

## **ЗАТВЕРДЖЕНО**

Наказ Міністерства охорони здоров'я  
України

\_12.07.2010\_ № \_\_\_\_551\_\_\_\_\_

### **КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДОРΟΣЛИХ ТА ПІДЛІТКІВ**

#### **1. Загальні положення**

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

Антиретровірусна терапія (далі - АРТ) є обов'язковою складовою комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим, оскільки ефективна АРТ призводить до суттєвого зниження захворюваності та смертності, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією. Метою АРТ є максимальне пригнічення реплікації ВІЛ, відновлення функції імунної системи, подовження та підвищення якості життя ВІЛ-інфікованих, попередження розвитку СНІД-асоційованих захворювань та передачі ВІЛ.

*З економічної точки зору*, адекватний доступ до АРТ дозволяє зменшити витрати на лікування опортуністичних інфекцій (далі - ОІ), стаціонарне лікування та догляд за важкохворими.

*З епідеміологічної точки зору*, ефективна АРТ, максимально пригнічуючи реплікацію ВІЛ в організмі ВІЛ-інфікованої людини, зменшує ризик передачі ВІЛ. Таким чином, забезпечення універсального доступу до АРТ для усіх ВІЛ-інфікованих, хто її потребує, є одним з вирішальних чинників зменшення розповсюдження ВІЛ-інфекції, найважливішою складовою ефективною профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Лікування, догляд та підтримка людей, які живуть з ВІЛ, (далі – ЛЖВ) в Україні ґрунтуються на таких засадах:

- АРТ повинна призначатися для усіх пацієнтів, які мають медичні показання та висловили бажання лікуватися, не обмежуючи доступ до лікування для споживачів ін'єкційних наркотиків (далі - СН), у тому числі тих, які отримують замісну підтримуючу терапію (далі - ЗПТ); працівників комерційного сексу; чоловіків, які мають секс з чоловіками (далі - ЧСЧ); ув'язнених та інших соціально уразливих груп населення, а також пацієнтів з ко-інфекціями: вірусний гепатит/ВІЛ, туберкульоз/ВІЛ. Прийняття рішення про призначення АРТ не повинно залежати від політичних або соціальних чинників.

- Програми антиретровірусного лікування повинні передбачати обов'язкове надання комплексної, всебічної допомоги та підтримки, необхідних для кожного пацієнта, з урахуванням його індивідуальних потреб, способу життя та особливостей поведінки.
- Супровід ВІЛ-інфікованих пацієнтів має бути комплексним, зосередженим на потребах пацієнтів, здійснюватись систематично, від моменту встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції.
- Лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів включає широкий спектр видів медичної допомоги. Наприклад для СНІ має бути передбачений доступ до наркологічної/психіатричної допомоги, ЗПТ, реабілітаційних програм, спрямованих на відмову від споживання наркотичних речовин, програм зменшення шкоди, а також надання соціально-психологічної допомоги.
- Організація супроводу ВІЛ-інфікованих пацієнтів здійснюється командою фахівців та спеціалістів, що включає, але не обмежується лікарем - медичною сестрою – соціальним працівником (кейс-менеджером) – консультантом за принципом «рівний-рівному».
- Спеціалізована медична допомога дорослим та підліткам з діагнозом – ВІЛ-інфекція надається через мережу спеціалізованих закладів, які повинні бути укомплектовані необхідним обладнанням та персоналом. На сьогодні кваліфікована та спеціалізована медична допомога надається в обласних та міських центрах профілактики та боротьби зі СНІДом, Кримському республіканському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом, клініці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В.Громашевського НАМН України», кабінетах інфекційних захворювань та кабінетах «Довіра», інфекційних відділеннях, що спеціалізовані з лікування ВІЛ-інфекції.
- Дотримання режиму прийому ліків, формування та підтримка прихильності до лікування є запорукою успіху лікування та розглядаються як невід'ємні складові програми АРТ. Пріоритетними заходами у цьому напрямку є: навчання пацієнтів, постійна допомога пацієнтам та контроль прихильності до лікування.
- Залучення спільнот ЛЖВ до організації АРТ є вкрай важливим для забезпечення ефективності лікування хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.  
Медичний супровід ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків, початок та проведення АРТ здійснюють відповідно до Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (далі – Протокол), затвердженого цим наказом.
- Для АРТ застосовують оригінальні й генеричні антиретровірусні препарати (далі – АРВ препарати), що відповідають вимогам якості, у тому числі ті, що включені до переліку Програми прекваліфікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі – ВООЗ).

