



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ

**антиретровірусної
терапії
ВІЛ-інфекції
у дітей**

2004 рік

Доказованість: А, В.

Розробники:

доцент кафедри госпітальної педіатрії та неонатології Одеського державного медичного університету, к.м.н. **Котова Н.В.**

асистент кафедри госпітальної педіатрії та неонатології Одеського державного медичного університету, к.м.н. **Старець О.О.**

Консультант:

д.м.н., член-кор. АМН України **Аряев М.Л.**

Рецензент:

консультант Американського Міжнародного Союзу Охорони Здоров'я, д.м.н., професор **Нізова Н.М.**

Відповідальні редактори:

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

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 щодо проведення антиретровірусної терапії у дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію та СНІД 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

| | |
|---|----|
| Перелік умовних позначень | 4 |
| Вступ | 5 |
| Загальний опис стану проблеми | 7 |
| Особливості клініки ВІЛ-інфекції у дітей. | 8 |
| Оцінка ступеня імуносупресії та визначення ризику прогресування ВІЛ-інфекції | 14 |
| Підходи до антиретровірусної терапії | 15 |
| Відбір і підготовка хворих для лікування | 17 |
| Оцінка стану здоров'я дитини та здатності сім'ї виконувати режим АРТ | 17 |
| Критерії відбору дітей для початку антиретровірусної терапії | 21 |
| Підготовка осіб, на піклуванні яких знаходиться дитина, і самої дитини до початку АРТ | 22 |
| Вибір схеми лікування першого ряду | 25 |
| Моніторинг антиретровірусної терапії | 27 |
| Моніторинг ефективності антиретровірусної терапії | 38 |
| Моніторинг дотримання режиму прийому препаратів | 29 |
| Моніторинг резистентності до антиретровірусних препаратів | 30 |
| Ускладнення антиретровірусної терапії та їх лікування | 32 |
| Вибір схеми лікування другого ряду | 37 |
| Система спостереження за хворими | 39 |
| Резюме | 43 |
| Додатки | 47 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АРТ – антиретровірусна терапія
ВААРТ – високоактивна антиретровірусна терапія
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ШВЛ – штучна вентиляція легень
ІІ – інгібітори протеази
ІФА – імуноферментний аналіз
КІЗ – кабінет інфекційних захворювань
ЛІП/ЛЛГ – лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія і легенева лімфоїдна гіперплазія
ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад
НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
ЗТС – ламівудин
АВС – абакавір
АРВ – ампренавір
CD4⁺-, CD8⁺-Т-лімфоцити чи **CD4⁺-клітини** – клітини, що мають відповідні CD-рецептори
d4T – ставудин
ddC – зальцитабін
ddI – диданозин
DLV – делавирдин
EFV – іфавіренц
IDV – індинавір
LPV/r – лопінавір/ритонавір
NFV – нельфінавір
NVP – невірапін
RTV – ритонавір
SQV – саквінавір
TDF – тенофовір
ZDV – зидовудин (син. азидотимідин – AZT)

ВСТУП

Поширення ВІЛ-інфекції в Україні прийняло епідемічний характер, починаючи із середини 90-х років ХХ століття. В епідемічний процес, насамперед, утягнуті люди молодого віку. В зв'язку зі зростанням кількості випадків ВІЛ-інфекції серед жінок репродуктивного віку збільшується число ВІЛ-інфікованих дітей, народжених ними.

Безумовно, профілактичний напрямок є пріоритетною стратегією в боротьбі з ВІЛ-інфекцією і СНІДом. Важливо проводити первинну профілактику зараження ВІЛ у популяції в цілому, а також виявляти ВІЛ-інфікованих вагітних і за допомогою антиретровірусних препаратів і раціональних способів ведення пологів попереджати перинатальну передачу ВІЛ. Однак, не менше значення має попередження розвитку у ВІЛ-інфікованих клінічних ознак СНІДу, поліпшення якості їхнього життя, підтримка їхнього здоров'я, віддалення смерті.

Єдиним можливим способом продовження життя і поліпшення її якості при ВІЛ-інфекції є проведення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), як мінімум, трьома антиретровірусними препаратами. З огляду на тривалість епідемії ВІЛ-інфекції в Україні, питання про специфічне лікування стає усе більш актуальним. Збільшується число людей, для яких антиретровірусна терапія (АРТ) є життєво необхідною. Лікування ВІЛ-інфікованих дітей є пріоритетним.

Політика у відношенні АРТ у дітей в Україні базується на наступних принципах:

- Лікування антиретровірусними препаратами повинне бути доступним і входити до складу стандартного пакета допомоги ВІЛ-інфікованим дітям.
- Пакет допомоги дітям, народженим ВІЛ-інфікованими жінками, повинний включати проведення профілактики перинатальної передачі ВІЛ, спостереження за ними до уточнення їхнього ВІЛ-статусу, диспансерне спостереження і лікування ВІЛ-інфікованих дітей.
- Спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми здійснюють як педіатри (стандартне спостереження), так і фахівці з ВІЛ-інфекції/СНІДу (моніторинг ВІЛ-статусу, проведення АРТ).

- Початок і проведення АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей повинні здійснюватися відповідно до затвердженого МОЗ України Клінічного протоколу.
- Клінічний протокол АРТ у дітей базується на рекомендаціях ВООЗ, враховує специфічні особливості національної системи охорони здоров'я, доступність ліків, можливість контролю проведення терапії. З появою нових науково обґрунтованих даних про препарати, схеми лікування і моніторингу, при зміні матеріальних і технічних можливостей протокол АРТ у дітей повинний переглядатися й удосконалюватися.
- Забезпечення якісними антиретровірусними препаратами у достатній кількості.
- АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей може бути успішною лише завдяки спільним зусиллям фахівців (медичних працівників різних спеціальностей, психологів, соціальних працівників) та осіб, які здійснюють догляд за дитиною.

Задача створення даного Клінічного протоколу полягає у забезпеченні усіх медичних працівників, що проводять АРТ дітям, системою знань, необхідних для проведення стандартизованого лікувального процесу в лікувально-профілактичному закладі.

Загальний опис стану проблеми

Захворювання, яке викликане вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), називається ВІЛ-інфекцією. У фінальній стадії ВІЛ-інфекції розвивається синдром набутого імунодефіциту (СНІД).

Етіологія

- Збудник захворювання належить до класу ретровірусів. На підставі будови вірусу, розрізняють ВІЛ-1 і ВІЛ-2.
- Геном ВІЛ представлений одноланцюговою РНК. У ході життєвого циклу ВІЛ фермент зворотна транскриптаза каталізує синтез провірусної ДНК, що вбудовується в генном клітини-хазяїна. Цей інтегрований провірус може знаходитися як у латентному стані, так і активно брати участь у транскрипції РНК і синтезі нових віріонів.
- Навіть при відсутності клінічних симптомів ВІЛ-інфекції відбувається реплікація вірусу.

Патогенез

- Основною мішенню ВІЛ у периферичній крові є Т-лімфоцити, що несуть на своїй поверхні CD4+-рецептори – CD4+-Т-лімфоцити. Крім Т-хелперів, CD4+-рецептори, що обумовлюють сприйнятливості клітин до ВІЛ, розташовані також на поверхні моноцитів і макрофагів. До зараження ВІЛ сприйнятливі фолікулярні дендритичні клітини, мегакаріоцити, еозинофіли, астроцити, олігодендроцити, клітини мікроглії, CD8+-Т-лімфоцити, В-лімфоцити, ЕК-лімфоцити, епітеліальні клітини ниркових каналців і шийки матки, клітини слизової оболонки травного тракту, гепатоцити, фібробласти легень, кардіоміоцити, епітеліальні клітини слинних залоз, клітини пігментного епітелію сітківки, простати, яєчок, надниркових залоз та інші.

Імуно-патогенез

- В основі важкого імунодефіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зниження кількості CD4+-Т-лімфоцитів, що є, з одного боку, результатом їх постійного руйнування, з іншого – недостатнього поповнення їхньої кількості з клітин-попередників.
- Руйнування CD4+-Т-лімфоцитів і порушення їхньої функції відбувається під дією прямих і непрямих механізмів. Основним імунологічним наслідком, що виникає в результаті ВІЛ-інфекції, є втрата організмом хворого CD4+-клітин, унаслідок чого ви-

никає дефіцит клітинної ланки імунітету.

- У дітей, на відміну від дорослих, вже на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції виникає недостатність гуморальної ланки імунітету, що призводить до розвитку важких рецидивуючих бактеріальних інфекцій, викликаних широким спектром збудників.

Шляхи передачі ВІЛ

- Зараження ВІЛ відбувається тільки від інфікованої людини. Існують три основні шляхи передачі ВІЛ:
 - 1) статевий;
 - 2) через кров та інші біологічні рідини, забруднені ними голки й інструменти, при трансплантації органів;
 - 3) перинатальний – від матері дитині під час вагітності і пологів (вертикальний) і при грудному вигодовуванні (горизонтальний).
- Зараження дітей ВІЛ, як правило, відбувається перинатальним шляхом.

Особливості клініки ВІЛ-інфекції у дітей

Класифікації ВІЛ-інфекції

Закономірності перебігу ВІЛ-інфекції як хронічного прогресуючого інфекційного процесу із широким спектром клінічних проявів і ускладнень відображені в класифікації ВООЗ (2002), що рекомендуються для використання в Україні (Додаток 1).

Захворювання та стани, віднесені до III стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ (2002), називають СНІД-індикаторними. Інфекційні захворювання, викликані умовно патогенними чи патогенними збудниками, що проходять нетипово у хворих з порушенням функції імунної системи, називаються опортуністичними.

Клініка ВІЛ-інфекції у дітей

Природний перебіг ВІЛ-інфекції у дітей

- У частини ВІЛ-інфікованих дітей з перинатальним шляхом зараження клінічні прояви виникають рано, захворювання швидко прогресує на першому році життя. Смерть від СНІДу чи пов'язаних з ним станів може наступити ще до лабораторного уточнення ВІЛ-статусу дитини.
- У частини ВІЛ-інфікованих дітей симптоми СНІДу не проявляються до шкільного чи навіть підліткового віку.

Період ново-народженості

- У ВІЛ-інфікованих жінок діти частіше народжуються недоношеними і (або) із затримкою внутрішньоутробного

розвитку, тобто з нижчою масою тіла, ніж у неінфікованих жінок. Причиною недоношеності та (або) затримки внутрішньоутробного розвитку у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, можуть бути, крім ВІЛ-інфекції, шкідливі звички, ускладнений перебіг вагітності та інші гострі чи хронічні інфекції під час вагітності.

- У дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, частіше можуть спостерігатися інші інфекції, зараження якими відбулося в перинатальний період (сифіліс, гепатити В, С, герпес-інфекція, цитомегаловірусна інфекція та ін).

Збільшення лімфатичних вузлів

- Збільшення периферичних лімфатичних вузлів – є одним з ранніх симптомів ВІЛ-інфекції у дітей.
- Основні ознаки генералізованої лімфаденопатії при ВІЛ-інфекції:
 - збільшення одного чи більше периферичних лімфатичних вузлів розміром приблизно 0,5 – 1 см у двох групах чи білатерально в одній групі;
 - лімфатичні вузли безболісні при пальпації, не спаяні з навколишніми тканинами, шкіра над ними звичайного кольору і температури;
 - збільшення лімфовузлів носить стійкий характер, триває 3 місяці та більше і не пов'язано з гострими запальними процесами.

Збільшення печінки і селезінки

- Збільшення розмірів печінки і селезінки – ранній симптом ВІЛ-інфекції, що найчастіше спостерігається. Це пов'язано з безпосереднім впливом ВІЛ.
- Ознаки гепато- і спленомегалії при ВІЛ-інфекції:
 - збільшення печінки і селезінки триває протягом 3 місяців і більше;
 - печінка і селезінка можуть виступати з-під краю реберної дуги на 2 – 5 см;
 - край печінки і селезінки еластичний, безболісний при пальпації;
 - при біохімічних дослідженнях у ВІЛ-інфікованих часто відзначають значне збільшення показників тимолової проби (можливо, і рівнів трансаміназ);
 - наявність гіпербілірубінемії не характерна для ВІЛ-інфекції і свідчить скоріше про наявність гепатиту.

Порушення темпів фізичного розвитку

- Порушення збільшення маси тіла та зниження

- темів росту при ВІЛ-інфекції пов'язано:
- з частими інфекційними захворюваннями;
 - з підвищеними енергетичними витратами організму;
 - з порушенням всмоктування живильних речовин у кишках (синдром мальабсорбції);
 - з різними соціальними причинами.

Синдром виснаження

- Синдром виснаження (вастинг-синдром) при ВІЛ-інфекції належить до діагностичних критеріїв СНІДу і визначається як:
 - втрата більше 10% маси тіла;
 - підвищення температури тіла постійного чи інтермітуючого характеру протягом 30 днів і більше;
 - хронічна діарея (дворазові та більше рідкі випорожнення) протягом 30 днів і більше.

Ураження шкіри

- Ураження шкіри часто спостерігають при ВІЛ-інфекції у дітей.
- Поряд з частими інфекційними ураженнями шкіри (грибковими, бактеріальними, вірусними) при ВІЛ-інфекції у дітей спостерігають себорейний чи атопічний дерматит, коросту, контагіозний моллюск, васкуліт, плямисто-папульозний висип.

