарату класу НІЗТ, але особливо d4T, ddI, AZT.

*** При вираженій гранулоцитопенії чи анемії необхідно призначати гранулоцитарний, гранулоцито-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, еритропоестин.

**** Комбінація d4T + ddI слід уникати при вагітності через ризик молочно-кислого ацидозу і гепатотоксичності.

Додаток 8. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транс-криптази, зареєстровані в Україні

Лікарський препарат	NVP	EFV
Торгова назва оригінального препарату	<i>Вірамун</i>	<i>Стокфін</i>
У якому виді постачається	<ul style="list-style-type: none"> • Таблетки 200мг • Розчин для перорального прийому 50мг/5мл 	<ul style="list-style-type: none"> • Капсули 200мг
Дозування	<ul style="list-style-type: none"> • 200мг перорально раз на день x 14 днів, потім 200 мг перорально 2 рази на день 	<ul style="list-style-type: none"> • 600мг перорально раз на день перед сном
Оральна біодоступність	<ul style="list-style-type: none"> • 90% 	<ul style="list-style-type: none"> • 42%
Вплив їжі	<ul style="list-style-type: none"> • Немає 	<ul style="list-style-type: none"> • Приймати натще для мінімізації побічних ефектів • Абсорбція зростає на 50% при прийомі з жирною їжею; уникати прийому після жирної їжі
Зберігання	<ul style="list-style-type: none"> • При кімнатній температурі 	<ul style="list-style-type: none"> • При кімнатній температурі
Період напівжиття в сироватці	<ul style="list-style-type: none"> • 25-30 годин 	<ul style="list-style-type: none"> • 40-55 годин
Виведення	<ul style="list-style-type: none"> • Метаболізується цитохромом P450 (індуктор CYP3A4) • 80% виводиться із сечею (метаболіти глюкуронидази, 5% незмінним), 10% з калом 	<ul style="list-style-type: none"> • Метаболізується ферментами цитохрому P450 (змішаний інгібітор/індуктор CYP3A4) • Від 14% до 34% виводиться із сечею (<1% незмінним), від 16% до 61% з калом
Основна токсичність, Класова токсичність	<ul style="list-style-type: none"> • Висипка (15-30% випадків); скасування потрібно в 7% випадків • Рідко випадки синдрому Стівенса - Джонсона • Гепатит з некрозом печінки • Слід регулярно робити аналізи функції печінки 	<ul style="list-style-type: none"> • ЦНС: запаморочення, «незв'язність», сонливість, безсоння, анормальні сни, замішання, амнезія, агітація, галюцинації, погана концентрація - у 40-50%, зазвичай проходить протягом 2-3 тижнів (приймати ввечері) • Скасування EFV через його токсичність для ЦНС - у 2,6% випадків • Висипка (5-10%); скасування потрібно в 1-7% випадків • Рідко випадки синдрому Стівенса - Джонсона • Тератогенність (вдзначається в дослідженнях на мавпах); слід уникати при вагітності, жінки повинні користатися адекватними засобами контрацепції • Псевдопозитивні результати тесту на споживання каннабіноїдов - маріжуани • Гепатит

Додаток 9. Інгібітори протеази, зареєстровані в Україні

Лікарський препарат	IDV	RTV	SQV	NFV	LPV/rTV
Торгова назва оригінального препарату	<i>Криксиван</i>	<i>Норвір</i>	<i>Фортоваза</i>	<i>Вірасепт</i>	<i>Калетра</i>
У якому виді постачається	<ul style="list-style-type: none"> • 333; 400мг у капсулах 	<ul style="list-style-type: none"> • 100мг у м'яких капсулах • 80мг/мл розчин для перор. прийому 	<ul style="list-style-type: none"> • 200мг у капсулах (м'яко-гелевих) 	<ul style="list-style-type: none"> • 250мг у таблетках • 50мг/мл порошків для перорального прийому 	<ul style="list-style-type: none"> • 133мг LPV + 33мг RTV у капсулах • 80мг LPV + 20мг RTV/мл розчин для перорального прийому. • 400/100мг (3 чи капсули або 5мл) 2 рази на день
Дозування (Звичайна не повна доза); більшість ІП підсилюються RTV.	<ul style="list-style-type: none"> • 800мг кожні 8годин • Окремо буфер. доза ddi з інтервалом не менше 1 години 	<ul style="list-style-type: none"> • 600мг 2 рази на день* • Окремо буфер. доза ddi з інтервалом не менше 2 годин 	<ul style="list-style-type: none"> • 1200мг 3 рази в день 	<ul style="list-style-type: none"> • 1250мг 2 рази на день або 750мг 3 рази на день 	
Оральна біодоступність	<ul style="list-style-type: none"> • 65% (натще) 	<ul style="list-style-type: none"> • Не визначена 	<ul style="list-style-type: none"> • Не визначена (прибл. у 13 разів вище, ніж 4% у Інгвірази) 	<ul style="list-style-type: none"> • Від 20% до 80% 	<ul style="list-style-type: none"> • Не визначена