Клінічний протокол АРТ дорослих та підлітків враховує рекомендації ВООЗ, специфічні особливості системи охорони здоров'я України, спектр антиретровірусних препаратів, зареєстрованих в Україні, можливості контролю проведення терапії. Протокол переглядається у разі появи нових науково обґрунтованих даних стосовно підходів до лікування, але не рідше, ніж раз на три роки. Протокол базується на засадах доказової медицини.

Метою документа є створення єдиної стандартизованої системи надання допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам, дотримання послідовності та координації зусиль медичних та інших працівників, з використанням економічно обґрунтованих підходів. Цей Протокол відображає узагальнені рекомендації щодо організації АРТ, проте терапевтична тактика для кожного окремого пацієнта повинна враховувати індивідуальні особливості пацієнта та бути спрямованою на вибір найефективнішої та прийнятної схеми лікування з усіх доступних варіантів терапії.

## 2. Первинне обстеження пацієнта

Первинне обстеження необхідно проводити при першому зверненні пацієнта до закладу охорони здоров'я (далі - ЗОЗ), що здійснюватиме подальше систематичне диспансерне спостереження та лікування, після виявлення у крові (плазмі) пацієнта антитіл до ВІЛ.

Метою первинного обстеження є:

- підтвердження клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції;
- визначення клінічної стадії захворювання;
- виявлення опортуністичних інфекцій та/або супутніх захворювань, ризику їх розвитку для визначення подальшої терапевтичної тактики;
- виявлення у хворого показань до призначення АРТ;
- сприяння соціально-психологічній адаптації.

Первинне стандартне обстеження надає лікарю важливу інформацію щодо об'єктивної характеристики початкового стану здоров'я ВІЛ-інфікованого пацієнта. З цими даними слід порівнювати результати подальшого спостереження, що дозволить своєчасно виявляти і адекватно розцінювати будь-які зміни в стані здоров'я пацієнта.

Кожен ВІЛ-інфікований пацієнт, який звертається по медичну допомогу, повинен бути обстежений із застосуванням наступних методів (АШ):

- опитування скарг і збір анамнезу (у т.ч. анамнезу захворювання та життя, застосування лікарських засобів; соціального анамнезу, з особливою увагою до скринінгу на депресію та побутове насильство);
- об'єктивне фізикальне обстеження;
- лабораторне обстеження;

- інструментальне обстеження;
- консультації вузьких спеціалістів (за показаннями);
- оцінка поінформованості та рівня знань щодо ВІЛ-інфекції, з увагою до профілактики ризику передачі ВІЛ.

Залежно від результатів обстеження подальше медичне спостереження може передбачати профілактику, діагностику та лікування опортуністичних інфекцій, супутніх захворювань та ускладнень, антиретровірусну терапію, періодичні планові медичні огляди або інші заходи - за показаннями.

### **2.1. Опитування скарг і збір анамнезу**

Для встановлення особливостей та індивідуального перебігу хвороби, ускладнень, ефективності попередніх заходів, визначення обсягу необхідної допомоги, вирішення питання про необхідність лікування та налагодження тісного та довірливого контакту з пацієнтом, урахування його індивідуальних потреб, способу життя та особливостей поведінки, лікар має отримати максимально повну інформацію, що передбачає збір:

- скарг;
- анамнезу життя і захворювання;
- анамнезу застосування лікарських засобів та алергологічного анамнезу;
- соціального анамнезу;
- інформації щодо скринінгу на депресію та побутове насилля.

#### ***Збір скарг***

У першу чергу необхідно визначити основні скарги пацієнта, тобто ті, які спонукали його звернутися по медичну допомогу — вони, як правило, і є основними симптомами хвороби. Відповіді, які зводяться винятково до описання відчуттів хворого, не повинні задовольняти лікаря, тому необхідно ретельно уточнити характер таких скарг. Наприклад, при скаргах на кашель необхідно з'ясувати, як часто він турбує хворого, у який період доби, у якому положенні, характер кашлю, наявність харкотиння, характеристика харкотиння тощо. Також необхідно звернути увагу на загальні скарги пацієнта: загальну слабкість, психоемоційну неврівноваженість, порушення сну, відчуття дискомфорту, підвищення температури тіла, відчуття ознобу або жару, зниження працездатності.