Паротит

- При ВІЛ-інфекції у дітей може відзначатися припухлість привушних слинних залоз.
- При пальпації слинні залози еластичні, безболісні, шкіра над ними незмінена.

Ураження дихальної системи

- Ураження органів дихання при ВІЛ-інфекції у дітей може бути обумовлено бактеріальними збудниками, а також опортуністичними інфекціями.
- Опортуністичною інфекцією, що спостерігається найчастіше у дітей, є пневмоцистна пневмонія. Пневмоцистна пневмонія – це опортуністична інфекція, що спостерігається у 30 – 40% дітей із клінічною маніфестацією ВІЛ-інфекції у віці між 3 і 6 міс. при швидкому прогресуванні захворювання, або старше 1 року при тяжкій імуносупресії (CD4⁺-Т-лімфоцити – менш ніж 15%). Пневмоцистна пневмонія є СНІД-індикаторним захворюванням.

- Лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія/ легенева лімфоїдна гіперплазія (ЛІП/ЛІГ) – це специфічний для ВІЛ-інфекції у дітей стан. ЛІП/ЛІГ діагностують у дітей віком від 1 року, частіше в 2,5 – 3 роки при повільному прогресуванні захворювання.

Ураження серцево-судинної системи

- Ураження серцево-судинної системи, зокрема серцева недостатність, найчастіше спостерігається у ВІЛ-інфікованих дітей з клінічними проявами СНІДу і (або) важким ступенем імуносупресії.

Ураження травного тракту

- Ураження травного тракту у ВІЛ-інфікованих дітей зустрічається дуже часто, що може бути обумовлено інфекціями, синдромом мальабсорбції, токсичним впливом лікарських препаратів.
- Клінічні прояви:
 - зниження апетиту;
 - нудота і блювання; хронічна діарея (тривалістю більше 1 місяця);
 - збільшення живота, обумовлене здуттям кишок і збільшенням розмірів печінки і селезінки;
 - випадання прямої кишки.

Нефропатія

- Порушення функції нирок у ВІЛ-інфікованих дітей може бути обумовлено інфекційними захворюваннями, порушеннями водно-електролітного балансу, токсичним впливом лікарських препаратів, гострим тубулярним некрозом та інтерстиціальним нефритом.
- Клінічними ознаками нефропатії є:
 - протеїнурія;
 - нефротичний синдром;
 - ниркова недостатність.

Ураження ЦНС

- Ураження ЦНС зустрічається більш ніж у половини дітей у стадії СНІДу.
- Причинами є:
 - безпосередній вплив ВІЛ на клітини нервової системи, що розвивається;
 - опортуністичні інфекції і пухлини;
 - токсичний вплив медикаментів.

ВІЛ-енцефалопатія

- ВІЛ-енцефалопатія – СНІД-індикаторне захворю-

вання, виникає при безпосередньому впливі ВІЛ на клітини нервової системи.

- Прогресуюча енцефалопатія (як мінімум, один з перерахованих нижче симптомів наявний протягом 2-х місяців і більше при відсутності інших захворювань, крім ВІЛ-інфекції, що пояснюють ці симптоми):
 - а) порушення уваги чи втрата навичок інтелектуальних функцій, що виявляються при стандартному неврологічному обстеженні чи за допомогою нейрофізіологічних тестів;
 - б) порушення росту головного мозку або набута мікроцефалія, що виявляється при вимірюванні окружності голови, або атрофія головного мозку, що виявляється при комп'ютерній чи магнітно-резонансній томографії;
 - в) набуті симетричні рухові розлади: парези, патологічні рефлекси, атаксія й ін.

Зміни в аналізі крові

- У більшості дітей при ВІЛ-інфекції відзначають зміни в загальному аналізі крові.

Анемія

- Частота і важкість анемії прямо пропорційні стадії захворювання і ступеню імуносупресії.
- Причинами анемії є:
 - безпосереднє ураження кісткового мозку ВІЛ;
 - інфекційний токсикоз;
 - геморагічний синдром;
 - порушення надходження в організм дитини інгредієнтів харчування (заліза, вітамінів, білків) у результаті інфекційного і неінфекційного ураження травного тракту;
 - токсична дія лікарських препаратів (антиретровірусні, протигрибкові препарати, сульфаніламіди, антибіотики, ацикловір).

Лейкопенія

- У ВІЛ-інфікованих дітей, що не одержують АРТ, часто спостерігають зниження кількості лейкоцитів менш 3000 у 1 мкл крові, зниження кількості нейтрофільних гранулоцитів менше 1000 у 1 мкл. Лімфопенія характерна для більшості дітей у стадії СНІДу.
- Причинами лейкопенії є:
 - безпосереднього впливу ВІЛ чи інших збудників;

- токсична дія лікарських препаратів;
- утворення аутоімунних антинейтрофільних антитіл;
- дефіцит цинку.

Тромбоцитопенія

- При ВІЛ-інфекції спостерігають зниження кількості тромбоцитів менш ніж 100 000 в 1 мкл крові.
- Причинами тромбоцитопенії є:
 - аутоімунні процеси;
 - безпосередній вплив ВІЛ на кістковий мозок; важкі інфекційні процеси;
 - токсичний вплив лікарських препаратів (ганцикловір, ZDV, ddI).

Опортуністичні інфекції

- Серед опортуністичних інфекцій у дітей найчастіше спостерігають:
 - пневмоцистну пневмонію;
 - мікози (кандидоз, криптококоз, кокцидіодоз);
 - бактеріальні інфекції, у тому числі туберкульоз і атипові мікобактеріози;
 - захворювання, обумовлені групою герпес-вірусів;
 - паразитози (токсоплазмоз, криптоспоридіоз).
- Для ВІЛ-інфікованих дітей характерні часті гострі респіраторні вірусні інфекції, важкі бактеріальні інфекції з тенденцією до затяжного, рецидивуючого перебігу і генералізації.
- Бактеріальні інфекції у ВІЛ-інфікованих дітей перебігають важко, зі схильністю до рецидивування. Найчастіше спостерігають гнійний отит, синусит, менінгіт, пневмонію з абсцедуванням і захопленням плеври, гнійні ураження шкіри при супутній екземі, бактеріальні ураження суглобів, кісток, багаторазові епізоди бактеріального сепсису, діареї.
- СНІД-індикаторними захворюваннями є серйозні бактеріальні інфекції, множинні чи рецидивуючі, не менше 2 разів за 2-річний період, підтверджені гемокультурою, у виді септицемії, пневмонії, менінгіту, остеомиєліту, абсцесів різних органів і порожнин (крім отиту, поверхневого шкірно-слизового абсцесу, інфекції, обумовленої катетером у центральній вені).

Пухлини

- Пухлинні процеси у ВІЛ-інфікованих дітей виника-

ють рідко. Найбільший ризик виникнення новоутворень у III стадії захворювання (стадія СНІДу).

- Основними причинами розвитку пухлин є:
- дефіцит імунних факторів, що контролюють розвиток пухлин;
- канцерогенний вплив вірусу Епштейна – Барр, вірусу герпесу 8-го типу;
- вплив лікарських препаратів, які використовувалися протягом внутрішньоутробного і неонатального періодів.

Оцінка ступеня імуносупресії та визначення ризику прогресування ВІЛ-інфекції

Оцінка ступеня імуносупресії

- Для оцінки стану імунної системи після уточнення інфекційного статусу дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою (ступеня імуносупресії), визначають абсолютну кількість і процентну частку CD4⁺-Т-лімфоцитів.
- Визначення CD4⁺-Т-лімфоцитів, проведене в динаміці, дозволяє з високою точністю прогнозувати подальший перебіг ВІЛ-інфекції, оцінити ризик розвитку опортуністичних інфекцій та інших станів, обумовлених ВІЛ-інфекцією, оцінити ефективність проведеної АРТ.
- Класифікація ступеня імуносупресії залежно від віку дитини додається (Додаток 2).

Вірусне навантаження

- Вірусне навантаження – кількість копій РНК ВІЛ у 1 мл плазми крові, визначене методом ПЛР.
- Показники вірусного навантаження складно інтерпретувати у дітей першого року життя, оскільки найчастіше вони однотипні як при швидкому, так і повільному прогресуванні захворювання. Прогностичне значення одного окремого кількісного дослідження ПЛР РНК ВІЛ для кожної конкретної дитини незначне.
- При визначенні вірусного навантаження у конкретного хворого рекомендують використовувати ту саму методику аналізу.
- Одночасне дослідження CD4⁺-Т-лімфоцитів і вірусного навантаження, а також їхньої динаміки дозволяє як найточніше прогнозувати перебіг і результат ВІЛ-інфекції у дітей.

Підходи до антиретровірусної терапії

Мета АРТ

- Максимально можливе пригнічення розвитку вірусу в організмі протягом якомога тривалішого періоду часу;
- збереження чи відновлення імунітету (кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів);
- зменшення захворюваності та ризику смерті, обумовлених СНІДом;
- поліпшення якості життя ВІЛ-інфікованої людини.

Стратегія і тактика АРТ

- Для одержання клінічного ефекту антиретровірусні препарати потрібно приймати довічно, оскільки вони не виліковують людину цілком, не елімінують ВІЛ з організму хворого, а лише пригнічують реплікацію ВІЛ.
- Рекомендується до застосування високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) – призначення декількох (як мінімум, трьох) препаратів одночасно. ВААРТ знижує вірусне навантаження до невизначуваного рівня, зменшує ризик розвитку лікарської резистентності.
- Не рекомендується до застосування монотерапія – лікування одним антиретровірусним препаратом приводить до швидкого розвитку резистентності ВІЛ до ліків.

Антиретровірусні препарати

Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)

Механізм дії НІЗТ

- НІЗТ являють собою видозмінені нуклеозиди, що конкурують із природними нуклеозидами в процесі зворотної транскрипції.
- Вони вбудовуються в ланцюг ДНК ВІЛ і припиняють подальший її синтез.

Препарати групи НІЗТ (Додаток 3)

- Абакавір (ABC)
- Диданозин (ddI)
- Ламівудин (ЗТС)
- Ставудин (d4T)
- Зальцитабін (ddC)
- Зидовудин (ZDV, AZT)

Комбіновані препарати групи НІЗТ

- Комбівір – ZDV/ЗТС
- Тризивір – ZDV/ЗТС/ABC.

Комбінація двох НІЗТ входить до більшості протоколів АРТ

- Найбільший клінічний досвід накопичений щодо застосування комбінації ZDV + ЗТС.
- Інші можливі комбінації 2 препаратів групи НІЗТ: ZDV + ddI, d4T + ЗТС, d4T + ddI та ddI + ЗТС.
- Не можна використовувати поєднання ZDV + d4T, бо доведений антагонізм цих препаратів. Не рекомендують поєднувати ddC + ddI, ddC + d4T, ddC + ЗТС.

Тенофовір (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)

- Нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази – новий препарат; застосування у дітей вивчається.

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)

Механізм дії ННІЗТ

- Молекули ННІЗТ безпосередньо з'єднуються з активним центром зворотної транскриптази і блокують процес зворотної транскрипції.

Препарати групи ННІЗТ (Додаток 3)

- Невірапін (NVP)
- Іфавіренц (EFV)
- Делавірдин (DLV) – у дітей не застосовують.

Особливості препаратів групи ННІЗТ

- До препаратів групи ННІЗТ може швидко розвинути резистентність, якщо вони застосовуються як монотерапія чи у складі комбінованої терапії, що недостатньо пригнічує реплікацію ВІЛ.

Інгібітори протеази (ІП)

Механізм дії ІП

- ІП блокують протеазу ВІЛ, перешкоджають поділу специфічних білків (наприклад, p17, p24, p7), утворюють дефектні віріони, що не здатні інфікувати нові клітини.

Препарати групи ІП (Додаток 3)

- Ампренавір (APV)
- Індінавір (IDV)
- Лопінавір/ритонавір (LPV/r)
- Нельфінавір (NFV)
- Ритонавір (RTV)
- Саквінавір (SQV)

Відбір і підготовка хворих для лікування

Перед початком АРТ необхідно провести обстеження дитини, оцінити стан її здоров'я та здатність батьків (опікунів) виконувати призначення.

В обстеженні дитини та виборі кандидатур до початку АРТ беруть участь лікар-педіатр чи дитячий інфекціоніст, фахівець з ВІЛ-інфекції, кваліфікована медична сестра, психолог і соціальний працівник.

Осіб, на піклуванні яких знаходиться дитина, необхідно готувати до початку АРТ. Це дуже важливо, оскільки пропуски в прийманні ліків, недотримання часу їх приймання, зниження їхньої дози призводять до розвитку резистентності ВІЛ до препарату, неефективності АРТ, погіршення стану пацієнта. При резистентності до одного з антиретровірусних препаратів може знизитися сприйнятливість ВІЛ до окремого або всіх препаратів цієї групи, що значно обмежує вибір і погіршує ефективність схем АРТ другого ряду.