Лікарський препарат	IDV	RTV	SQV	NFV	LPV/rtv
Торгова назва оригінального препарату	<i>Кріксиван</i>	<i>Норвір</i>	<i>Фортоваза</i>	<i>Вірасепт</i>	<i>Калетра</i>
Вплив їжі	<ul style="list-style-type: none"> Рівень F на 77%? Приймати за 1 годину до їжі або через 2 години після їжі Можна приймати з невеликою кількістю нежирної їжі чи знежиреним молоком Їжа не впливає, якщо приймається одночасно з RTV 	<ul style="list-style-type: none"> Рівень E на 15%? По можливості приймати з їжею для поліпшення переносимості 	<ul style="list-style-type: none"> Рівень E у 6 разів? Приймати з великою кількістю їжі, якщо приймається без RTV 	<ul style="list-style-type: none"> Рівень E у 2-3 рази Приймати з їжею чи з легкою закускою 	<ul style="list-style-type: none"> Жир E AUC на 50-80% Приймати з їжею
Зберігання	<ul style="list-style-type: none"> При кімнатній температурі 	<ul style="list-style-type: none"> У холодильнику Можливо при кімнат. температурі до 30 діб 	<ul style="list-style-type: none"> У холодильнику Можливо при кімнатній температурі до 90 діб 	<ul style="list-style-type: none"> При кімнатній температурі 	<ul style="list-style-type: none"> У холодильнику Можливо при кімнатній температурі до 60 діб
Період напівжиття в сироватці	<ul style="list-style-type: none"> 1,5-2 години 	<ul style="list-style-type: none"> 3-5 годин 	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 години 	<ul style="list-style-type: none"> 3,5-5 годин 	<ul style="list-style-type: none"> 5-6 годин
Пенетрація в ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> Помірна 	<ul style="list-style-type: none"> Погана 	<ul style="list-style-type: none"> Погана 	<ul style="list-style-type: none"> Помірна 	<ul style="list-style-type: none"> Невідома
Виведення	<ul style="list-style-type: none"> Білярний метаболізм цитохромом P450, інгібітор СУР3A4 	<ul style="list-style-type: none"> Білярний метаболізм цитохромом P450, найбільш потужний інгібітор СУР3A4 	<ul style="list-style-type: none"> Білярний метаболізм цитохро-мом P450, інгібітор СУР3A4 	<ul style="list-style-type: none"> Білярний метаболізм цитохро-мом P450, інгібітор СУР3A4 	<ul style="list-style-type: none"> Білярний метаболізм цитохромом P450, інгібітор СУР3A4

Побічні ефекти	<ul style="list-style-type: none"> Непереносимість з боку ШКТ (10-15% випадків) Нефролітіаз або нефротоксичність (10-20% випадків), приймати >1,5л рідини на день Змішані: головний біль, неясність зору, тромбодиптопенія, гепатит, астения, запаморочення, висипка, присмак металу, ПП, алопеція, сухість шкі-паронихія Лабораторні: підвищений рівень вільного білрубіну Див. несприятливі реакції на препарати класу 	<ul style="list-style-type: none"> Непереносимість з боку ШКТ: нудота, блювота, діарея (20-40%) Онiмiння навколо рота i кiнцiвок (10%) Порушення смаку Лабораторні: підвищені рівні тригліцеридів (у 60% випадків), трансаміназ (10-15% випадків), креатиніну, фосфокінази і сечової кислоти Змішані: астения, гепатит, розчин для перорального прийому містить EtOH можлива реакція дисульфіраму Див. несприятливі реакції на препарати класу 	<ul style="list-style-type: none"> Непереносимість з боку ШКТ (20-30%) Змішані: головний біль, підвищений рівень трансаміназ, гіпоглікемія в діабетиків Див. несприятливі реакції на препарати класу 	<ul style="list-style-type: none"> Діарея (10-30%) Підвищений рівень трансаміназ; Див. несприятливі реакції на препарати класу 	<ul style="list-style-type: none"> Непереносимість з боку ЖКТ: нудота, блювота, діарея Астения Гепатит Розчин для перорального прийому містить 42% EtOH - можлива реакція дисульфіраму Див. несприятливі реакції на препарати класу
-----------------------	--	--	---	---	--

Додаток 10. Рекомендації ВООЗ по застосуванню АРТ для лікування дорослих і підлітків з підтвердженою ВІЛ-інфекцією для територій з обмеженими ресурсами (квітень 2002).

Якщо доступне тестування на кількість CD₄-клітин:

- Стадія IV відповідно до класифікації ВООЗ, незалежно від кількості CD₄⁺ лімфоцитів
- Стадія I, II чи III^a відповідно до класифікації ВООЗ, якщо кількість CD₄⁺ лімфоцитів <200 клітин/мм³^b

Якщо недоступне тестування на кількість CD₄-клітин:

- Стадія IV відповідно до класифікації ВООЗ, незалежно від загальної кількості лімфоцитів
- Стадія II чи III^a відповідно до класифікації ВООЗ, при загальній кількості лімфоцитів ≤ 1200 клітин/мм³^c

^a Антиретровірусне лікування також рекомендується проводити пацієнтам із прогресуючою III стадією ВІЛ-інфекції згідно класифікації ВООЗ, у тому числі страждаючим рецидивуючим чи персистуючим кандидозом порожнини рота і рецидивуючими інвазивними бактеріальними інфекціями, незалежно від кількості CD₄⁺ лімфоцитів або загальної кількості лімфоцитів.