Збір скарг повинен бути комплексним та включати запитання щодо найпоширеніших симптомів при ВІЛ-інфекції, в тому числі підвищення температури тіла, нічну пітливість, висип або інші ураження шкіри, молочниці або наявність виразок у ротовій порожнині, утруднення ковтання, кашель та

задишку, діарею, головний біль, порушення зору, зміни неврологічних функцій або психічного статусу.

Варто уточнити динаміку маси тіла пацієнта протягом останнього часу (різницю між масою тіла на момент опитування та рік тому) та провести оцінку стану апетиту та раціону харчування.

### ***Анамнез життя та захворювання***

Спершу лікарю слід з'ясувати дату першого позитивного тесту на наявність антитіл до ВІЛ та, за можливості, приблизну дату інфікування, яку іноді можна встановити за попередніми тестуваннями з негативними результатами, виникненням симптомів, підозрілих щодо гострої ретровірусної інфекції або епізодів ризикованої поведінки.

При зборі анамнезу необхідно визначити ймовірний шлях інфікування ВІЛ:

- статевий: гетеросексуальний або гомосексуальний,
- парентеральний:
  - внаслідок введення наркотичних речовин ін'єкційним шляхом;
  - переливання препаратів або компонентів крові;
  - трансплантації донорських органів, тканин, біологічних рідин;
  - інших медичних маніпуляцій;
  - професійного інфікування;
  - інших немедичних втручань, а саме: контакт з великою кількістю крові, глибоке ушкодження цілісності шкіри предметом, забрудненим кров'ю, потрапляння крові на ушкоджену шкіру та слизові оболонки тощо;
- перинатальний (від ВІЛ-інфікованої матері до дитини);
- шлях інфікування не встановлено або уточнюється.

У частини пацієнтів при першому контакті встановити шлях інфікування ВІЛ не вдається. У цьому випадку варто продовжити обговорення можливих шляхів інфікування, проте для частини пацієнтів шлях інфікування може залишитися невідомим. У випадку пізнього звернення пацієнта, тобто коли на момент первинного огляду у хворого вже виявляються виражені клінічні прояви захворювання, слід обговорити можливі причини.

Анамнез життя має включати інформацію щодо будь-яких асоційованих з ВІЛ ускладнень або захворювань, перенесених пацієнтом, в тому числі ОІ, злоякісних новоутворень, серцево-судинних захворювань, або виявлення підвищеного ризику серцево-судинних захворювань.

Також слід з'ясувати наявність інших хронічних захворювань та станів, наприклад, захворювань периферичних нервів, шлунково-кишкового тракту, хронічного вірусного гепатиту, порушень обміну ліпідів, цукрового діабету та ниркової недостатності, що можуть вплинути на вибір лікарських засобів та

відповідь на лікування. Оскільки тривалість життя хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД збільшується, у них зростає ризик розвитку специфічних захворювань, у тому числі пов'язаних з віком пацієнта. Тому слід розпитати пацієнтів про родинний анамнез, який може вказувати на схильність до злоякісних новоутворень, неврологічної патології, атеросклерозу (а також пов'язаних з ним артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, порушень обміну ліпідів). Варто визначити, чи були випадки інфаркту міокарда у віці до 55 років у родичів чоловічої статі та до 65 років у родичів жіночої статі (йде мова про родичів першого ступеня – батьки, рідні брати та сестри).

З інших медичних станів, які мають значення для ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, слід звернути увагу на 1) перенесений пацієнтом туберкульоз або контакт з хворими на туберкульоз, 2) результати туберкулінової проби; 3) перенесені або наявні інфекції, що передаються статевим шляхом (далі – ПСШ). *Докладніша інформація у Клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію (наказ МОЗ України від 28.05.2008 № 276); наказі МОЗ України «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України» від 07.06.2004 № 286; Методичних рекомендаціях «Діагностика інфекцій, що передаються статевим шляхом, у групах населення, уразливих стосовно зараження вірусом імунодефіциту людини», 2010.* Слід з'ясувати географічні регіони, де подорожував пацієнт, що може мати значення для діагностики ендемічних інфекцій.