Оцінка стану здоров'я дитини та здатності сім'ї виконувати режим АРТ

Персональні дані

- Медична сестра вносить у медичну карту дату народження дитини, стать, адресу, який дитячий заклад відвідує, дані про людей, що доглядають за дитиною.

Антропо-метричні показники

- Медична сестра вимірює антропометричні показники дитини – масу тіла, ріст та окружність голови (у дітей до 2 років); заносить їх у медичну карту дитини в абсолютних числах та у вигляді крапки на графіках зростання антропометричних показників, потім з'єднує крапки в криву лінію кожного показника.
- Динаміку фізичного розвитку за короткий період спостереження оцінюють за співвідношенням маси тіла і росту.
- Динаміку фізичного розвитку за тривалий період спостереження дозволяє оцінити крива маси тіла залежно від віку.

- Динаміку фізичного розвитку за дуже тривалий період спостереження дозволяє оцінити крива росту в залежності від віку.
- На графіках фізичного розвитку відзначається дата вимірювання.
- Точність вимірювань дуже важлива.

Оцінка харчування

- Медична сестра чи лікар (можливо, за участю соціального працівника) оцінює харчовий раціон дитини за попередні огляду 24 години, або харчовий щоденник за 3 доби (якщо батьки його ведуть).
- Відомості про тривалість годування, апетит, будь-які порушення жування, ссання та ковтання, випадки нудоти, блювання, діареї, біль у животі, випадки відмови від їжі, непереносимості харчових продуктів, харчової алергії та дані про швидку стомлюваність вносять до медичної карти.
- При виявленні ознак недостатнього харчування потрібно з'ясувати причину цього стану (як медичну, так і соціальну).

Оцінка соціального статусу

- Медична сестра і (або) соціальний працівник з'ясовує, хто доглядає за дитиною, та відвідує дитину вдома.
- Під час відвідування потрібно оцінити житлові умови, рівень гігієни, наявність води, що відповідає санітарним нормам, і холодильника.
- Необхідно з'ясувати характер взаємин у родині й оцінити здатність людини, що доглядає за дитиною, виконувати режим її лікування.
- Усі дані необхідно записати в медичну карту дитини; вони враховуються при ухваленні рішення про початок АРТ.
- Якщо при відвідуванні вдома були виявлені будь-які проблеми, необхідно запропонувати шляхи їхнього розв'язання.

Оцінка психологічного статусу

- Психолог або лікар, який здійснює нагляд за дитиною, повинен оцінити потребу в допомозі людині, що доглядає за дитиною.

- Для осіб, що доглядають за ВІЛ-інфікованими дітьми, проводять індивідуальні або групові бесіди, мета яких полягає в психологічній підтримці.
- Необхідно направляти батьків (інших осіб, що доглядають за дитиною) в групи підтримки осіб, які отримують АРТ.

Оцінка схем профілактики передачі ВІЛ від матері

- Необхідно з'ясувати, які антиретровірусні препарати одержувала мати під час вагітності і пологів.
- Якщо мати приймала антиретровірусні препарати під час вагітності (для профілактики перинатальної передачі ВІЛ чи для лікування ВІЛ-інфекції), існує імовірність того, що своїй дитині вона передала резистентний штаб вірусу.
- Особливо швидко розвивається резистентність до NVP чи ЗТС. Якщо жінка приймала ці препарати, то їх не слід призначати її ВІЛ-інфікованій дитині.

Обстеження дитини перед початком АРТ

Клінічне обстеження дитини

- Обстеження (не раніше ніж за 5 – 7 днів перед початком АРТ) робить лікар, що здійснює диспансерне спостереження за дитиною та буде контролювати проведення АРТ.
- Обстеження включає:
 - оцінку фізичного розвитку;
 - оцінку нервово-психічного розвитку;
 - оцінку функціонального стану органів і систем.
- До медичної карти необхідно внести дані про перенесені опортуністичні інфекції, супутні захворювання (якщо вони є), контакт з інфекційними хворими.
- Слід оцінити ризик захворіти на туберкульоз і при необхідності обстежити дитину для виключення туберкульозу.
- Лікар повинен визначити клінічну стадію ВІЛ-інфекції.
- Лікар повинен проаналізувати можливу взаємодію обраних антиретровірусних препаратів з лікарськими засобами, що приймає пацієнт у зв'язку з іншими

захворюваннями і станами, оцінити можливість їхнього поєднання, виключити імовірність посилення токсичних ефектів чи зниження ефективності.

- Лікар повинен оцінити здатність дитини приймати запропоновані лікарські форми.

Параклінічне обстеження дитини

- В медичній карті повинні бути результати лабораторних тестів, що підтверджують діагноз ВІЛ-інфекції та показання до АРТ.
- Лабораторне обстеження для оцінки функціонального стану органів і систем дитини проводять не більш ніж за 2 тижні до початку АРТ.
- Перелік досліджень:
 - загальний аналіз крові (з підрахунком лейкоцитарної формули та кількості лімфоцитів і тромбоцитів, гематокриту); загальний аналіз сечі;
 - біохімічні дослідження крові (білірубін, АЛАТ і АСАТ, глюкоза, загальний білок, креатинін);
 - дослідження імунологічного статусу шляхом визначення рівня CD4+ і CD8+-Т-лімфоцитів і співвідношення CD4+/CD8+ Т-лімфоцитів;
 - вірусне навантаження (якщо є можливість).
- За клінічними показаннями з урахуванням стану дитини лікар призначає додаткові дослідження.

Якщо в дитини виявлено гострий перебіг опортуністичної інфекції або будь-які інші захворювання, що супроводжуються декомпенсацією функцій органів чи систем, то, у першу чергу, варто провести етіотропне і патогенетичне лікування цих захворювань, стабілізувати стан дитини, і тільки після цього почати АРТ.

Рівень CD4+-Т-лімфоцитів треба досліджувати після зникнення симптомів гострого інфекційного захворювання.

Критерії відбору дітей для початку антиретровірусної терапії

Відбір дітей для початку АРТ здійснюють з урахуванням віку, наявності результатів діагностичних тестів, клінічної стадії ВІЛ-інфекції, рівня CD4⁺-Т-лімфоцитів.

| Вік | Діагностичні тести ВІЛ | Показання для початку лікування |
|---|--|---|
| Якщо визначення CD4⁺-Т-лімфоцитів можливо | | |
| Молодше 18 місяців | Позитивні вірусологічні тести ¹ | Стадія III (СНІД) за класифікацією ВООЗ (2002), незалежно від процентного вмісту CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів ² . Стадія I чи II при рівні CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів менше 20% ³ |
| | Вірусологічні тести провести неможливо, але дитина серопозитивна чи народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю (визначення анти-тіл до ВІЛ необхідно повторити у 18 місяців для уточнення діагнозу) | Стадія III (СНІД) за класифікацією ВООЗ (2002) при рівні CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів менше 20% |
| 18 місяців і старше | Результат дослідження на антитіла до ВІЛ позитивний (дитина серопозитивна) | Стадія III (СНІД) за класифікацією ВІЗ (2002) незалежно від процентного вмісту CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів. Стадія I або II при рівні CD4 ⁺ -Т-лімфоцитів менше 15% ³ |
| Якщо визначення CD4⁺-Т-лімфоцитів неможливо | | |
| Молодше 18 місяців | Позитивні вірусологічні тести ¹ | Стадія III (СНІД) за класифікацією ВООЗ (2002) ² |
| | Вірусологічні тести провести неможливо, але дитина серопозитивна чи народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю | Терапія не рекомендується ⁴ |

| | | |
|---------------------|--|---|
| 18 місяців і старше | Результат дослідження на антитіла до ВІЛ позитивний (дитина серопозитивна) | Стадія III (СНІД) за класифікацією ВООЗ (2002; СНІД) ² |
|---------------------|--|---|

Примітки.

¹ Визначення ДНК ВІЛ чи РНК ВІЛ методом ПЛР, виявлення антигену р24 у дисоційованих імунних комплексах, культури ВІЛ.

² Початок терапії в дітей, що мають виражені прояви, які відповідають стадії II за класифікацією ВІЛ-інфекції у дітей ВООЗ (2002), включаючи, наприклад, важкий рецидивуючий чи персистуючий оральний кандидоз після неонатального періоду, втрату маси тіла, лихоманку чи важкі бактеріальні інфекції, незалежно від процентного вмісту CD4⁺-Т-лімфоцитів, також можна обговорювати.

³ Для ухвалення рішення про початок АРТ потрібно враховувати ступінь зменшення процентного вмісту CD4⁺-Т-лімфоцитів (якщо визначення можливе).

⁴ Багато клінічних симптомів, що характерні для стадії II і III за класифікацією ВІЛ-інфекції в дітей ВООЗ (2002), не є специфічними тільки для ВІЛ-інфекції, тому при відсутності вірусологічних тестів і неможливості визначення CD4⁺-Т-лімфоцитів, питання про призначення антиретровірусної терапії дітям, народженим ВІЛ-інфікованими жінками, до уточнення їхнього ВІЛ-статусу у віці молодше 18 місяців не повинне обговорюватися без урахування наявності симптоматики.

Підготовка осіб, на піклуванні яких знаходиться дитина, і самої дитини до початку АРТ

Консультації з питань АРТ у дітей

- Підготовка включає бесіди лікаря (консультанта), підготовленого з питань АРТ і консультації, з особами, на піклуванні яких знаходиться дитина.
- Обговорювані питання:
 - мета АРТ, механізм дії антиретровірусних препаратів;
 - щоденна схема прийому препаратів;
 - правила застосування препаратів (взаємозв'язок прийому препаратів з їжею, з іншими препаратами);
 - способи зменшення неприємних смакових якостей препаратів;
 - правила збереження препаратів;
 - негативні наслідки недотримання режиму і зниження дозування антиретровірусних препаратів;
 - організація прийому ліків, якщо батьки працюють чи дитина відвідує школу;

– механізм і режим одержання антиретровірусних препаратів у лікувально-профілактичному закладі.

- Лікар повинен надати батькам (опікунам) у письмовому вигляді щоденну схему лікування з указівкою назви кожного препарату, його дози, кількості таблеток (сиропу) на 1 прийом, часу приймання, співвідношення приймання препарату з вживанням їжі, можливі побічні дії, особливі вказівки щодо застосування і зберігання.
- Батьків (опікунів, персонал закладів, де знаходяться діти на державному піклуванні) навчають методиці давання ліків дітям.

Консультації з інших питань

- Медична сестра чи лікар проводять бесіди з питань:
 - харчування дітей;
 - профілактики інфекцій, у тому числі пневмоцистної пневмонії, туберкульозу; профілактичних щеплень;
 - вірогідних порушень стану дитини, при яких потрібно негайно звернутися до медичних працівників.

Навчання дітей

- Дітей віком від 3 років навчають приймати ліків (таблетки і капсули).
- Дітям віком від 3 років у доступній їм формі пояснюють механізм дії ліків, необхідність виконання призначень.

Фактори, що сприяють дотриманню режиму прийомання препаратів

- Чітке визначення особи, яка даватиме дитині ліки. Ця людина повинна мати можливість щодня давати дитині препарати в в один і той же час, регулярно водити дитину на обстеження, 1 раз на місяць одержувати в лікувальному закладі антиретровірусні препарати.
- Наявність у батьків (опікунів) листа призначень, у якому чітко написані назви препаратів, кількість таблеток чи об'єм сиропу на кожен прийом, час прий-

мання, співвідношення приймання препаратів та їжі, особливі інструкції з приймання і зберігання препарату.

- Обговорення проблем, пов'язаних з життям дитини (режим сну і приймання їжі, відвідування школи, пріоритети в їжі й ін.) і визначення оптимального шляху їхнього розв'язання.
- Орієнтування батьків (опікунів) на виконання призначень.
- Пояснення механізму дії ліків в організмі.
- Навчання людини, на піклуванні якої знаходиться дитина, техніці давання ліків дитині.
- Навчання людини, на піклуванні якої знаходиться дитина, прийомам зниження неприємних смакових ефектів від ліків.
- Інформування дитини (у доступній їй формі) про необхідність приймати ліки, механізм їхньої дії, важливість дотримання режиму приймання препаратів.
- Навчання дитини віком від 3 років приймати ліки.
- Наявність групи підтримки (телефони й адреси осіб, що можуть подати допомогу у проведенні АРТ).
- Технічні пристосування:
 - листи призначень на кожен тиждень, у яких є графа, де слід відзначати виконання призначень;
 - ігри, книжки для дітей про ВІЛ і ВААРТ;
 - спеціальні коробочки, у яких чітко розкладені таблетки на кожен прийом протягом 1 тижня;
 - будильники, запрограмовані подавати сигнал під час кожного приймання медикаментів.

Вибір схеми лікування першого ряду

Що потрібно враховувати при виборі стартової схеми АРТ

- Наявність окремих препаратів на тривалий термін.
- Можливість комбінації цих препаратів.
- Можливість і здатність дітей приймати ці препарати і їхні лікарські форми.
- Можливість дотримуватися запропонованого режиму АРТ.
- Схему проведеної профілактики передачі ВІЛ від матері дитині.
- ВААРТ у дітей повинна включати 3 препарати (як мінімум, 2 препарати з групи НІЗТ).
- Монотерапія неприпустима.