^b Поки не встановлено точний рівень CD₄⁺ лімфоцитів, що перевищує 200 клітин/мм³, при якому слід починати антиретровірусну терапію, тому при рішенні питання про початок терапії треба враховувати наявність клінічних симптомів і швидкість зниження рівня CD₄⁺ лімфоцитів (якщо є можливість виміру цього показника). Кількість CD₄⁺ лімфоцитів, рівних 200 клітин/мм³, приблизно відповідає 15-процентному вмісту CD₄⁺ лімфоцитів.

^c Загальне число лімфоцитів у кількості ≤ 1200 клітин/мм³ може бути використане замість числа клітин CD₄⁺, у тих випадках, коли останнє дослідження недоступне й існують симптоми, пов'язані з ВІЛ (чи симптоми прогресування ВІЛ-інфекції). Визначення загального числа лімфоцитів має менше значення для безсимптомних пацієнтів. Таким чином, при відсутності тестування кількості клітин CD₄⁺ не слід починати лікування безсимптомних ВІЛ-інфікованих хворих (стадія I відповідно до класифікації ВООЗ), тому що в даний час не існує інших надійних альтернативних маркерів в умовах надзвичайно обмежених ресурсів.

Додаток 11. Схема первинного огляду ВІЛ-інфікованого пацієнта:

Обстеження на ВІЛ-інфекцію (завичай на АТ до ВІЛ)	+
Загальний стан	+
Скарги і симптоми на момент огляду	+
Супутні захворювання	+
Стан психіки і готовність до лікування	+
Анамнез дійсного захворювання (<i>коли було встановлено діагноз ВІЛ-інфекції; які клінічні прояви ВІЛ-інфекції є на момент огляду; яке лікування ВІЛ-інфекції одержує в даний час; госпіталізації з приводу ВІЛ-інфекції</i>)	+
Перенесені захворювання (<i>включаючи всі серйозні захворювання, наприклад, туберкульоз, і хірургічні втручання; госпіталізації; яке лікування одержує в даний час</i>)	
Фізикальний огляд	+
Гнекологічний огляд	При необхідності
Огляд невропатолога	При необхідності
Огляд окуліста	При необхідності
Огляд дерматолога	При необхідності
Огляд оториноларинголога	При необхідності
Огляд фтизіатра	При необхідності
Огляд психіатра	При необхідності
Визначення лабораторних показників	+
<ul style="list-style-type: none"> • Гемоглобін • Еритроцити • Тромбоцити • Загальна кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула • Загальний аналіз сечі • Показники функції печінки (АЛТ, АСТ, білірубін крові) • Креатинін крові • ЛДГ в крові • Амілаза або ліпаза крові • Глюкоза крові 	
Кількість CD ₄ ⁺ лімфоцитів	+
Серологічне обстеження на сифіліс	+
Дослідження калу на яйця глистів і найпростіші	+
Рентгенографія грудної клітки	+
Туберкулінова проба	+
Тест на вагітність	При необхідності
Інші діагностичні дослідження в залежності від наявності конкретних скарг або симптомів	При необхідності

Додаток 12. Вступне обстеження пацієнта.

Код пацієнта*

--	--	--	--	--

Вступне обстеження пацієнта.

I. П.І.Б

II. Адреса

№ телефону.

III. ВЛІ (+) від (№ аналізу)

IV. Анамnestичні дані:

A. Загальний стан здоров'я

1. Симптоми

.

.

2. Інші захворювання, госпіталізації (де, коли); інфекційні захворювання, якими пере-
хворів пацієнт у дитинстві, у зрілому віці, лікування в інших центрах:

.

.

.

травми голови. приступи епілепсії (після скасування).

. екзогенний психоз.

3. Щеплення (з урахуванням застосування імунних сироваток).

.

.

B. Застосування лікарських засобів

1. Ліки, призначені лікарем:

2. Інші ліки (не прописані лікарем):

3. «Альтернативне» лікування:

Історія залежності

1. Перший контакт зі збудливими засобами: рік

різновид збудливих засобів.

2. Перше застосування опіатів: рік тривалість

3. К-сть госпіталізацій у детоксикаційних відділеннях. у. гт

де. тривалість.

4. Перебування в реабілітаційних центрах. у. гт

де. тривалість.

5. Періоди абстиненції (мін/макс.)

6. Періоди змушеної абстиненції.

7. Актуальний період систематичного вживання опіатів.

8. Актуальний період систематичного вживання лікарських засобів.

9. Інші речовини.

Частота доз (речовина).

Остання доза.

10. Шкідливі звички.

Паління (у, з якого часу).

Вживання алкоголю (у, з якого часу):

C. Секс

1. З.П.С.Ш.

2. Орієнтація і сексуальна активність.

3. Акушерсько-гінекологічна співбесіда.

4. Протизапальні засоби.

5. Партнери.

D. Ризик зараження опортуністичними хворобами

1. Робота.

2. Непрофесійна діяльність.

3. Туберкульоз (щеплення BCG, результати раніше проведених аналізів на туберкульоз, рент-
гено-графія грудної клітки; члени родини \ близькі (хворі), що лікувалися від туберкульозу

.

.

.

E. Вірусний гепатит

Тип., коли.

F. Інші дані (зайнятість, доходи, соціальні умови):

.

V. Об'єктивне обстеження:

1. вага, зріст температура тіла.

2. порожнина рота. кандидоз зуби.

ясна. язик. лейкоплакія.