У дорослих хворих слід провести збір анамнезу вакцинації, зокрема даних про проведені щеплення проти гепатитів А і В, правця, сезонного грипу тощо.

У жінок слід зібрати дані про менструальний цикл, його історію, наявність в анамнезі вагітностей, їх результати, навички використання засобів контрацепції та майбутні плани щодо бажання народити дитину.

Оптимальним є отримання максимально повного пакета попередньої медичної документації пацієнта (за наявності - Контрольна карта диспансерного нагляду - форма первинної облікової документації № 030-5/о).

Вже під час опитування та збору анамнезу персонал може частково оцінити рівень обізнаності пацієнта щодо ВІЛ-інфекції та її лікування, визначити його потреби у навчанні та підтримці.

### ***Анамнез застосування лікарських засобів***

Передбачає збір даних про застосування будь-яких лікарських засобів, в тому числі безрецептурних, харчових добавок та рослинних засобів, оскільки деякі з них можуть взаємодіяти з АРВ препаратами у майбутньому. Особливу увагу необхідно приділити збору даних про вживання психоактивних речовин (далі – ПАР): алкоголь, наркотики, стимулятори, які потенційно можуть впливати на виконання пацієнтом медичних рекомендацій.

Слід звернути увагу на наявність в анамнезі алергічних реакцій, в тому числі проявів гіперчутливості.

### **Соціальний анамнез**

Включає обговорення вживання тютюну, алкоголю, наркотиків, в т.ч. опіоїдів (включаючи наркотики кустарного виробництва), марихуани, кокаїну та ін. Активних СІН слід запитати про їх звичні способи вживання наркотиків, джерела отримання голок та практику спільного використання голок.

Важливо у відкритий і неосудливий спосіб зібрати інформацію про минулі та теперішні сексуальні практики пацієнта, одночасно проводячи консультування щодо зниження ризику. Консультування має зосереджуватися на шляхах зниження ризику передачі ВІЛ іншим особам, попередження «суперінфікування» ВІЛ та/або інфікування ПСШ. У пацієнтів слід дізнатися про сексуальні практики (в т.ч. використання презервативів та застосування інших засобів контрацепції), готовність пацієнта повідомити сексуального партнера про позитивний ВІЛ-статус.

Необхідною є інформація щодо того, кому з оточення пацієнта відомо про його/її ВІЛ-статус, як пацієнт ставиться до діагнозу ВІЛ-інфекції та яку підтримку отримує. Важливо дізнатися про родинні, життєві та робочі обставини, що оточують пацієнта, а також, чи змінилися вони з встановленням діагнозу ВІЛ-інфекції. Іншими важливими аспектами є житлово-побутові умови, наявність роботи та плани щодо народження дітей.

У проведенні оцінки соціально-психологічного статусу пацієнта значну допомогу можуть надати соціальні працівники, психологи, консультанти ЗОЗ (якщо є в штатному розкладі), навчені працівники інших урядових чи неурядових організацій, які співпрацюють з медичними закладами.

### **Скринінг на депресію та побутове насилля**

Вже під час проведення опитування слід дізнатися про наявність у пацієнта змін настрою, лібідо, порушення сну, апетиту, концентрації та пам'яті, які можуть бути першими ознаками депресії. Під час подальшого спостереження і наступних візитів пацієнтів лікар має проводити скринінг психічного стану пацієнта.

ВІЛ-інфіковані пацієнти, особливо жінки, часто стають жертвами сексуального і фізичного насилля, в тому числі у дитячому віці. Поширеність депресії серед ВІЛ-інфікованих жінок вдвічі вища, ніж у чоловіків, та зустрічається значно частіше в умовах насилля або переслідувань.

## **2.2. Первинне об'єктивне фізикальне обстеження**

Об'єктивне фізикальне обстеження має на меті сформувати у лікаря уявлення про стан організму хворого в цілому та окремих систем органів зокрема, виявити патологічні зміни, зумовлені як безпосередньо ВІЛ, так і

іншими факторами. Повне фізикальне обстеження має бути проведене при першому ж візиті пацієнта з подальшим поглибленим обстеженням у випадку виявлення відхилень від нормальних показників. Усі дані лікар отримує в результаті повного та ретельного об'єктивного обстеження пацієнта із застосуванням методів огляду, пальпації, перкусії та аускультатії. Фізикальне обстеження дозволяє встановити наявність симптомів та проявів патологічних процесів. Його результати мають бути легковідтворюваними, щоб надати іншим лікарям можливість визначити і оцінити зміни у статусі хворого.