Терапія першого ряду включає 2 препарати з групи НІЗТ і 1 препарат із групи ННІЗТ

- ZDV + 3TC + NVP призначають ВІЛ-інфікованим дітям, яким не проводили профілактику передачі ВІЛ від матері за допомогою NVP і їхні матері не одержували ВААРТ із NVP під час вагітності.
- Проведення профілактики передачі ВІЛ від матері дитині ZDV не є протипоказанням для призначення цієї схеми АРТ дитині.
- Протипоказанням для призначення NVP є порушення функції печінки з підвищенням рівня трансаміназ у 5 і більше разів.
- Замість NVP (при наявності до нього протипоказань) з 2 препаратами групи НІЗТ можна призначати EFV (у дітей віком від 3 років) чи 1 препарат із групи ІП (NFV чи LPV/r).
- Призначення ZDV протипоказане при анемії:
 - НЬ нижче 70 г/л у дітей у віці 6 місяців – 6 років;
 - НЬ нижче 80 г/л у дітей у віці 7 – 12 років;
 - НЬ нижче 90 г/л і Нt менш 30% у віці від 12 років.
- У разі неможливості застосувати ZDV призначають комбінацію 2 інших препаратів групи НІЗТ (d4T+ddI, d4T+3TC, і ddI+3TC) з NVP.

2 препарати групи НІЗТ і 1 препарат групи ІІІ

- Якщо дитині проводили профілактику передачі ВІЛ від матері за допомогою NVP, то стартова схема включає: ZDV + 3TC + NFV.
- У разі неможливості застосувати ZDV призначають комбінацію 2 інших препаратів групи НІЗТ (d4T+ddI, d4T+3TC, і ddI+3TC) з NFV.

АРТ при туберкульозі

- АРТ починають, як мінімум, через 2 місяці після початку протитуберкульозної терапії; ще краще почати АРТ після завершення повного курсу протитуберкульозної терапії. Ранній початок АРТ на фоні протитуберкульозної терапії можливий тільки у дітей з тяжким ступенем імуносупресії або тяжкими проявами ВІЛ-інфекції.
- Стартова схема АРТ включає поєднання 3 препаратів групи НІЗТ: ZDV + 3TC + ABC чи ZDV + 3TC + EFV.

Моніторинг антиретровірусної терапії

Що потрібно моніторувати

- Ефективність лікування.
- Безпеку лікування.
- Дотримання режиму приймання препаратів.

Параметри, що дозволяють оцінити ефективність і безпеку АРТ

- Динаміка росту і маси тіла дитини.
- Динаміка нервово-психічного розвитку дитини.
- Клінічний стан дитини.
- ахворюваність дитини.
- Лабораторні показники (загальноклінічні лабораторні дослідження крові і сечі, біохімічні показники крові).
- Імунний статус (рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів).
- Вірусне навантаження.

Порядок оглядів і лабораторного обстеження

- Через 2 тижні після початку лікування – перше відвідування лікаря: антропометрія, клінічний огляд, проведення загальних аналізів крові та сечі, дослідження АЛАТ, АСАТ.
- Через 4 тижні після першого обстеження (6 тижнів від початку АРТ) – наступне клініко-лабораторне обстеження дитини (антропометрія, клінічний огляд, проведення загальних аналізів крові та сечі, дослідження АЛАТ, АСАТ).
- Далі клініко-лабораторне обстеження проводять 1 раз у 12 тижнів. Рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів і вірусне навантаження (якщо є можливість) визначають 1 раз у 12 тижнів, якщо немає показань для частіших досліджень.
- Залежно від клінічного стану дитини лікар може призначити додаткові дослідження.

При проведенні ВААРТ кожні 12 тижнів потрібно перераховувати дозу антиретровірусних препаратів, призначених дитині, виходячи з отриманих резуль-

татів антропометрії. При ефективності АРТ дитина росте і додає масу тіла, тому дозу препаратів потрібно збільшувати, роблячи перерахування на фактичну масу тіла чи площу поверхні тіла на момент огляду.

Моніторинг ефективності антиретровірусної терапії

Критерії ефективності застосовуваної схеми АРТ

- Позитивна крива росту і маси тіла дитини.
- Прогресивний нервово-психічний розвиток дитини, поліпшення когнітивної функції мозку.
- Поліпшення клінічного стану.
- Зменшення частоти чи відсутність бактеріальних і опортуністичних інфекцій.
- Збільшення абсолютної кількості чи процентного вмісту CD4⁺-Т-лімфоцитів.
- Динаміка декількох досліджень вірусного навантаження. У дітей не можна судити про ефективність АРТ, орієнтуючись на одиничне дослідження вірусного навантаження.

Клінічні критерії неефективності АРТ

- Прогресуюче погіршення функції ЦНС (zareєстроване при оглядах і підтвержене 2 чи більше ознаками: порушення росту головного мозку, погіршення когнітивної функції на підставі психометричного тестування чи клінічні ознаки порушення рухової функції).
- Затримка в рості (постійне відхилення від норми співвідношення маса тіла/ріст, чи плоска крива росту, незважаючи на адекватне харчування і відсутність інших несприятливих факторів або захворювань).
- Прогресування захворювання, що може проявлятися виникненням нових СНІД-індикаторних захворювань. Однак варто враховувати, що розвиток нових опортуністичних інфекцій у пацієнтів з важким ступенем імуносупресії в перші місяці після початку лікування не свідчить про неефективність АРТ, а є результатом порушення імунітету.

Імунологічні критерії неефективності АРТ

- Зміна імунної категорії. Однак мінімальні зміни процентного вмісту CD4⁺-Т-лімфоцитів, що можуть

привести до зміни імунної категорії (від 26% до 24% чи від 16% до 14%) менш значимі, ніж різке і значне зниження навіть у межах однієї і тієї ж категорії (зниження від 35% до 25%).

- Зниження на 5% і більше вмісту CD4⁺-Т-лімфоцитів у дітей з імунною категорією 3 (від 15% до 10% чи від 10% до 5%).
- Різке і значне зниження абсолютної кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів (більше 30% протягом менше 6 міс).
- Імунологічні критерії неефективності АРТ можна вважати достовірними, якщо зниження кількості чи відсотка CD4⁺-Т-лімфоцитів виявлено двічі з інтервалом, як мінімум, в 1 тиждень.

Вірусологічні критерії неефективності АРТ

- У дітей, що одержують 2 НІЗТ + 1 ІП через 8 – 12 тижнів лікування, спостерігається зниження базового рівня вірусного навантаження приблизно у 10 разів (1,0 log₁₀), а в дітей, що одержують менш сильнодіючу АРТ, зниження вірусного навантаження менш, ніж у 5 разів (0,7 log₁₀) у порівнянні з базовим рівнем.
- Через 4 – 6 місяців після початку АРТ вірусне навантаження не знижаються до рівня, що не проявляється.
- Після періоду рівня вірусного навантаження, що не проявляється, РНК ВІЛ визначається в плазмі крові.
- У дітей у віці від 2 років спостерігається підвищення вірусного навантаження більш ніж у 3 рази (більш 0,5 log₁₀), а у дітей віком до 2 років підвищення вірусного навантаження більш ніж у 5 разів (більш 0,7 log₁₀).

Моніторинг дотримання режиму прийому препаратів

Організація видачі антиретро-вірусних препаратів

- Лікар повинен ретельно розраховувати кількість кожного препарату на 4 тижні.
- У початковий період АРТ препарати доцільно видавати на 4 тижні.
- Якщо особи, на піклуванні яких знаходиться дитина, ретельно виконують призначення протягом 6 місяців, дитина добре переносить АРТ, препарати можна видавати на 12 тижнів.

Оцінка якості виконання призначень

- Якість виконання призначень (дотримання режиму) можна оцінити за наступною формулою:

$$(A - B) : A \times 100\% , \text{ де}$$

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

B – кількість залишених таблеток за 4 тижні.

- Дотримання режиму на 95% і більше вважається гарним.
- Дотримання режиму на 80% і менше, вважається поганим, оскільки швидко призводить до резистентності до ліків.

Моніторинг резистентності до антиретровірусних препаратів

Резистентність до антиретро-вірусних препаратів

- Резистентність до антиретровірусних препаратів – можливість ВІЛ проходити свій життєвий цикл і продукувати нові копії в присутності цього препарату – одна з основних причин неефективності АРТ.
- Проявляється:
 - клінічним прогресуванням захворювання;
 - затримкою в рості (плоска крива росту);
 - прогресуванням ураження ЦНС та затримкою нервово-психічного розвитку;
 - наростанням імуносупресії;
 - наростанням вірусного навантаження.
- Швидко розвивається при:
 - монотерапії;
 - недотриманні режиму прийманні препаратів;
 - зменшенні дози препаратів.

Визначення генотипної резистентності

- Визначення мутації ВІЛ, виявлення змін його генів, що кодують ферменти, зворотну транскриптазу, протеазу.
- Цей тест виявляє резистентність тільки домінантних різновидів вірусу в організмі (більше 20%). Тривалість дослідження – 1 – 2 тижні. Недостатній досвід технічного проведення цього тесту може вплинути на результат. При вірусному навантаженні

менше 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові дослідження неможливе.

- Трагування результату засноване на знанні типів мутацій, що виявляються при резистентності до окремих препаратів, і потенційної перехресної резистентності до інших препаратів.

Перехресна резистентність

- Вироблення стійкості до одного препарату створює резистентність і до інших препаратів з тієї ж групи.

Визначення фенотипної резистентності

- Оцінка можливості ВІЛ проходити свій життєвий цикл при різних концентраціях антиретровірусних препаратів.
- Це дослідження відображає загальний ефект резистентності, включаючи множинні мутації. При цьому дослідженні визначають концентрацію препарату, що пригнічує реплікацію вірусу (inhibitory concentration – IC₅₀ чи IC₉₀). Співвідношення величин IC₅₀, отриманих у цьому тесті й у референтних вірусів, називають ступенем резистентності. При інтерпретації результату необхідна допомога фахівця. Тест технічно менш складний, але більш тривалий (приблизно 3 тижні) і дорогий, ніж визначення генотипної резистентності. Виявляє резистентність тільки домінантних різновидів вірусу (більше 20%). Проведення дослідження неможливо при вірусному навантаженні менше 500 – 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові.

Показання для дослідження резистентності

- Резистентність досліджують при неефективності АРТ перед вибором нової схеми лікування.

Протипоказання для дослідження резистентності

- Дослідження лікарської резистентності не проводять:
 - до початку першого курсу терапії;
 - якщо після відміни АРТ пройшло більше 2 тижнів.

Ускладнення антиретровірусної терапії та їх лікування

Приймаючи антиретровірусні препарати, у пацієнтів можуть виникати побічні ефекти терапії (Додатки 3, 4). Особи, на піклуванні яких знаходиться дитина, повинні бути готові до їх появи. При підготовці до початку АРТ і консультуванні в процесі лікування осіб, на піклуванні яких знаходиться дитина, інформують:

- які побічні ефекти можуть бути;
- як можна допомогти дитині;
- у якому випадку потрібно негайно звернутися по допомогу до лікаря.

Батьків (опікунів) і дітей потрібно попередити, що всі антиретровірусні препарати в початковий період лікування можуть викликати нудоту, блювання, діарею, але через 4 – 6 тижнів ці побічні дії АРТ зникають. У цей період (при блюванні та діареї) необхідно давати дитині достатній об'єм рідини для профілактики дегідратації.

При виникненні важких і загрозливих для життя і здоров'я людини ускладнень лікувальний препарат (препарати) відмінити негайно (наприклад, реакція гіперчутливості, синдром Стівена-Джонсона, гострий панкреатит, токсичний гепатит, лактат-ацидоз, периферична нейропатія тяжкого ступеня), а пацієнта госпіталізують для проведення патогенетичної та синдромної терапії.

Характеристика можливих побічних дій АРТ

Лактат-ацидоз і стеатоз печінки

- Може виникати при використанні НІЗТ (ризик 1,3 на 1000 випадків).
- Фактори ризику: ожиріння, тривале використання препарату.
- Патогенез: токсична дія лікарських препаратів на фермент, що відповідає за синтез мітохондріальної ДНК.
- Клініка: стомлюваність, слабкість, зниження апетиту аж до анорексії, нудота, блювання, біль у животі, збільшення печінки, зниження маси тіла, м'язова слабкість, міалгія, парестезія.
- Лабораторні зміни: гіперлактатемія, підвищення

рівнів трансаміназ, креатиніну, фосфокінази, ЛДГ, ліпази й амілази.

- Тактика ведення: при виявленні лактат-ацидозу АРТ припиняють до зникнення симптомів, у другій лінії препарати групи НІЗТ не використовують (за винятком АВС).
- Лікування: призначають тіамін і рибофлавін; патогенетична та синдромна інтенсивна терапія (ШВЛ при вираженій дихальній недостатності, інфузійна терапія, бікарбонат натрію, гемодіаліз).