3. ніс.

4. очне дно.

5. шкіра.

герпес (лабіальні, генітальні).

саркома Капоші. молоск контагіозний.

6. лімфатичні вузли: лривушні

задньопотилічні шийні

нижньощелепні надключичні

пахвові надтрохантерні пахові

7. легені

8. серце

9. живіт асцит

печінка селезінка

10. сечостатева система.

11. ректально-генітальний статус.

12. неврологічний статус.

рівновага координація сила і напрута м'язів

чутливість поверхнева.

чутливість глибока рефлексн

порушення координації рухів мова

оцінка інтелекту

дата

підпис лікаря

* Код пацієнта – постійний індивідуальний код пацієнта, що привласнюється в спеціалізованій лікувальній установі (Центрі профілактики і боротьби зі СНІДом). Код може використовуватися замість прізвища пацієнта на титульному листі медичної документації. Інформація відповідності індивідуального коду П.І.Б. пацієнта із зазначенням адреси повинна бути відбита в спеціальному журналі і зберігатися окремо в лікуючого лікаря і старшої сестри відділення.

Додаток 13. Рекомендовані лікувальні схеми АРТ першого ряду для дорослих і підлітків з документально підтвердженою ВІЛ-інфекцією. Керівні принципи ВООЗ для тери-

Лікувальні схеми ^a , засновані на ННІЗТ (без ІІ)	Потрібна комбінація НІЗТ (без ІІ і ННІЗТ)	Лікувальні схеми, засновані на ІІ (без ННІЗТ)
<ul style="list-style-type: none"> • AZT + 3TC + EFV • AZT + 3TC + NVP[*] 	<ul style="list-style-type: none"> • AZT + 3TC + ABC 	<ul style="list-style-type: none"> • AZT + 3TC + NFV • AZT + 3TC + ІІ-rtv^b

торій з обмеженими ресурсами (квітень 2002).

^a Як початкову комбінацію 2-х НІЗТ представлені AZT + 3TC з урахуванням ефективності, токсичності, клінічного досвіду і наявності фіксованої комбінації. Інші прийнятні комбінації НІЗТ у залежності від вибору конкретних країн: d4T/3TC, d4T/ddI^{**} + AZT/ddI. **Ніколи не слід використовувати AZT/d4T у зв'язку з підтвердженням антагонізму.**

^b ІІ – rtv включає: IDV/rtv, LPV/rtv і SQV/rtv, тобто ІІ, посилені ритонавіром.

^{*} NVP не рекомендується вагітним чи жінкам, що бажають мати дітей. При прийомі NVP необхідне забезпечення ефективної контрацепції.

^{**} d4T/ddI не рекомендується вагітним з огляду на токсичність.

Додаток 14. Переваги і недоліки антиретровірусних препаратів і комбінацій

Препарати	Переваги	Недоліки
1 ІІ + 2 НІЗТ		
Нелфінавір	<ul style="list-style-type: none"> • Зазвичай добре переноситься • Великий досвід застосування • Немає перехресної резистентності до ІІ при мутації D30N • Великий досвід, що доводить безпеку застосування при вагітності • Зберігає можливості вибору і застосування ННІЗТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Діарея • Правильне дозування вимагає великої кількості таблеток (до появи форми в таблетках по 625 мг) • Можлива знижена дієвість у порівнянні з іншими ІІ • Знижена ефективність при вірусному навантаженні > 100 000 копій/мл • Залежність дії від їжі (абсорбція поліпшується при прийомі їжі) • Перехресна резистентність при мутації L90M • Класова токсичність ІІ
Індінавір	<ul style="list-style-type: none"> • Довгостроковий досвід застосування, документований тривалий сприятливий ефект • Зберігає можливості вибору і застосування ННІЗТ/ННІЗТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Харчові обмеження • Вимагає великої кількості рідини • Прийом кожні 8 годин • Викликає нефролітаз • Впливає на шкіру/волосся • Знижена ефективність при вірусному навантаженні > 100000 копій/мл • Перехресна резистентність до ІІ • Класова токсичність ІІ
Саквінавір (Фортоваза)	<ul style="list-style-type: none"> • Зберігає можливості вибору і застосування ННІЗТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Правильне дозування вимагає великої кількості капсул • Погана переносимість з боку ШКТ • Харчові обмеження • Перехресна резистентність до ІІ • Класова токсичність ІІ
Ритонавір	<ul style="list-style-type: none"> • Немає залежності від прийому їжі? • Зберігає можливості вибору і застосування ННІЗТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Велика лікарська взаємодія • Погана переносимість з боку ШКТ • Правильне дозування вимагає великої кількості таблеток • (гіперліпідемія • Е гепатотоксичність • Перехресна резистентність до ІІ • Класова токсичність ІІ