Обов'язковими компонентами фізикального обстеження, у тому числі з метою виявлення характерних та розповсюджених при ВІЛ-інфекції патологічних змін, є:

- визначення статури, зросту, ваги, індексу маси тіла, температури тіла, пульсу, артеріального тиску;
- огляд ротової порожнини та ротоглотки (звернути увагу на можливі прояви кандидозу, волосистої лейкоплакії, саркоми Капоші слизової оболонки, афтозного стоматиту, захворювання періодонту, первинного сифілісу);
- обстеження шкірного покриву (можливі ознаки наявного або перенесеного простого або оперізувального герпесу, себорейного дерматиту, контагіозного моллюска, фолікуліту, грибкових інфекцій, псоріазу, вузлуватого свербця, саркоми Капоші, ознаки ін'єкцій у СІН тощо)<sup>1</sup>;
- пальпація периферичних лімфатичних вузлів: групи, розмір, консистенція, симетричність, відношення до прилеглих тканин, «пакети», наявність або відсутність змін шкіри над лімфатичними вузлами, біль або її відсутність при пальпації (з метою виявлення ознак туберкульозу, онкологічних захворювань, персистоючої генералізованої лімфаденопатії)<sup>2</sup>;
- дослідження неврологічного статусу (включно з симптомами нейропатії);
- оцінка психічного статусу (за можливості);
- оцінка зору та огляд очного дна. Огляд очного дна має проводитися офтальмологом усім пацієнтам з кількістю лімфоцитів, що містять на поверхні молекулу Cluster Designation 4+, (далі - CD4-лімфоцитів) менше 100 клітин/мкл, у зв'язку з високим ризиком цитомегаловірусного ретиніту або інших асоційованих з ВІЛ уражень зорового апарату;

<sup>1</sup> Для документування проявів захворювань на шкірі бажано робити фотографії уражених ділянок або замалювати осередки ураження та прилеглі структури на прозорому папері.

<sup>2</sup> Хоча персистоюча генералізована лімфаденопатія часто зустрічається у ВІЛ-інфікованих, її прояви не корелюють з прогнозом або прогресуванням ВІЛ-інфекції.



- обстеження грудної клітки та органів дихання: притуплення легеневого перкуторного звуку, хрипи при аускультатії (з метою виявлення ознак туберкульозу легенів та плеври, бактеріальної пневмонії, пневмоцистної пневмонії, карциноми та інших новоутворень, накопичення рідини у плевральній порожнині);
- обстеження серцево-судинної системи, у тому числі периферичних судин: тони, шуми серця (враховуючи підвищений ризик серцево-судинних ускладнень у старших пацієнтів, ризик ендокардиту, а також ризик запальних захворювань і тромбозів вен у разі вживання ін'єкційних наркотиків);
- обстеження органів черевної порожнини: болісність, ригідність при пальпації передньої черевної стінки, консистенція та розмір печінки і селезінки (враховувати можливі прояви побічних реакцій АРВ лікарських засобів в майбутньому, ознаки цирозу печінки внаслідок хронічного гепатиту, алкогольної токсичності; локальна лімфаденопатія та/або гепатомегалія та/або спленомегалія можуть свідчити про інфекцію або злоякісне новоутворення та потребують поглибленого обстеження), характер випорожнень;
- обстеження анальної ділянки та статевих органів (можливі прояви герпетичної інфекції, сифілісу, гострокінцевих кондилом та анальної карциноми);
- пальпація молочних залоз та гінекологічне обстеження у жінок, в тому числі з оглядом зовнішніх статевих органів на предмет наявності генітальних виразок або висипу та/або інших патологічних утворень; обстеження у дзеркалах з метою оцінки наявності патологічних виділень вагінального або цервікального походження; бімануальне та ректовагінальне обстеження з метою виявлення ущільнення або новоутворень у ділянці шийки матки, матки, придатків матки або прямої кишки;
- обстеження кінцівок: об'єм рухів, рухливість (виявлення ознак ліподистрофії, можливих проявів побічних реакцій АРВ лікарських засобів в майбутньому).