Токсичне ураження печінки

- Проявляється збільшенням рівня трансаміназ у сироватці крові в 3 – 5 разів.
- Лабораторні зміни не супроводжуються будь-якою клінічною симптоматикою.
- У деяких випадках показники нормалізуються мимовільно без відміни препаратів або зміни схеми АРТ.
- При прийманні NVP ураження відзначають у 12,5% випадків.
- Препарати групи ІІІ (RTV чи SQV + RTV частіше, ніж IDV, NFV, SQV) можуть викликати ураження у будь-який період лікування. При наявності в пацієнта вірусного гепатиту В чи С ризик гепатотоксичної дії ІІІ зростає.
- При прийомі препаратів групи НІЗТ (ZDV, ddI, d4T) ураження відзначають у 1% випадків.

Токсичний гепатит

- Спостерігають у 1,1% пацієнтів, що приймають NVP.
- Клінічні прояви маніфестують у перші 12 тижнів прийманні NVP.
- Можливий блискавичний розвиток некрозу печінки з несприятливим результатом: швидко прогресують гепатомегалія, жовтяниця, печінкова недостатність, порушення з боку травного тракту, грипоподібний синдром.
- Призначення NVP у половинній дозі протягом перших 2 тижнів дозволяє знизити ризик розвитку токсичного гепатиту.
- При прийомі NVP контроль клінічного стану, рівня трансаміназ і білірубину в плазмі крові здійснюють:
 - протягом першого місяця – кожні 2 тижні;
 - у перші 12 тижнів – 1 раз у 4 тижні;
 - потім 1 раз у 12 тижнів.

- Якщо приймання NVP ускладнюється токсичним гепатитом, його варто відмінити і не призначати надалі.

Гострий панкреатит

- Може розвиватися при прийманні ddI, d4T, 3TC (рідко)
- Клініка: нудота, блювання, біль у животі.
- Лабораторні дослідження: вміст амілази і ліпази в сироватці крові.
- При встановленні діагнозу гострого панкреатиту всі антиретровірусні препарати відмінюють до зникнення симптомів.
- Препаратами вибору другої лінії є ZDV або ABC.

Гіперглікемія, цукровий діабет

- Спостерігаються в 3 – 17% пацієнтів, що одержують ВААРТ із препаратами групи ІІ.
- Рівень глюкози в крові підвищується в середньому через 2 місяці після початку лікування ІІ.
- При відміні препаратів порушення метаболізму зникають.
- Якщо необхідно продовжити АРТ, то рівень глюкози знижують препаратами для лікування цукрового діабету, включаючи інсулін.
- Пацієнтів варто інформувати про можливість виникнення гіперглікемії і цукрового діабету, розповісти про їхні клінічні прояви.
- Потрібно контролювати рівень глюкози в крові кожні 12 тижнів протягом 1-го року лікування ІІ. Досліджувати толерантність до глюкози недоцільно.

Гіперліпідемія

- Характеризується підвищенням у крові рівня холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності.
- Виникає при прийом окремих препаратів із групи ІІ і ННІЗТ.
- При АРТ в осіб, що входять до групи ризику щодо розвитку захворювань серцево-судинної системи, потрібно контролювати показники ліпідного обміну.

Ліподистрофія

- Спостерігається в 25 – 75% пацієнтів, що одержують ІІ, а також НІЗТ (при тривалому застосуванні d4T), як у чоловіків, так і в жінок (як правило, у дорослих).
- Клініка: перерозподіл підшкірної жирової кліткови-

ни, відкладення жиру в ділянці шиї («горб буйвола», «дорзоцервікальне ожиріння»), грудей, живота й атрофія підшкірної жирової клітковини на обличчі, кінцівках, сідницях.

- Часто поєднується з метаболічними порушеннями – гіперглікемією, гіперліпідемією, лактат-ацидозом.
- Діагностика: розрахунок співвідношення окружності талії й окружності стегон. У нормі цей показник у жінок більше 0,85, у чоловіків – більше 0,95.
- Ефективного лікування ліподистрофії немає. При відміні препаратів тільки в окремих пацієнтів спостерігається поліпшення, позитивний ефект може дати застосування соматотропного гормону.

Остеонекроз, остеопенія, остеопороз

- У дітей частіше спостерігають некроз шийки стегна (хвороба Пертеса) і ураження хребта.
- Клініка: біль в ураженій ділянці.
- Безсимптомне ураження кісток виявляють у 5% ВІЛ-інфікованих.
- Діагностика заснована на даних рентгенографії та комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії.
- Ризик збільшується при прийманні глюкокортикоїдів, при гіперліпідемії, підвищенні згортання крові.
- Для профілактики і лікування первинного остеопорозу рекомендують дієту, що містить достатню кількість кальцію і вітаміну D.
- При остеопорозі й у випадку перелому призначають кальцитонін.

Реакції гіперчутливості і висипання на шкірі

- Частіше виникають при застосуванні ННІЗТ.
- У більшості випадків висипання легкого або середнього ступеня тяжкості з'являються протягом 1 тижня прийому препаратів. При цьому немає необхідності відмінити препарати, досить призначити антигістамінні засоби.
- При ураженні шкіри тяжкого ступеня (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермоліз) антиретровірусні препарати одразу відмінюють.
- NVP може викликати DRESS syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome) – поява висипки супроводжується еозінофілією та сис-

темним ураженням.

- Якщо при прийманні NVP у перші 14 днів з'явилася висипка, не слід підвищувати дозу препарату до її зникнення.
- Ефективність профілактичного призначення глюкокортикоїдів і антигістамінних препаратів у початковий період приймання NVP не доведена.
- При виникненні реакції гіперчутливості тяжкого ступеня не слід призначати пацієнту надалі будь-які препарати групи ННІЗТ.
- Поява на шкірі висипки легкого або середнього ступеня тяжкості при прийомі одного з препаратів групи ННІЗТ не є протипоказанням до призначення в майбутньому іншого препарату цієї групи.
- При прийманні ABC у 5% пацієнтів розвивається генералізована реакція гіперчутливості (підвищення температури тіла, виразки слизових оболонок порожнини рота і стравоходу, збільшення лімфатичних вузлів, задишка, біль у животі і горлі, лімфопенія, підвищення рівня кретиніну) як з висипкою на шкірі, так і без неї. Препарат слід одразу відмінити і більше не призначати, оскільки тому що це може привести до летального наслідку.
- При прийманні APV у 1% пацієнтів з'являються висипання на шкірі.

Периферична нейропатія

- Може виникати як ускладнення прийманні ddI, d4T, 3TC (рідко).
- Клініка: біль, поколювання, парестезія, втрата чутливості в дистальних відділах кінцівок, м'язова слабкість, зниження рефлексів.
- З появою симптоматики перераховані препарати відмінюють. Симптоми, як правило, зникають через 2 – 3 тижні.
- Надалі комбінацію ddI + d4T можна замінити однією з наступних комбінацій: ddI + ZDV чи d4T + 3TC.

Пригнічення кровотворної функції кісткового мозку

- При лікуванні ZDV часто спостерігаються анемія, гранулоцитопенія (нейтропенія).
- При важкій анемії призначають еритропоетин, філграстим.
- При відсутності ефекту від такої терапії ZDV замінюють на d4T.

Вибір схеми лікування другого ряду

Підстави для заміни схеми АРТ

1. Неєфективність протоколу, що виявляється в прогресуванні захворювання, погіршенні клінічних, імунологічних чи вірусологічних показників.
2. Токсичність чи непереносимість призначених препаратів.
3. Виникнення в пацієнта захворювань, не пов'язаних з ВІЛ-інфекцією і прийомом препаратів (наприклад, вірусного гепатиту В та ін.).
4. Поява нових, більш ефективних препаратів і схем лікування.

Рішення про заміну схеми АРТ

- Рішення приймає комісія на підставі:
 - аналізу результатів клінічного обстеження,
 - 2 результатів визначення вмісту CD4⁺-Т-лімфоцитів (при неєфективності АРТ);
 - оцінки дотримання режиму прийому препаратів;
 - можливості вибору нової схеми АРТ з урахуванням можливих наслідків прийому нових препаратів (їхні побічні дії, взаємодія з іншими препаратами й ін.).

Якщо заміну схеми АРТ обумовлено неєфективністю терапії та не можна визначити, до якого препарату розвинулася резистентність, доцільно відмінити всі антиретровірусні препарати і призначити 3 інших антиретровірусних препарати.

Схеми другої лінії препаратів, що призначають при неєфективності першої лінії препаратів

- Схему з препаратами групи ННІЗТ замінюється на схему з препаратами групи ІІ або, навпаки (препарат з групи ІІ замінюється на препарат з групи ННІЗТ), а 2 препарати з групи НІЗТ замінюють на 2 інші препарати з цієї ж групи. Наприклад, схему ZDV + 3TC + NVP замінюють на схему d4T + ddI + NFV чи LPV/г. Дітям, здатним ковтати капсули, також можна призначити інші препарати з групи ІІ: SQV/г, IDV/г.
- Якщо була неєфективна схема з ННІЗТ, не слід призначати інший препарат із групи ННІЗТ, оскільки до препаратів цієї групи часто виникає перехресна резистентність.
- Схему ZDV + 3TC + NFV замінюють на схему d4T + ddI + NVP чи EFV. Схему з NFV також можна замінити

ти на іншу, що включає, крім 2 препаратів групи НІЗТ, препарати з групи ІП (наприклад, LPV/r).

Якщо виявлена непереносимість (несприйнятливість) чи токсичність препарату, його замінюють на інший з тієї ж групи, але без подібних побічних дій. Не слід відмінити однин препарат і залишати пацієнта на моно- чи бітерапії.

Схеми препаратів другої лінії, що призначаються у випадку побічної дії одного з препаратів у схемах першої лінії

- При розвитку анемії тяжкого ступеня чи гранулоцитопенії, непереносимості ZDV препарат замінюють d4T. Наприклад, схему ZDV + 3TC + NVP замінюють на схему d4T + 3TC + NVP, а схему ZDV + 3TC + NFV – на d4T + 3TC + NFV.
- При непереносимості 3TC, розвитку захворювань підшлункової залози препарат замінюють на ddI.
- При гіперчутливості до NVP чи наявності до нього інших протипоказань у дітей у віці до 3 років його замінюють на NFV, у дітей віком від 3 років – на EFV або препарати групи ІП.
- Якщо при застосуванні ddI + d4T розвинулася периферична нейропатія, то можна замінити 1 препарат, змінивши комбінацію на ddI + ZDV чи d4T + 3TC.
- Якщо в пацієнта виникла реакція гіперчутливості тяжкого ступеня, то препарат, що викликав цю реакцію, потрібно відмінити і надалі не призначати.

Критерії відміни антиретровірусної терапії

Клінічні критерії

- Розвиток тяжких побічних ефектів антиретровірусних препаратів, таких як реакція гіперчутливості, висипання на шкірі тяжкого ступеня, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний гепатит, гострий панкреатит, лактатацидоз, тяжкий ступінь периферичної нейропатії.

Соціальні критерії

- Особи, на піклуванні яких знаходиться дитина, не водять дитину для клініко-лабораторного обстеження (пропущено більше 3 відвідувань); за даними медичного (соціального) працівника, який здійснює патронаж чи диспансерне спостереження, не дотримується режиму приймання препаратів, при цьому немає інших осіб, які б могли здійснювати догляд та давати дитині препаратів.

Система спостереження за хворими

Диспансерне спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми здійснюють

- Існуючі диспансерні відділення Українського й обласних (міських) центрів профілактики і боротьби зі СНІДом.
- Кабінети інфекційних захворювань (КІЗ) поліклінік за місцем проживання пацієнтів.
- У випадку відсутності таких – дільничні педіатри чи дитячі лікарі-інфекціоністи стаціонару.

Диспансерне спостереження неповнолітніх (до 18 років)

- Здійснюється за згодою його законних представників, що можуть бути присутніми при огляді пацієнта.
- У випадку встановлення опікунства над ВІЛ-інфікованими чи хворими на СНІД диспансерне спостереження проводиться за згодою опікунів.

Мета диспансерного спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми

- Надання комплексної лікувально-профілактичної допомоги;
- своєчасне виявлення ознак прогресування захворювання;
- профілактика розвитку опортуністичних інфекцій як кофакторів прогресування ВІЛ-інфекції;
- консультування батьків (опікунів) дитини з питань догляду та харчування;
- психологічна підтримка, допомога в соціальній адаптації.

Порядок вибору дітей для початку лікування чи зміни схеми АРТ

- Показання до початку АРТ визначають лікарі, що здійснюють диспансерне спостереження за дітьми, народженими ВІЛ-інфікованими жінками, та дітьми з ВІЛ-інфекцією.
- Призначення АРТ або зміну схеми лікування здійснює комісія, затверджена наказом регіонально-

го центру профілактики і боротьби зі СНІДом, на підставі представлених даних клінічного, лабораторного, імунологічного обстеження дитини.

- До складу комісії, що призначає АРТ, входять педіатр (лікар-інфекціоніст дитячий), що здійснює диспансерне спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми, фахівець з питань ВІЛ-інфекції/СНІДу в дітей, заступник головного лікаря по поліклінічній або лікувальній роботі та інші фахівці центру профілактики і боротьби зі СНІДом.