1 ІІІ - посилений RTV + 2 НІЗТ		
Саквінавір	<ul style="list-style-type: none"> • Великий досвід застосування • Можна застосовувати з рифампіцином • Немає залежності від прийому їжі • Існує форма для прийому раз на день (не схвалена FDA) • Зберігає можливості вибору і застосування ННІЗТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Правильне дозування вимагає великої кількості капсул • Побічні ефекти з боку ШКТ • Класова токсичність ІІІ
Нелфінавір	<ul style="list-style-type: none"> • Зберігає можливості вибору і застосування ННІЗТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Мінімальна фармакологічна перевага, тому звичайно NFV використовується без посилення RTV
Індінавір	<ul style="list-style-type: none"> • Немає залежності від прийому їжі • Існує форма для прийому двічі на день • Зберігає можливості вибору і застосування ННІЗТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Дозування 400/400: погана переносимість з боку ШКТ • Дозування 800/100: в нефролітаз • Вимагає великої кількості рідини • Класова токсичність ІІІ
Лопінавір	<ul style="list-style-type: none"> • Можливе ко-формулювання (в одній лікарській формі) • Документована висока дієвість • Рівна дієвість при вірусному навантаженні > 100 000 копій/мл • Не дає перехресної резистентності до ІІІ при початковому неефективному лікуванні • Зберігає можливості вибору і застосування ННІЗТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Нудота, діарея • Залежність від їжі • Класова токсичність ІІІ
1 ННІЗТ + 2 НІЗТ		
Іфавіренс	<ul style="list-style-type: none"> • Документована висока дієвість • Рівна дієвість при вірусному навантаженні > 100 000 копій/мл • Дозування 1 раз у день • Існує дозування 1 табл. у день • Немає залежності від прийому їжі • Зберігає можливості вибору і застосування ІІІ 	<ul style="list-style-type: none"> • Нейропсихіатрична токсичність • Висипка • Протипоказаний при вагітності або при потенційній вагітності • Одна мутація дає стійкість до всього класу препаратів • Взаємодія з метадоном • Зменшує концентрації ІІІ

Невірапін	<ul style="list-style-type: none"> • Звичайно добре переноситься при вагітності • Правильне дозування вимагає невеликої кількості таблеток • Зберігає можливості вибору і застосування ІІІ • Можливий прийом раз на день (не схвалений FDA) • Мінімальні зміни рівня ліпідів 	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатотоксичність аж до летального некрозу печінки • Часто викликає висипку аж до гіперчутливості із загрозою для життя • Одна мутація дає стійкість до всього класу препаратів • Взаємодія з метадоном • Зменшує концентрації ІІІ • Може бути менш дієчим, ніж іфавіренс • Може бути менш дієчим при високих вихідних вірусних навантаженнях
3 НІЗТ		
AZT/3TC/ABC	<ul style="list-style-type: none"> • Великий досвід застосування • Правильне дозування не вимагає великої кількості таблеток/капсул • Зберігає можливості вибору і застосування ІІІ і ННІЗТ • Можливе ко-формулювання (у складі однієї лікарської форми) 	<ul style="list-style-type: none"> • Знижена дієвість при вірусних навантаженнях > 100 000 копій/мл • Реакції гіперчутливості до ABC • Ефекти AZT (див. AZT/3TC у 2НІЗТ)
2 НІЗТ (як компонент схеми ВААРТ)		
AZT/3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Великий досвід застосування • Правильне дозування не вимагає великої кількості таблеток/капсул • Можливе ко-формулювання (у складі однієї лікарської форми) • Немає залежності від прийому їжі • Мутація M184V (3TC) сповільнює розвиток резистентності до AZT 	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти (AZT) • Анемія і нейтропенія (AZT) • TAM* і перехресна стійкість до НІЗТ, що приводить до тривалої неефективності лікування
ddI/d4T	<ul style="list-style-type: none"> • Великий досвід застосування • Правильне дозування не вимагає великої кількості таблеток/капсул • Існує форма для прийому раз на день (не схвалена FDA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Протипоказаний при вагітності • Відносно часто викликають молочнокислий ацидоз, периферичну нейропатію, панкреатит і ліпоатрофію • Дія залежить від прийому їжі • Підвищений ризик TAM і мутацій мультинуклеозидної резистентності • Гіперліпідемія (d4T) • Висхідний моторний параліч (d4T)

AZI/ddI	<ul style="list-style-type: none"> • Великий досвід застосування • Правильне дозування не вимагає великої кількості таблеток/капсул 	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ефекти • Анемія і нейтропенія (AZI) • Підвищений ризик ТАМ і мутацій мультинуклеозидної резистентності • Складне дозування (AZI краще переноситься з їжею, ddI приймається натще)
ddI/3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Правильне дозування не вимагає великої кількості таблеток/капсул • Не піддані ТАМ 	<ul style="list-style-type: none"> • Мінімальні дані • Панкреатит • Нейропатія (ddI) • Дія залежить від прийому їжі • Немає даних про резистентність після вірусологічної невдачі: ризик K65R з перехресною стійкістю до ABC і TDF
d4T/3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Добра короткострокова переносимість • Дія мало залежить від прийому їжі • Правильне дозування не вимагає великої кількості таблеток/капсул • Мутація M184V (3TC) сповільнює розвиток стійкості до d4T 	<ul style="list-style-type: none"> • Молочнокислий ацидоз • Висхідний моторний параліч, нейропатія, ліпоатрофія, гіперліпідемія (d4T) • ТАМ і перехресна стійкість, що приводить до тривалої неефективності лікування
ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Немає залежності від прийому їжі • Існує форма для прийому раз на день (не схвалена FDA) • Правильне дозування не вимагає великої кількості таблеток/капсул • Добре переноситься • Не піддані ТАМ 	<ul style="list-style-type: none"> • Обмежені дані • Реакції гіперчутливості до ABC • Немає даних про резистентність після вірусологічної невдачі: ризик перехресної стійкості до TDF і ddI