### 2.3. Фізикальне обстеження за участю спеціалістів

- фтизіатр: при підозрі на легеневий або позалегенеий ТБ;
- гінеколог (для жінок): огляд, а також дослідження мазка з шийки матки за методикою Папаніколау кожні шість місяців (через високий ризик карциноми, опосередкованої людським папіломавірусом (HPV));
- офтальмолог: передусім з метою виявлення цитомегаловірусного (далі – ННУ-5 або CMV) ретиніту (не помічається пацієнтом, якщо хвороба

розвивається з периферії сітківки), особливо коли рівень CD4 лімфоцитів нижче 100 клітин/мкл. Обстеження раз на 1-3 місяці;

- дерматолог: при проявах уражень шкіри;
- невропатолог: для оцінки неврологічного статусу (в тому числі стану периферичної нервової системи);
- психіатр: при наявності психічних розладів;
- нарколог: при необхідності лікування з приводу наркотичної залежності.
- у разі необхідності треба залучати інших спеціалістів: онколога, уролога, хірурга, гістолога та інших.

#### **2.4. Первинне лабораторно-інструментальне обстеження**

Перелік лабораторних досліджень, обов'язкових для виконання при першому зверненні пацієнта:

##### **Дослідження, пов'язані з ВІЛ-інфекцією<sup>3</sup>**

- Дослідження на антитіла до ВІЛ відповідно до діючого стандарту (якщо не надано відповідної медичної документації про результати попередньо проведеного дослідження), АІ;
- визначення кількості CD4-лімфоцитів (абсолютна кількість та відсотковий вміст), АІ;
- визначення вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові (АІ).

##### **Загальноклінічні та біохімічні дослідження (обов'язкові)**

- Загальноклінічне дослідження крові (з визначенням гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули, абсолютної кількості лейкоцитів), АІІІ;
- біохімічне дослідження крові (білірубін та його фракції, аланін амінотрансфераза (далі – АЛТ), аспартатамінотрансфераза (далі – АСТ), лужна фосфатаза, сечовина, креатинін), АІІ, і, за показаннями, розрахунок кліренсу креатиніну;
- рівень глюкози крові натщесерце та ліпідні фракції крові (проводиться у пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, а також в рамках обстеження перед початком АРТ), АІІІ;
- загальноклінічне дослідження сечі (АІІІ).

##### **Лабораторні дослідження з метою діагностики ОІ і супутніх захворювань**

- Проба Манту з 2ТО (АІІІ);

<sup>3</sup> Для попередження технічних розбіжностей тести повинні виконуватися стандартними методами, оптимально - в одній лабораторії в динаміці.

- дослідження харкотиння (мікроскопія і бактеріологічне дослідження);
- скринінгове дослідження на сифіліс (наприклад, реакція Васермана (далі – RW), антитіла до Тгеронета методом імуноферментного аналізу (далі - ІФА), АІІ, та інші ІПСШ (гонорея, хламідіоз, трихомоніаз, ВПГ 2 типу), ВІІ;
- серологічні дослідження на маркери вірусних гепатитів В і С (поверхневий антиген вірусу гепатиту В (далі – HbsAg), антитіла класу імуноглобулінів G (далі – IgG) до ядерного антигену вірусу гепатиту В (далі - анти-HBcorIgG); антитіла до вірусу гепатиту С (далі - анти-HCV), АІІ;
- мазок за Папаніколау у жінок (АІІ).

#### **Додаткові рекомендовані лабораторні дослідження**

- Серологічне дослідження IgG до токсоплазми (АІІ). У разі негативного результату слід поінформувати пацієнта про ризик інфікування токсоплазмою;
- дослідження антигену (далі –Ag) – титр криптокока, коли рівень CD4 лімфоцитів менше 200 кл/мкл (якщо доступне). Тест є важливим за наявності симптомів захворювання через неспецифічність клінічних проявів криптококозу. У пацієнтів з безсимптомною стадією ВІІ-інфекції можна не виконувати;
- ранній антиген pp65 CMV, коли рівень CD4 лімфоцитів менше 100 клітин/мкл (якщо доступний). Дозволяє виявити CMV-інфекцію на ранній стадії, хороший маркер відповіді на лікування CMV-інфекції;
- тест на вагітність у жінок (перед початком АРТ).