Порядок диспансерного спостереження за дітьми

Діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, до уточнення їхнього ВІЛ-статусу

- Огляд лікаря-педіатра на першому місяці життя – кожні 2 тижні, у віці з 1 до 12 місяців – щомісяця, потім до уточнення ВІЛ-статусу – 1 раз у 3 місяці.
- Під час планового огляду необхідно:
 - провести діагностику розповсюджених захворювань і призначити відповідне лікування;
 - перевірити, чи є неспецифічні симптоми, що можуть бути проявами ВІЛ-інфекції;
 - провести тестування на ВІЛ (при необхідності);
 - оцінити динаміку фізичного та нервово-психічного розвитку дитини;
 - переглянути карту вакцинації дитини та виконати необхідні щеплення;
 - призначити, проконтролювати чи скасувати хіміопротекцію пневмоцистної пневмонії;
 - провести скринінгове обстеження на туберкульоз;
 - дати матері (чи особам, що доглядають за дитиною) рекомендації з догляду, вигодовування (харчування) дитини.
- Діагностику ВІЛ-інфекції за допомогою ПЛР ДНК ВІЛ або ПРЛ РНК ВІЛ здійснюють у віці 48 годин – 4 місяців, при обмежених можливостях – за клінічними показаннями. Визначення ВІЛ-статусу дитини методом дослідження антитіл до ВІЛ у ІФА (з підтвердженням позитивного результату імуноблотом) – у віці 18 місяців.

- Диспансерний нагляд дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, слід здійснювати у віці до 18 місяців, незалежно від їх ВІЛ-статусу в зв'язку з підвищеним ризиком захворюваності та смертності. Зняття дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, з обліку як неінфікованих ВІЛ здійснюють на підставі серологічних тестів у віці 18 місяців і старше.
- Розгорнутий клінічний аналіз крові на першому році життя 1 раз у 3 місяці або за клінічними показаннями.
- Контроль ступеня імуносупресії в 1 і 4 місяці, потім до уточнення ВІЛ-статусу залежно від наявності клінічних показань.

I стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ, 2002

- Огляд педіатра чи дитячого інфекціоніста 1 раз у 3 – 6 місяців.
- При кожному клінічному обстеженні необхідно зробити вимірювання маси тіла і росту дитини; у дітей у віці до 2 років також вимірюють окружність голови. На підставі отриманих результатів антропометрії в історії розвитку дитини слід будувати криві маси тіла, росту й окружності голови.
- При кожному клінічному обстеженні необхідно оцінити нервово-психічний розвиток дитини (у дітей перших 3 років життя за таблицями розвитку моторних і психічних навичок; у дітей віком від 3 років – за допомогою тестів для оцінки когнітивної функції).
- При кожному огляді лікар відзначає в медичній документації:
 - стан шкіри і слизових оболонок;
 - розміри лімфатичних вузлів;
 - розміри привушних слинних залоз;
 - стан дихальної, серцево-судинної і травної систем, ЦНС;
 - розміри печінки і селезінки.
- У медичній документації лікар також повинен відзначити перенесені захворювання, підвищення температури тіла, епізоди блювання, розрідження випорожнень, кровотечі, що були в дитини в період між оглядами.

- Лабораторне обстеження 1 раз у 6 місяців.
- Обсяг обстеження:
 - розгорнутий загальний аналіз крові (з підрахунком кількості лімфоцитів, тромбоцитів, гематокриту);
 - загальний аналіз сечі;
 - аналіз калу на яйця гельмінтів;
 - біохімічні дослідження крові (білірубін, АлАТ і АсАТ, глюкоза, загальний білок і білкові фракції);
 - рівень CD4⁺-, CD8⁺-Т-лімфоцитів та їхнє співвідношення;
 - вірусне навантаження (якщо можливо);
 - скринінг на туберкульоз.
- Необхідність у додаткових дослідженнях і консультаціях фахівців визначає лікар, що здійснює диспансерне спостереження за дитиною, на підставі виявленої в дитини патології.

II стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ, 2002

- Клінічний огляд педіатра чи дитячого інфекціоніста 1 раз у 3 місяці.
- Контрольно-діагностичні обстеження 1 раз у 3 – 6 місяців.
- Обсяг клінічного, лабораторного й інструментального обстеження такий же, як у першій групі.
- Якщо в пацієнта виявлений важкий ступінь імуносупресії (рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів менш 15%), повторне дослідження проводять через 1 місяць.

III стадія ВІЛ-інфекції за класифікацією ВООЗ, 2002

- Частота спостереження педіатром чи лікарем-інфекціоністом дитячим, а так само частота лабораторного й інструментального обстеження залежать від клінічної ситуації.
- При опортуністичних інфекціях показане стаціонарне лікування до досягнення стану ремісії.
- При тяжкій імуносупресії огляд лікаря-педіатра на ділянці 1 раз на місяць.
- Обсяг клінічного, лабораторного й інструментального обстеження такий же, як у перших двох групах.

Резюме

Призначення антиретровірусної терапії дітям визначається клінічними проявами ВІЛ-інфекції та ступенем імуносупресії з урахуванням їх віку.

1. Критерії відбору дітей для антиретровірусної терапії:

- ВІЛ-серопозитивні діти до 18 місяців життя з позитивним результатом вірусологічного тесту (ПЛР ДНК ВІЛ, ПЛР РНК ВІЛ, антиген р24) і III стадією ВІЛ-інфекції відповідно до класифікації ВООЗ, 2002.
- ВІЛ-серопозитивні діти до 18 місяців життя при відсутності результатів вірусологічних тестів з III стадією ВІЛ-інфекції та рівнем CD4⁺-Т-лімфоцитів <20 %.
- Діти віком від 18 місяців життя, що мають I або II стадію ВІЛ-інфекції та рівень CD4⁺-Т-лімфоцитів <15% або III стадію ВІЛ-інфекції незалежно від кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів.

2. Комбінована антиретровірусна терапія у дітей.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, дітям призначають комбінацію з трьох антиретровірусних препаратів.

Схеми антиретровірусної терапії для ВІЛ-інфікованих дітей

| Схема | Препарати | Разова доза | Число прийомів за добу | Тактика ведення хворого |
|------------------------------|-----------------------|--|------------------------|---|
| Перша лінія | | | | |
| Схема з NVP: ZDV + ЗТС + NVP | идовудин (ZDV, AZT) + | 180 мг/м ² | 2 | Призначають дітям, яким не проводили профілактику перинатальної трансмісії ВІЛ з використанням NVP, за умови, що трансамінази не перевищують норму більш ніж у 5 разів. |
| | Ламівудин (ЗТС) + | 4 г/кг | 2 | |
| | Невірапін (NVP) | 150 - 200 мг/м ² 14 днів, потім 150 - 200 мг/м ² | 1 2 | |

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| Схема з NFV: ZDV + 3TC + NFV | Зидовудин (ZDV, AZT) + | 180 мг/м ² | 2 | Призначають дітям, яким проводили профілактику перинатальної трансмісії ВІЛ з використанням NVP. |
| | Ламівудин (3TC) + | 4 г/кг | 2 | |
| | Нельфінавір (NFV) | 55 - 60 мг/кг | 2 | |
| Друга лінія препаратів, яку призначають при неефективності (резистентності) першої лінії | | | | |
| Схема з NVP(ZDV + 3TC + NVP) замінюється на d4T+ddI+NFV або LPV/г | Ставудин (d4T) + | 1 мг/кг при масі тіла <30 кг; 30 мг при масі тіла 30-60 кг; 40 мг при масі тіла >60 кг | 2 | Якщо немає можливості визначити, до якого препарату є резистентність, замінюють всі компоненти схеми. |
| | Диданозин (ddI) + | 120 мг/м ² | 2 | |
| | Нельфінавір (NFV) або Лопінавір/ритонавір (LPV/г) | 55 - 60 мг/кг Від 230 мг/м ² /57,5 мг/м ² до 400 мг /100 мг | 2 | |
| Схему з NFV(ZDV + 3TC + NFV) замінюють на d4T+ddI+NVP або EFV, або LPV/г | Ставудин (d4T) + | 1 мг/кг при масі тіла <30 кг; 30 мг при масі тіла 30-60 кг; 40 мг при масі тіла >60 кг | 2 | |
| | Диданозин (ddI) + | 120 мг/м ² | 2 | |
| | Невірапін (NVP) | 150 - 200 мг/м ² 14 днів, потім 150 - 200 мг/м ² | 1 | |
| | або Іфавіренц (EFV) | 15 мг/кг | 1 | |
| | або Лопінавір/ритонавір (LPV/г) | Від 230 мг/м ² /57,5 мг/м ² до 400 мг /100 мг | 2 | |
| | | | | |

| | | | | |
|--|------------------------|--|---|--|
| Друга лінія препаратів, яку призначають у разі побічної дії одного з препаратів у схемах першої лінії | | | | |
| При протипоказаннях або токсичності 3TC | Зидовудин (ZDV, AZT) + | 180 мг/м ² | 2 | Призначають при розладах підшлункової залози - панкреатиті |
| | Диданозин (ddI) + | 120 мг/м ² | 2 | |
| | Невірапін (NVP) | 150 - 200 мг/м ² 14 днів, потім 150 - 200 мг/м ² | 1 | |
| Схему ZDV+3TC+NVP замінюється на ZDV+ddI+NVP | | | 2 | |
| Схему ZDV+3TC+NFV замінюють на ZDV+ddI+NFV | Зидовудин (ZDV, AZT) + | 180 мг/м ² | 2 | Призначають при розладах підшлункової залози - панкреатиті |
| | Диданозин (ddI) + | 120 мг/м ² | 2 | |
| | Нельфінавір (NFV) | 55 - 60 мг/кг | 2 | |
| При протипоказаннях або токсичності ZDV | Ставудин (d4T) + | 1 мг/кг при масі тіла <30 кг; 30 мг при масі тіла 30-60 кг; 40 мг при масі тіла >60 кг | 2 | Призначають при розвитку анемії, нейтропенії або проявах токсичності ZDV |
| | Ламівудин (3TC) + | 4 г/кг | 2 | |
| | Невірапін (NVP) | 150 - 200 мг/м ² 14 днів, потім 150 - 200 мг/м ² | 1 | |
| Схему ZDV + 3TC + NFV замінюють на d4T+3TC+ NFV | | | 2 | |
| Схему ZDV + 3TC + NFV замінюють на d4T+3TC+ NFV | Ставудин (d4T) + | 1 мг/кг при масі тіла <30 кг; 30 мг при масі тіла 30-60 кг; 40 мг при масі тіла >60 кг | 2 | |
| | Ламівудин (3TC) + | 4 г/кг | 2 | |
| | Нельфінавір (NFV) | 55 - 60 мг/кг | 2 | |

| | | | | |
|--|---------------------------------------|-----------------------|---|--|
| При протипоказаннях чи токсичності NVP Схему ZDV+3TC+NVP замінюють на d4T+3TC+ NFV або EFV | Зидовудин (ZDV, AZT) + | 180 мг/м ² | 2 | Призначають при розладах підшлункової залози - панкреатиті |
| | Ламівудин (3TC) + | 4 г/кг | 2 | |
| | Нельфінавір (NFV) або Іфавіренц (EFV) | 55 - 60 мг/кг | 2 | |
| | Іфавіренц (EFV) | 15 мг/кг | 1 | |

Додатки

Додаток 1

Класифікація ВІЛ-інфекції у дітей (ВООЗ, 2002)

| Стадія | Пояснення |
|------------|---|
| I | 1. Асимптомна. 2. Генералізована лімфаденопатія |
| II | 3. Непояснена хронічна діарея. 4. Тяжкий персистуючий чи оборотний кандидоз після неонатального періоду. 5. Зниження маси тіла чи відставання в рості. 6. Персистуюча лихоманка. 7. Тяжкі бактеріальні інфекції, які часто повторюються |
| III | 8. СНІД-індикаторні опортуністичні інфекції: <ul style="list-style-type: none"> • кандидозне ураження стравоходу чи бронхо-легеневої системи; • кокцидіодоз поширений; • криптококоз поза легеневої; • криптоспоридіоз чи ізоспоров з діареєю тривалістю понад 1 місяць; • цитомегаловірусна інфекція у дитини віком від 1 місяця (крім цитомегаловірусного ураження печінки, селезінки, лімфатичних вузлів); • ураження шкіри, викликане вірусом простого герпесу, персистуюче понад 1 місяць чи бронхіт, пневмонія, езофагіт, викликані вірусом простого герпесу у дитини віком від 1 місяця; • гістоплазмоз поширений; • поширені чи позалегеневі форми туберкульозу; • інфекції, викликані атипівими мікобактеріями; • пневмоцистна пневмонія; • токсоплазмоз мозку з появою симптомів у віці від 1 місяця. 9. Значне відставання в рості при відсутності захворювань, крім ВІЛ-інфекції, що можуть бути причиною: <ol style="list-style-type: none"> а) втрати понад 10% маси тіла; б) хронічної діареї (дворазові і більше рідкі випорожнення протягом 30 днів і довше); в) документованої лихоманки (інтермітуючої чи постійної протягом 30 днів і довше). |