* ТАМ – тимідинаналогові мутації, що дають перехресну стійкість до препаратів класу НІЗТ

Додаток 15. Терапевтичний контроль: моніторинг кількості CD₄⁺ і ВН при початку ВААРТ чи зміні схеми лікування

Вимірювані показники	Терміни визначення	Коментарі
Вірусне навантаження	До початку лікування (вихідна)	
Після початку або зміни терапії	12 тижнів;	<ul style="list-style-type: none"> • Передбачається зниження більш ніж на 1 log₁₀, тобто в 10 разів від вихідного рівня, через 12 тижнів лікування; якщо цього не спостерігається, можна підозрювати стійкість вірусу, нестроге дотримання режиму лікування або неадекватний вплив ліків.
	24 тижні	<ul style="list-style-type: none"> • Ціль – досягти значення вірусного навантаження < 50 копій/мл (чи < 400 копій/мл, у залежності від порога чутливості тест-системи) через 24 тижні; • Передбачається тривала супресія вірусу.
Триваюча терапія	Кожні 24 тижні	<ul style="list-style-type: none"> • Підтвердити супресію вірусу до < 50 копій/мл (чи < 400 копій/мл, у залежності від порога чутливості тест-системи) і потім вимірювати вірусне навантаження кожні 24 тижні. • Епізодичні «сплески» вірусного навантаження до 50-200 копій/мл не означають вірусологічної невдачі і не повинні бути основою для зміни терапії, якщо вони не зберігаються постійно.
CD4	До початку лікування (вихідна кількість)	
Після чи початку зміни терапії	12 тижнів, 24 тижні	<ul style="list-style-type: none"> • Передбачається збільшення на ≥ 50 клітин/мм³ через 12 тижнів (за деякими неясними виключеннями незважаючи на хорошу вірусну супресію).
Триваюча терапія	Кожні 12 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> • Передбачається додаткове збільшення на 50-100 клітин/мм³/рік. • У 20% випадків мають місце дискордантні результати для CD₄ і вірусного навантаження

Додаток 16. Рекомендації зі зміни схеми лікування через класову токсичність препаратів

Рекомендації зі зміни схеми лікування через класову токсичність препаратів:

- У випадку **гіперліпідемії**, викликаній інгібіторами протеази, стан може покращитися при переході до схеми з ННІЗТ (особливо NVP) чи третім НІЗТ.
- У випадку **несприйнятливості до інсуліну або гіперглікемії** стан зазвичай поліпшується при переході від ІІ до іншого класу препаратів.
- **Нагромадження жиру**, викликане інгібіторами протеази: іноді положення можна поліпшити шляхом переходу до іншого класу препаратів, хоча дані з цього питання суперечливі.
- **Ліпоатрофія**, що викликається, зважаючи на все, препаратами класу НІЗТ чи взаємодією НІЗТ із ІІ, вважалася необоротною. Однак попередні дані декількох досліджень говорять про те, що можлива деяка реверсія при зміні НІЗТ (d4T чи AZT на ABC в одному дослідженні, d4T на AZT чи ABC в іншому). Виходячи з впливу цих препаратів на мітохондріальну ДНК, вважається, що ddC і d4T – препарати, з найбільшою імовірністю викликають ліпоатрофію, за ними йдуть AZT і ddI, а за ними ABC, 3TC і TDF.
- **Гіперлактатемія і молочно-кислий ацидоз** також можуть бути наслідком мітохондріальної токсичності, індукованої НІЗТ. Більшості пацієнтів з важким молочно-кислим ацидозом потрібно тимчасове припинення прийому всіх антиретровірусних препаратів, але тим, у кого менш важка гіперлактатемія, може допомогти перехід до іншого НІЗТ, що обговорювалося вище.
- **Гепатотоксичність** може мати місце при прийомі препаратів кожного з трьох класів. Серед ІІ ритонавір з найбільшою імовірністю викликає збільшення рівня трансміназ, а серед ННІЗТ невірапін, зважаючи на все, викликає велику гепатотоксичність (у тому числі швидкоплинний некроз печінки), ніж іфавіренц чи делавірдин. Коли гепатотоксичність спостерігається в пацієнтів, що приймають НІЗТ, особливо d4T, лікар повинен узяти до уваги можливість молочно-кислого ацидозу з жировою дегенерацією печінки.
- **Посилену кровотечу в хворих на гемофілію** приписують дії ІІ, але дані в підтримку цієї точки зору поодинокі й безладні.
- **Остеопенія** (з можливістю остеопорозу) і остеонекроз (з можливістю безсудинного некрозу) відзначалися в пацієнтів, що приймають ВААРТ, але причинно-наслідкові зв'язки тут не встановлені. Ці процеси можуть бути наслідком застарілої хронічної ВІЛ-інфекції, а не ВААРТ.