#### **Інструментальні дослідження (обов'язкові)**

- Рентгенографія органів грудної порожнини, якщо не проводилася останні 12 місяців, або за наявності проявів захворювань дихальної системи, або у разі нещодавнього контакту з туберкульозом (далі – ТБ), або при виявленні симптомів ТБ під час обстеження;
- Ультразвукове дослідження (далі – УЗД) органів черевної порожнини (для оцінки лімфатичних вузлів, стану печінки, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози, селезінки) і нирок;
- Електрокардіографія (далі – ЕКГ) (перед початком АРТ, через підвищений ризик серцево-судинних захворювань при призначенні деяких АРВ препаратів).

### **2.4.1. Додаткова інформація щодо окремих лабораторних досліджень**

#### **Серологічні дослідження для діагностики ВІЛ-інфекції**

Хоча серологічні тести на ВІЛ (ІФА – твердофазний імуоферментний аналіз (далі – ELISA) та експрес-тести) є надзвичайно точними і специфічними, іноді можуть бути отримані хибнопозитивні результати, що остаточно визначатиметься негативним результатом дослідження методом імунного блоту. Хибнопозитивні результати можуть спостерігатися у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями та вагітних жінок.

#### **Визначення абсолютної і відносної кількості CD4-лімфоцитів**

Кількість CD4-лімфоцитів є основним клінічним індикатором імунодефіциту у інфікованих ВІЛ. Цей показник є найважливішим критерієм у прийнятті рішення про початок АРТ, проведення профілактики ОІ, а також предиктором подальшого прогресування захворювання і виживання пацієнтів, що підтверджується результатами клінічних і когортних досліджень:

- абсолютна кількість та відсотковий вміст CD4-лімфоцитів має визначатися на початку медичного спостереження пацієнта (А-I)<sup>4</sup>;
- важливо, щоб і медичний працівник і пацієнт були обізнані щодо можливості значних коливань кількості CD4-лімфоцитів, особливо під час гострого захворювання<sup>5</sup>. Рекомендовано проведення двох початкових досліджень кількості CD4-лімфоцитів перед прийняттям рішення про початок лікування (С-III), це є особливо актуальним у безсимптомних пацієнтів;
- визначення кількості лімфоцитів, що містять на поверхні молекулу Cluster Designation 8+ (далі – CD8-лімфоцитів), та співвідношення CD4/CD8-лімфоцитів **НЕ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ** для прийняття клінічних рішень (В-III).

На показник кількості CD4-лімфоцитів можуть впливати численні фактори, в тому числі лікарські засоби та інтеркурентні захворювання. Абсолютна кількість CD4-лімфоцитів 200 і 500 клітин/мкл зазвичай відповідають відносній кількості 14% і 29%, відповідно.

#### **Визначення вірусного навантаження ВІЛ у плазмі крові**

Вірусне навантаження (далі – ВН) ВІЛ у плазмі крові необхідно визначати на початку спостереження пацієнта та систематично під час

<sup>4</sup> Відносна кількість CD4-лімфоцитів, виражена у відсотках, відрізняється більшою сталістю, ніж абсолютна.

<sup>5</sup> Значною зміною вважають 30% різницю між результатами двох досліджень абсолютної кількості CD4-лімфоцитів або 3% різницю відсоткового вмісту.

подальшого спостереження, особливо у пацієнтів, які отримують АРТ, оскільки ВН є найвагомим показником відповіді на антиретровірусне лікування (А-І).

Основною метою лікування є зниження ВН ВІЛ до рівня, який не визначається за допомогою наявних лабораторних методів дослідження (нижче 40-75 копій/мл для більшості комерційних діагностичних тест-систем). Оптимально, щоб моніторинг ВН ВІЛ протягом усього періоду спостереження пацієнтів проводився з використанням однакових тест-систем для визначення ВН ВІЛ. Транзиторне підвищення ВН ВІЛ може спостерігатися після вакцинації та за наявності інтеркурентних захворювань.

#### ***Загальноклінічне та біохімічне дослідження крові***

У хворих на ВІЛ-інфекцію поширеними є анемія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Визначення формули крові потрібне для розрахунку абсолютної кількості CD4-лімфоцитів. Біохімічні дослідження необхідні для оцінки функції печінки та нирок. Визначення глюкози крові натщесерце необхідне для виявлення порушення толерантності до глюкози та діагностики цукрового діабету, поширеність якого є вищою у популяції ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Таким чином, результати досліджень надають необхідну інформацію для вибору тактики спостереження пацієнта та призначення безпечних лікарських засобів з урахуванням мієлосупресивних, нефротоксичних або гепатотоксичних побічних ефектів та/або необхідності адаптації дози препаратів у пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок.