Додаток 1
(продовження)

| | |
|--|---|
| | <p>10. Прогресуюча енцефалопатія (як мінімум, один з перерахованих нижче симптомів присутній протягом 2 місяців і довше при відсутності інших захворювань, крім ВІЛ-інфекції, що пояснюють ці симптоми):</p> <p>а) порушення уваги чи втрата навичок інтелектуальних функцій, що виявляються при стандартному неврологічному обстеженні чи за допомогою нейрофізіологічних тестів;</p> <p>б) порушення росту головного мозку чи набута мікроцефалія, що виявляється при вимірюванні окружності голови, або атрофія головного мозку, що виявляється при комп'ютерній або магнітно-резонансній томографії;</p> <p>в) набуті симетричні рухові розлади: парези, патологічні рефлекси, атаксія й ін.</p> <p>11. Злоякісні новоутворення: саркома Капоші; лімфома мозку чи первинна лімфома; лімфома Беркита.</p> <p>12. Рецидивуюча септицемія.</p> |
|--|---|

Додаток 2

Класифікація імуносупресії при ВІЛ-інфекції
у дітей віком до 13 років

| Імунологічні критерії (CD4+Т-лімфоцити) | Вік | | | | | |
|---|--------------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
| | До 12 міс. | | 1 рік - 5 років | | 6 - 12 років | |
| | Абс. число в 1 мкл крові | % | Абс. число в 1 мкл крові | % | Абс. число в 1 мкл крові | % |
| Немає імуносупресії | >1500 | >25 | >1000 | >25 | >500 | > 25 |
| Помірна імуносупресія | 750–1499 | 15–24 | 500–999 | 15–24 | 200–499 | 15–24 |
| Тяжка імуносупресія | <750 | <15 | <500 | <15 | <200 | <15 |

Додаток 3

Характеристика антиретровірусних препаратів
Характеристика нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ)

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|---|--|---|--|
| <p>Зидовудин (азидотимідин) Ретровір® (ZDV, AZT)^{1,2}.</p> <p><i>Капсули</i> по 100 мг, <i>таблетки</i> по 300 мг;</p> <p><i>розчин для введення у вену</i> по 10 мг у 1 мл, <i>сірот для прийому внутрішньо</i> по 10 мг у 1 мл</p> | <ul style="list-style-type: none"> Новонародженим і дітям у віці до 90 днів: внутрішньо по 2 мг/кг кожні 6 годин, у вену по 1,5 мг/кг кожні 6 годин. Недоношеним: 1,5 мг/кг кожні 12 годин від народження до 2 тижнів; 2 мг/кг кожні 8 годин після 2 тижнів. Педіатричні дози: внутрішньо 360 мг/м² на добу в 2 прийоми; у вену (струмінно) по 120 мг/м² кожні 6 годин; у вену (кращинно) по 20 мг/м² за 1 годину. | <ul style="list-style-type: none"> Можна приймати під час їжі, але краще за 30 хв. до або через 1 годину після їжі. Діти старшого віку погано переносять великий об'єм сиропу У пацієнтів з вираженим порушенням функцій нирок потрібно зменшувати дозу. При ВІЛ-енцефалопатії потрібно збільшити дозу в 2 рази. При вираженій гранулоцитопенії чи анемії призначати еритропоестин, филірастим. Не застосовувати разом з d4T. | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: пригнічення функції кісткового мозку, включаючи гранулоцитопенію й анемію; нудота, блювання, головний біль, порушення сну, астенія. Менш поширені: міопатія, міозит і токсичний вплив на печінку. Рідко: лактат-ацидоз, виражена гепатометалія зі стеатозом печінки. |

Додаток 3
(продовження)

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|---|--|---|---|
| <p>Диданозин Відекс® або Відекс ЕС® (ddI). Жувальні таблетки з буфером по 25, 50, 100, 150, 200 мг; <i>порошок з буфером для розчинів, що приймають внутрішньо, по 100, 167, 250 мг; капсули з ентеросолюбильною оболонкою по 400 мг</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Новонародженим і дітям у віці до 90 днів: по 50 мг/м² кожні 12 годин. Педіатрична доза: внутрішньо 120 мг/м² 2 рази на добу. Діапазон доз 90 - 150 мг/м² кожні 12 годин (вищі дози можуть бути призначені при ураженні ЦНС). Дітям старшого віку: при масі тіла більше 60 кг: по 200 мг 2 рази на добу (таблетки), по 250 мг 2 рази на добу (порошок), по 400 мг 1 раз на добу (таблетки або капсули); при масі тіла менше 60 кг: по 125 мг 2 рази на добу. | <ul style="list-style-type: none"> Приймати за 30 хв. до їжі або через 2 години після їжі. Прийом їжі зменшує усмоктування на 55%. Розчин перед уживанням збовтувати. Розчин зберігати в холодильнику. Розчин придатний до вживання протягом 30 діб. При прийомі жувальних таблеток для забезпечення належної дії буфера потрібен прийом щонайменше 2 таблеток (тобто, якщо доза для дітей 50 мг, слід приймати 2 таблетки по 25 мг, а не 1 таблетку по 50 мг). | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: діарея, біль у животі, нудота і блювання. Менш поширені: периферична нейропатія (виникнення залежить від дози), електролітні порушення й уремія; лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки. Рідко: панкреатит (виникнення залежить від дози, менш розповсюджений у дітей, ніж у дорослих), підвищений рівень ферментів печінки і депігментація сітківки. |

Додаток 3
(продовження)

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|---|---|--|--|
| <p>Зальцитабін ХИВІД® (ddC). <i>Таблетки по 0,375; 0,75 мг</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Доза для новонароджених невідома. Педіатрична доза: по 0,01 мг/кг кожні 8 годин. Дітям старшого віку: по 0,75 мг 3 рази на добу | <ul style="list-style-type: none"> Приймати за 1 годину до їжі чи через 2 години після їжі. Застосування у поєднанні з ddI підвищує ризик периферичної нейропатії. При порушенні функції нирок зменшувати дозування | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: головний біль, порушення з боку травного тракту, нездужання. Менш поширені: периферична нейропатія, панкреатит; токсичне ураження печінки, виразки слизової оболонки порожнини рота і стравоходу, припіднесення кровотворення, висипання на шкірі; лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки |
| <p>Ставудин Зерит® (d4T). <i>Капсули по 15, 20, 30, 40 мг;</i> <i>розчин для приймання внутрішньо по 1 мг у 1 мл</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Доза для новонароджених вивчається. Педіатрична доза: по 1 мг/кг кожні 12 годин при масі тіла менше 30 кг; по 30 мг 2 рази на добу при масі тіла 30 - 60 кг; по 40 мг 2 рази на добу при масі тіла більше 60 кг. | <ul style="list-style-type: none"> Можна приймати під час їжі. При порушенні функції нирок зменшувати дозу. Не застосовувати разом з ZDV. Розчин перед уживанням збовтувати. Розчин зберігати в холодильнику. Розчин залишається стабільним протягом 30 діб. | <ul style="list-style-type: none"> Більш поширені: головний біль, нудота, блювання, висипання на шкірі. Менш поширені: периферична нейропатія; панкреатит; лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки. Рідко: підвищення рівня ферментів печінки. |

Додаток 3
(продовження)

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|--|---|---|--|
| Ламівудин Епівір® (ЗТС) ^{1,2} . Таблетки по 150 мг, <i>розчин для приймання внутрішньо</i> по 10 мг у 1 мл | <ul style="list-style-type: none"> Доза для новонароджених: по 2 мг/кг 2 рази на добу. Педіатрична доза: по 4 мг/кг 2 рази на добу; при масі тіла 50 кг і більше - 150 мг 2 рази на добу. | <ul style="list-style-type: none"> Можна приймати під час їжі. Розчин для застосування внутрішньо слід зберігати при кімнатній температурі. При порушенні функції нирок зменшувати дозу. | <ul style="list-style-type: none"> Токсичність мінімальна. Поширені: головний біль, втома, нудота, діарея, висипання на шкірі, біль у животі. Менш поширені: панкреатит (спостерігається у дітей при прийманні декількох препаратів), периферична нейропатія, гранулоцитопенія, підвищення рівня ферментів печінки, лактат-ацидоз, виражена гепатометалія зі стеатозом печінки. |

Додаток 3
(продовження)

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|---|---|---|---|
| Абакавір Зіаген™ (АВС) ² . Таблетки по 300 мг, <i>розчин для приймання внутрішньо</i> по 10 мг у 1 мл | <ul style="list-style-type: none"> Не застосовувати у дітей віком до 3 місяців (вивчають дозу по 8 мг/кг 2 рази на добу). Педіатрична доза: по 8 мг/кг 2 рази на добу; максимальна доза - по 300 мг 2 рази на добу. | <ul style="list-style-type: none"> Вживання не залежить від прийому їжі. Алкоголь збільшує рівень АВС в організмі на 41 %. Батьків треба попередити про можливість реакції гіперчутливості. У разі виникнення реакції гіперчутливості приймання препарату відмінити і ніколи не відновлювати. | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: нудота, блювання, висока температура, головний біль, діарея, висип і анорексія, стомованість. Менш поширені: реакція гіперчутливості (в 1 - 5% пацієнтів у перші 6 тижнів приймання препарату), можливо з летальним наслідком; симптоми: гіпертермія, втома, нездужання, нудота, блювання, діарея, біль у животі, горлі, кашель, задихка, виразки слизових оболонок, висип на шкірі, порушення функції печінки, підвищення рівня креатинфосфокінази, креатиніну і лімфолєнії. Рідко: лактат-ацидоз, виражена гепатометалія зі стеатозом печінки, панкреатит, підвищений рівень ферментів печінки, глюкози, тригліцеридів. |

Примітки.

¹ Комбівір містить 300 мг ZDV і 150 мг ЗТС.

² Тризівір містить 300 мг ZDV, 150 мг ЗТС і 300 мг АВС. Ці препарати дозволені для застосування у підлітків і дорослих, але не рекомендують застосовувати у дітей віком до 12 років, оскільки їхнє дозування розраховане на дорослих.

Характеристика інгібіторів протезази (Ш)

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|---|--|---|--|
| <p>Індинавір Криксиван® (IDV). <i>Капсули по 200, 333, 400 мг</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> У немовлят не застосовують. Педіатрична доза: вивчають по 500 мг/м² кожні 8 годин. Для дітей з малою площею поверхні тіла – по 300 - 400 мг/м² кожні 8 годин. | <ul style="list-style-type: none"> Приймати за 1 годину до їжі або через 2 години після їжі (або можна приймати з легкою їжею). Приймати окремо від ddI з буфером з інтервалом в 1 годину; з відксом ЕС приймати разом. Для зниження ризику нефролітазу – слід пити велику кількість рідини, за винятком мінеральної води. При печінковій недостатності знижувати дозу. Зберігати при кімнатній температурі. Капсули чутливі до вологості – зберігати у фабричному упакуванні з речовиною, що осушує. | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: нудота, біль в животі, головний біль, металевий смак, запаморочення і безсимптомна гіпербілірубінемія (10%). Менш поширені: нефролітаз (4%), загострення хронічних захворювань печінки. Рідко: спонтанні кровотечі в хворих на гемофілію, гіпергілікемія, кетоацидоз, цукровий діабет, гемолітична анемія. |

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|---|--|---|--|
| <p>Ритонавір Норвір® (RTV). <i>Капсули по 100 мг, розчин для приймання внутрішньо по 600 мг у 7,5 мл</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Доза для новонароджених вивчається. Педіатрична доза: по 400 мг/м² кожні 12 годин. Для зменшення нудоти і (або) блювання почати з дози по 250 мг/м² кожні 12 годин, поступово збільшувати дозу до повної через 5 днів у міру переносимості. | <ul style="list-style-type: none"> Приймати з їжею. Їжа збільшує рівень RTV на 15%. Інтервал між прийомами з ddI 2 години. Для підвищення переносимості RTV перед прийманням: а) змішувати розчин для застосування внутрішньо з молоком, какао, пудингом або морозивом; б) ссати лід, морозиво, частково заморожений апельсин новий або виноградний сік; в) захищати порожнину рота арахісовою олією; після приймання дати сир чи жувальну гумку. Зберігати капсули в холодильнику; розчин для приймання внутрішньо - при кімнатній температурі протягом 30 доби. | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: нудота, блювання, діарея, головний біль, біль у животі й анорексія. Менш поширені: парестезія навколо порожнини рота, підвищення рівня печінкових ферментів. Рідко: спонтанні кровотечі в хворих на гемофілію, панкреатит, підвищені рівні тригліцеридів і холестерину, гіпергілікемія, кетоацидоз, цукровий діабет і гепатит. |

Додаток 3
(продовження)

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|--|--|---|---|
| Нельфінавір Вірасепт® (NFV). <i>Таблетки</i> по 250 мг, <i>порошок для приймання внутрішньо</i> 50 мг у 1 мл | <ul style="list-style-type: none"> Новонародженим: по 40 мг/кг кожні 12 годин. Педіатрична доза: 45 мг/кг кожні 8 годин; для дітей віком від старше 6 років по 55 - 60 мг/кг 2 рази на добу. | <ul style="list-style-type: none"> Приймати з жирною їжею. Приймати за 2 години до або через 1 годину після їди. Порошок можна змішувати з водою, молоком, морозивом чи молочною сумішшю (термін зберігання до 6 годин). Не змішувати з кислою їжею або соком, виходить поганий смак. Не наливати воду в пляшку з порошком; порошок погано розчиняється. Таблетки легко розчиняються у воді і змішуються з молоком або какао; таблетки також можна подрібнювати і приймати з їжею. Зберігати при кімнатній температурі | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: діарея, висипка і загострення хронічних захворювань печінки. Менш поширені: астения, біль у животі, висипка і загострення хронічних захворювань печінки. Рідко: спонтанні кровотечі в хворих на гемофілію, гіперглікемія, кетоацидоз і цукровий діабет. |