Додаток 17. Графік диспансерного спостереження ВІЛ-інфікованого пацієнта при початку та продовженні ВААРТ

Оцінка	Початок ВААРТ															
	тижня			місяці												
	-4	-2	0	2	4	8	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Дотримання режиму лікування	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Загальний стан	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Супутні захворювання	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Повний анамнез дійсного захворювання	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Фізикальний огляд	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Визначення лабораторних показників: • Гемоглобін • Еритроцити • Тромбоцити • Загальна кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула • Загальний аналіз сечі • Показники функції печінки (АЛТ, АСТ, білірубін) • Креатинин • ЛДГ • Амілаза чи ліпаза • Глюкоза • Кал на яйця глистів і найпростіші	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Кількість CD4+ лімфоцитів	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Гінекологічний огляд	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Рентгенографія грудної клітки	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Туберкулінова проба	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Тест на вагітність*	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Критерії початку АРТ	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Інші діагностичні дослідження і консультації фахівців (окуліста, невропатолога, дерматолога, психіатра, оториноларинголога, фізіотера) у залежності від наявності конкретних скарг чи симптомів	При необхідності, за рішенням лікуючого лікаря															

* Тест на вагітність оптимально проводити не пізніше, ніж за три доби до початку АРТ.

Хоча кількісні методи визначення ВН у крові дозволяють найбільше точно оцінювати ефективність проведеного лікування і визначати момент, коли воно стає неефективним, їхнє систематичне застосування в хворих, що приймають антиретровірусні препарати, у початкову програму збільшення масштабів застосування АРТ в Україні включено не було. Надалі, при впровадженні в Україні кількісних методик ВН ця ситуація зміниться.

Додаток 18. Рекомендації у відношенні аналізів на резистентність до лікарських препаратів АРТ

Клінічний контекст/рекомендація	Обґрунтування
Рекомендується	
При вірусологічній неефективності під час ВААРТ	Визначити роль резистентності в неефективності лікарського препарату і довести до максимального число активних препаратів у новій схемі, якщо це виправдано
При субоптимальному пригніченні віремії після початку антиретровірусної терапії	Визначити роль резистентності в неефективності лікарського препарату і довести до максимального число активних препаратів у новій схемі, якщо це виправдано
Не рекомендується зазвичай	
При хронічній ВІЛ-інфекції перед початком терапії	Відсутність визначеності в даних про поширеність резистентного вірусу. Наявні в даний час методи визначення можуть не виявляти резистентні форми вірусу, якщо на них припадає невеликий відсоток у загальній популяції
Після припинення прийому препаратів	Варіанти, що несуть мутації резистентності до лікарських препаратів, можуть ставати мінорними під час відсутності тиску відбору, обумовленого лікарським препаратом. Наявні методи визначення можуть не виявляти резистентні форми вірусу, якщо їх небагато в загальній популяції.
Віремія в плазмі <1000 копій/мл ВІЛ РНК	Визначення резистентності не можуть бути виконані надійно через низьке число копій ВІЛ РНК

Додаток 19. Ліки, що не слід застосовувати з ІІ чи ІІІІІІІІ*

Категорія препарату**	IDV	RTV	SQV	NFV	LPV/r	EFV
Серцеви	Немає взаємодії	Аміодарон, енкаїнід, флекаїнід, пропафенон, хінідин	Немає взаємодії	Немає взаємодії	Флекаїнід, пропафенон	Немає взаємодії
Ліпідознижуючі	Симвастатин ловастатин	Симвастатин ловастатин	Симвастатин ловастатин	Симвастатин ловастатин	Симвастатин ловастатин	Немає взаємодії
Анти-мікобактеральні	Рифампіцин	Немає взаємодії	Рифампіцин	Рифампіцин	Рифампіцин	Немає взаємодії
Блокатори Са ⁺⁺ каналу	Немає взаємодії	Бетридил	Немає взаємодії	Немає взаємодії	Немає взаємодії	Немає взаємодії
Анти-гістаміні	Астемізол, терфенадин	Астемізол, терфенадин	Астемізол, терфенадин	Астемізол, терфенадин	Астемізол, терфенадин	Астемізол, терфенадин
Шлунково-кишкові	Цизаприд	Цизаприд	Цизаприд	Цизаприд	Цизаприд	Цизаприд
Нейро-леттики	Немає взаємодії	Пімозид	Немає взаємодії	Немає взаємодії	Пімозид	Немає взаємодії
Психотропні	Мідазолам, триазолам	Мідазолам, триазолам	Мідазолам, триазолам	Мідазолам, триазолам	Мідазолам, триазолам	Мідазолам, триазолам
Алкалоїди (сольові форми)	Дигідроерготамін, ерготамін (різні форми)	Дигідроерготамін, ерготамін (різні форми)	Дигідроерготамін, ерготамін (різні форми)	Дигідроерготамін, ерготамін (різні форми)	Дигідроерготамін, ерготамін (різні форми)	Дигідроерготамін, ерготамін (різні форми)
Трави	Звіробій	Звіробій	Звіробій	Звіробій	Звіробій	Звіробій

* NVP, Примітка: NVP - немає, крім антимікобактеріальних препаратів, дані про які недостатні.

**Альтернативи: Рифабутин (МАК) - кларитроміцин, етамбутол, азитроміцин; антигістаміні – лоратадин, фексофенадин, сетиризин; психотропні - темазепам, лоразепам; ліпідопонижуючі - аторвастатин, правастатин.

Додаток 20. Лікарські взаємодії, що вимагають модифікації доз або обережності

Речовини	IDV	RTV	SQV*
Антигрибкові			
Кетоконазол	<ul style="list-style-type: none"> Рівень: IDV_E на 68%; Доза: IDV 600мг 3 рази на день 	<ul style="list-style-type: none"> Кетоконазол у 3 рази; Застосовувати з обережністю; не перевищувати 200мг на день 	<ul style="list-style-type: none"> Рівень: SQV_E на 30%; Доза: стандартна
Антимікобактеріальні			
Рифампіцин	<ul style="list-style-type: none"> IDV_F на 89%; Противоказаний 	<ul style="list-style-type: none"> RTV_F на 35%; Може збільшити гепатотоксичність 	<ul style="list-style-type: none"> SQV_F 84%; Противоказаний, крім випадку RTV + SQV, у цьому випадку рифампіцин 600 мг щодня чи 2-3 рази на тиждень
Рифабутин	<ul style="list-style-type: none"> IDV_F на 32%; Рифабутин E у 2 рази; Рифабутин F до 150мг щодня або 300мг 2-3 рази на тиждень, IDV 1000 мг 3 рази на день 	<ul style="list-style-type: none"> Рифабутин E у 4 рази; Рифабутин F до 150мг через день або доза 3 рази на тиждень; RTV стандартна доза 	<ul style="list-style-type: none"> SQV_F на 40%; SQV + RTV/ рифабутин 150мг 3 рази на тиждень; Один SQV: зміни дози не потрібно
Кларитроміцин	<ul style="list-style-type: none"> Кларитроміцин E на 53%;? Модифікація дози не потрібна 	<ul style="list-style-type: none"> Кларитроміцин E на 77%;? Потрібна модифікація дози для випадку ниркової недостатності 	<ul style="list-style-type: none"> Кларитроміцин (на 45%;? SQV_E на 177%; Модифікації дози не потрібно, крім випадку ниркової недостатності 3 RTV/SQV: Кларитроміцин 150 мг 3 рази на тиждень
Оральні контрацептиви	<ul style="list-style-type: none"> Норестиндрон E на 26%; Етинілестрадіол E на 24%; Модифікація дози не потрібна 	<ul style="list-style-type: none"> Етинілестрадіол^F на 40%; Використовувати альтернативний метод 	<ul style="list-style-type: none"> Немає даних
Ліцідопонижуючі препарати	<ul style="list-style-type: none"> Унікати симвастатину і ловастатину 	<ul style="list-style-type: none"> Унікати симвастатину і ловастатину 	<ul style="list-style-type: none"> Унікати симвастатину і ловастатину

Протисудорожні Фенобарбітал Фенитоїн Карбамазепин	<ul style="list-style-type: none"> Карбамазепин значно F рівні IDV; Застосовувати альтернативну антиретровірусну схему або RTV + IDV; Розглянути можливість застосування вальпроїкової кислоти 	<ul style="list-style-type: none"> Невідомо; Застосовувати з обережністю; Стежити за концентрацією протисудорожних засобів; Розглянути можливість застосування вальпроїкової кислоти 	<ul style="list-style-type: none"> Невідомо, але можуть значно F рівень SQV; Стежити за концентрацією протисудорожних засобів; Розглянути можливість застосування вальпроїкової кислоти
Метадон	<ul style="list-style-type: none"> Рівні метадона не змінюються 	<ul style="list-style-type: none"> Метадон^F на 37%; Невелике F активного R ізомеру 	<ul style="list-style-type: none"> Немає даних Невелике F активного R ізомеру
Різні	<ul style="list-style-type: none"> Трейфрутовий сік F рівень IDV на 26%; Силденафіл: не перевищувати 25мг/48 год. 	<ul style="list-style-type: none"> Дезипрамін (на 145%); Зменшити дозу теофіліну на 47%, стежити за рівнем теофіліну; Можливо багато взаємодій (див. вкладиш в упаківанні); Силденафіл: не перевищувати 25мг/48 год. 	<ul style="list-style-type: none"> Трейфрутовий сік E рівні SQV; Дексаметазон F рівні SQV; Силденафіл: не перевищувати 25мг/48 год.

* Деякі дослідження лікарських взаємодій були проведені з *Інвіразом*. Результати нсобов'язково поширюються на *Фортвазу*.

Додаток 21. **Препарати з токсичними ефектами, що перекриваються, застосовувані при ВІЛ інфекції**

Пригнічення кісткового мозку	Периферична нейро-токсичність	Панкреатит	Нейро-токсичність
Цидофовір Котримоксазол Цитотоксична Хіміотерапія Дапсон Флудигозин Ганцикловір Гидроксисечрвина Інтерферон-альфа Примаквін Піриметамін Рибавірин Рифабутин Сульфадіазин Триметрексат Зидовудин	Диданозин Ізоніазид Ставудин Залцитабін	Котримоксазол Диданозин Пентамидин Рітонавір Ставудин	Адефовір Аміноглікозиди Амфотерицин В Цидофовір Фоскарнет Індінавір Пентамидин
Гепато-токсичність	Висипка	Діарея	Порушення зору
Делавірдин Іфавіренс Флуконазол Ізоніазид Ітраконазол Кетоконазол Невірапін ІЗТ ІП Рифабутин Рифампіцин	Абакавір Ампренавір Котримоксазол Дапсон ННІЗТ Сульфадіазин	Диданозин Клиндамицин Нелфінавір Ритонавір ЛопінавірУ Ритонавір	Диданозин Етамбутол Рифабутин Цидофовір