Додаток 3
(продовження)

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|---|---|--|--|
| Саквінавір Фортоваза™ (SQV). <i>Капсули</i> по 200 мг | <ul style="list-style-type: none"> Доза для немовлят: невідома. Педіатрична доза: вивчають по 50 мг/кг кожні 8 годин як єдиний препарат групи ПЗ; по 33 мг/кг кожні 8 годин при призначенні у поєднанні з NFV. | <ul style="list-style-type: none"> Приймати з основними прийомами їжі. Їжа збільшує рівень SQV у 6 разів. Зберігати в холодильнику або при кімнатній температурі не більш 3 місяців. Приймання підвищує фоточутливість шкіри. | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: діарея, головний біль, нудота, парестезія і шкідлива висипка. Менш поширені: загострення хронічних захворювань печінки. Рідко: кровотечі в хворих на гемофілію, гіперглікемія, кетоацидоз, цукровий діабет. |
| Ампренавір Агенераза™ (APV). <i>Капсули</i> по 50, 150 мг, <i>розчин для приймання внутрішньо</i> по 15 мг у 1 мл | <ul style="list-style-type: none"> Не рекомендують дітям віком до 3 років. Педіатрична доза: при масі тіла менше 50 кг: розчин для приймання внутрішньо по 2,2,5 мг/кг 2 рази на добу в денні години або по 17 мг/кг 3 рази на добу (максимальна доза 2800 мг); капсули по 20 мг/кг 2 рази на добу або по 15 мг/кг 3 рази на добу (максимальна доза 2400 мг). | <ul style="list-style-type: none"> Не приймати з жирною їжею. Приймати за 2 години до або через 1 годину після їди. Розчин для приймання внутрішньо містить пропіленгліколь і високу дозу вітаміну E (46 МЕ в 1 мл); Розчин протипоказаний вагітним жінкам і дітям до 3 років, а також при порушенні функцій печінки і нирок і при прийомі метрфонідазолу. Зберігати при кімнатній температурі. | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: блювання, нудота, діарея, парестезія навколо рота, висипання на шкірі. Менш поширені: тяжкий висип, висипачучи синдром Стівенса-Джонсона в 1% пацієнтів. Рідко: підвищення рівня холестерину, виникнення цукрового діабету, гіперглікемія, загострення раніше наявного цукрового діабету, гемолітична анемія, спонтанні кровотечі у хворих на гемофілію. |

| Генерична та торгова назва (скорочення назви). Форми випуску | Рекомендації з дозування | Рекомендації з прийому | Основні токсичні ефекти |
|---|---|---|---|
| <p>Лопінавір/ Ритонавір Калептра™ (LPU/г). <i>Капсули</i> містять LPU по 133,3 мг, RTV по 33,3 мг; <i>розчин для приймання внутрішньо</i> містить LPU по 80 мг, RTV по 20 мг у 1 мл</p> | <ul style="list-style-type: none"> Немає даних про дозування в дитячому віці від 0 до 6 місяців. Педіатрична доза (6 місяців - 12 років) для осіб, що не приймають одночасно NVP чи EFV: 7 - 14,9 кг - 12 мг/кг LPU/3 мг/кг RTV кожні 12 годин, 15 - 40 кг - 10 мг/кг LPU/2,5 мг/кг RTV кожні 12 годин. Більше 40 кг - 400 мг LPU/100 мг RTV (3 капсули чи 5 мл) кожні 12 годин. Чи 230 мг/м² LPU /57,5 мг/м² RTV кожні 12 годин, максимум 400 мг LPU/100 мг RTV. Педіатрична доза (6 місяців - 12 років) для тих, хто приймає LPU разом з NVP чи EFV: 7 - 14,9 кг - 15 мг/кг LPU /3,25 мг/кг RTV кожні 12 годин 15 - 50 кг - 11 мг/кг LPU /2,75 мг/кг RTV кожні 12 годин. Більше 50 кг - 533 мг LPU /133 мг RTV (4 капсули чи 6,5 мл) кожні 12 годин з їжею. Чи 300 мг/м² LPU /75 мг/м² RTV кожні 12 годин, максимальна доза 533 мг LPU / 133 мг RTV. | <ul style="list-style-type: none"> Жирна їжа підвищує засвоєння: капсул - на 48%, розчину - на 80%. Приймати з їжею. Приймати за 2 години до або через 1 годину після їди. Розчин для приймання внутрішньо містить 42% алкоголю. Зберігати в холодильнику - весь термін придатності, при кімнатній температурі - до 2 місяців. | <ul style="list-style-type: none"> Поширені: діарея, головний біль, астения, нудота і блювання. Менш поширені: гіперліпідемія, висипання на шкірі при прийманні з іншими антиретровірусними препаратами. Рідко: спонтанні кровотечі в хворих на гемофілію, панкреатит, гіперлікемія, кетоацидоз, цукровий діабет, гепатит. |

Примітка.

¹ Саквінавір Інвіраза™ у дітей не застосовують.

**Токсичні ефекти антиретровірусних препаратів та тактика ведення пацієнтів
Тактика ведення пацієнтів при виникненні розповсюджених побічних ефектів АРТ**

| Препарат | Побічні ефекти | Примітки | Дії |
|----------|--|---|--|
| ZDV | <p>Розлади травного тракту: нудота, блювання, діарея</p> <p>Розлади ЦНС: головний біль, міалгія, стомлюваність, безсоння</p> <p>Потемніння нігтевих пластинок</p> | <p>Розлади травного тракту легкого ступеня розвиваються досить часто, але майже завжди після першого місяця приймання препарату стан пацієнта поліпшується</p> <p>90% пацієнтів здатні переносити ці побічні ефекти</p> <p>Немає ураження шкіри</p> | <p>Пояснити причину і розповісти про особливості цього побічного ефекту дитині та особі, що доглядає за ним</p> <p>Якщо пацієнт не може їх переносити, слід замінити ZDV на d4T</p> <p>Не надавати цьому значення</p> |
| 3TC | Добре переноситься | | |
| d4T | Добре переноситься | | |
| EFV | Розлади ЦНС: запаморочення, безсоння, патологічні сновидіння, зміни особистості | Ці побічні ефекти рідко спостерігаються в дітей. | Приймання препарату перед сном |
| NVP | Токсична дія на печінку | Визначите рівень АЛАТ через 2 тижні та через місяць після початку терапії, надалі кожні 3 місяці | Збільшення початкової дози після перших двох тижнів. Якщо АЛАТ >200 МО, необхідно тимчасово припинити приймати всі антиретровірусні препарати, почекати, доки АЛАТ не знизиться до прийнятного рівня, потім почати нову схему АРТ, що включає EFV |

Додаток 4
(продовження)

| Препарат | Побічні ефекти | Примітки | Дії |
|----------|----------------|--|--|
| | Висип | При появі макулезної, папулезної висипки чи сухої шкіри, що лупиться, приймання NVP слід продовжувати, але не збільшувати дозу до зникнення змін шкіри. З появою пухирців, виразок, ділянок, що мокнуть, або ураження слизових оболонок слід припинити приймати NVP і замінити його на EFV | Пояснити причину і розповісти про особливості цього побічного ефекту дитині та особі, що доглядає за нею |
| NFV | Діарея | Рідкі випорожнення 1-3 рази на добу | Давати дитині досить рідини, не допускати зневоднювання |

Додаток 4
(продовження)

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

| Побічний ефект | Препарат(и), що викликають такий побічний ефект | Клінічні прояви | Тактика ведення пацієнта |
|--------------------|---|---|--|
| Гострий гепатит | NVP; рідше EFV; ще рідше AZT, ddI, d4T (<1%); П (найчастіше RTV) | Жовтяниця, збільшення печінки, симптоми з боку травного тракту, стомованість, втрата апетиту, гепатит, зумовлений прийманням NVP, може супроводжуватися симптомами алергічної реакції (висип, загальні симптоми, созинофілія) | <ul style="list-style-type: none"> Слід регулярно визначати рівень АлаТ, АСаТ, білірубіну. Необхідно припинити приймати всі антиретровірусні препарати до зникнення симптомів. NVP слід відмінити |
| Гострий панкреатит | ddI, d4T, 3TC (нечасто) | Нудота, блювання, біль в животі | <ul style="list-style-type: none"> Слід визначати рівень панкреатичної амілази та ліпази в сироватці крові. Припинити приймати всі антиретровірусні препарати до зникнення симптомів. Після перерви почати нову схему АРТ із новим НІЗТ, що не має токсичної дії на підшлункову залозу (наприклад, ZDV, ABC). |

Додаток 4
(продовження)

| Побічний ефект | Препарат(и), що викликають такий побічний ефект | Клінічні прояви | Тактика ведення пацієнта |
|----------------|---|--|---|
| Лактацидиоз | Усі НІЗТ | Перші клінічні прояви лактат-ацидозу можуть бути найрізноманітнішими: у продромальному періоді можуть розвиватися загальна слабкість і стомлюваність, розлади травного тракту (нудота, блювання, діарея, біль в животі, гепатомегалія, втрата апетиту і невмотивована втрата маси тіла), розлади дихання (хеканія, задихка) або неврологічні симптоми (включаючи м'язову слабкість). | <ul style="list-style-type: none"> • Припинити приймати всі антиретровірусні препарати; після повного припинення АРТ симптоми можуть зберігатися або посилюватися. • Підтримуюча та патогенетична терапія. • Для поновлення АРТ вибирають схему, що включає один ПІ, один ННІЗТ і, можливо, АВС. |

Додаток 4
(продовження)

| Побічний ефект | Препарат(и), що викликають такий побічний ефект | Клінічні прояви | Тактика ведення пацієнта |
|-------------------------|---|---|---|
| Реакція гіперчутливості | АВС і NVP | АВС. Гострий початок: клінічні прояви включають підвищення температури, стомлюваність, міалгію, нудоту, блювання, діарею, біль в животі, фарингіт, кашель, задихку, може з'являтися висипка. Оскільки такі симптоми характерні для більшості розповсюджених інфекційних захворювань, розвиток реакції гіперчутливості насамперед треба припустити у випадку, коли у дитини після початку приймання АВС виникають порушення дихання, що супроводжуються розладом травного тракту. NVP. Загальні симптоми: підвищення температури, міалгія, артралгія, гепатит, еозинофілія, можлива висипка. | <ul style="list-style-type: none"> • Припинити приймати всі антиретровірусні препарати до зникнення симптомів. На фоні приймання препарату реакція гіперчутливості посилюється і може призвести до смерті хворого. • Призначити підтримуючу та патогенетичну терапію. • Не можна згодом відновити приймання АВС (чи NVP), оскільки були зареєстровані випадки анафілактичних реакцій та смерті пацієнтів. • Після зникнення симптомів слід відновити АРТ. Якщо реакція гіперчутливості пов'язана з АВС, його замінюють на інший НІЗТ, а якщо вона пов'язана з NVP, призначають схему, що включає ПІ, або схему, що заснована на 3 НІЗТ. |

Додаток 4
(продовження)

| Побічний ефект | Препарат(и), що викликають такий побічний ефект | Клінічні прояви | Тактика ведення пацієнта |
|---|---|--|--|
| Виражена висипка чи синдром Стівенса-Джонсона | ННІЗТ: NVP, EFV | Висип звичайно з'являється в перші 2-4 тижні лікування. Еритематозні та макулопапульозні елементи висипки зливаються. Найбільш виражені зміни спостерігаються на тулубі та руках, може супроводжуватися сверблячкою. Температура підвищується не у всіх пацієнтів. Синдром Стівенса-Джонсона, чи токсичний епідермоліз, що становить загрозу для життя хворого, розвивається в 0,3% пацієнтів, що одержували NVP | <ul style="list-style-type: none"> • Припинити приймати всі антиретровірусні препарати до зникнення симптомів. • Припинити прийом NVP і більше його не відновити, якщо висип супроводжується загальними симптомами (підвищенням температури) або спостерігаються важкі ураження шкіри (з ураженням слизових оболонок), або синдром Стівенса-Джонсона (токсичний епідермоліз). • Після зникнення симптомів ART відновлюють, призначивши препарати іншого класу (наприклад, 3 НІЗТ чи 2 НІЗТ і 1 ПП). |
| Важка периферична нейропатія | ddI, d4T, 3TC | Можуть спостерігатися біль, поколювання, оніміння кінцівок; втрата чутливості в дистальних відділах, легка мязова слабкість, втрата рефлексу. | <ul style="list-style-type: none"> • Приймати НІЗТ, що викликав нейропатію, припиняють і призначають інший препарат класу НІЗТ, що не має нейротоксичної дії (наприклад, ZDV, ABC). • Симптоми звичайно зникають протягом 2 - 3 тижнів. |