#### ***Загальноклінічне дослідження сечі і розрахунок кліренсу креатиніну***

Дослідження сечі та визначення кліренсу креатиніну проводиться обов'язково, особливо для пацієнтів з розвиненою (пізньою) стадією ВІЛ-інфекції або за наявності супутніх захворювань, через високий ризик розвитку нефропатії (В-ІІ).

Порушення функцій нирок виявляють у 30% ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а ВІЛ-асоційована нефропатія є відносно частою причиною кінцевої стадії захворювань нирок у цій популяції пацієнтів. Іноді, призначаючи препарати, які вимагають адаптації дози залежно від функції нирок, необхідно визначити клубочкову фільтрацію. Наявність білка у сечі має визначитися на початку медичного спостереження, а потім – щорічно, особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку протеїнурії (наприклад, при кількості CD4-лімфоцитів < 200 клітин/мкл або ВН ВІЛ > 4 000 копій/мл, цукровому діабеті, артеріальній гіпертензії або ко-інфекції вірусний гепатит С/ВІЛ). У випадку виявлення значної протеїнурії пацієнту показана консультація нефролога, УЗД нирок та іноді - біопсія. За наявності порушень функції нирок пацієнтам, які отримують нефротоксичні препарати, необхідно забезпечити моніторинг функції нирок двічі на рік або частіше, залежно від клінічної ситуації.

## 2.5. Діагностика ОІ та супутніх захворювань

### 2.5.1. Скринінг на туберкульоз

Початкове рентгенографічне дослідження органів грудної порожнини (далі – ОГП) проводиться усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам при первинному медичному обстеженні<sup>6</sup>, якщо:

- не проводилося протягом останніх 12 місяців;
- проводилося, але є ознаки захворювань дихальної системи;
- був недавній контакт з ТБ;
- наявні симптоми, що викликають підозру на ТБ.

За наявності проявів захворювання легенів, симптомів туберкульозу (наприклад, кашлю, кровохаркання, стійкого субфебрилітету, зниження маси тіла) або у разі нещодавнього контакту з хворим на ТБ, необхідно провести ретельне медичне обстеження, включно з рентгенологічним дослідженням та мікроскопічним дослідженням харкотиння, у разі можливості – бактеріологічне дослідження, а також проби Манту з 2ТО (А-I).

За відсутності клінічних або анамнестичних даних на користь туберкульозу призначають туберкулінові проби (проби Манту) з 2 ТО (А-I)<sup>7</sup>.

Повторне виконання туберкулінової проби рекомендоване пацієнтам з розвинутою ВІЛ-інфекцією, у яких початково було зафіксовано негативний результат, проте згодом спостерігалось підвищення показника кількості CD4-лімфоцитів > 200 клітин/мкл під впливом АРТ і у яких відновлення імунних функцій є достатнім для розвитку позитивної реакції (А-III);

ВІЛ-інфіковані пацієнти, які перебували у тісному контакті з хворими на туберкульоз з бактеріовиділенням, мають отримати лікування латентної інфекції *M.tuberculosis* (хіміопрофілактику туберкульозу), незалежно від результату проби Манту, віку або попереднього анамнезу лікування ТБ, лише за умови виключення активного туберкульозу (А-II) та за можливості забезпечення належного медичного ведення пацієнта. Якщо ВІЛ-інфікований пацієнт перебував у контакті з хворим на підтверджений мультирезистентний туберкульоз (далі - MDR) або туберкульоз з поширеною резистентністю (далі - XDR), або є підозра, що він може бути інфікований резистентним штамом

<sup>6</sup> Результати рентгенографічного обстеження, отримані під час первинного обстеження, повинні зберігатися для подальшого порівняння з результатами наступних обстежень.

<sup>7</sup> Для ВІЛ-позитивних осіб шкірна реакція (індурація) після проведення проби Манту більше 5 мм у діаметрі вважається позитивним результатом і вимагає проведення подальшого обстеження для виключення діагнозу туберкульозу. Для пацієнтів, у яких початково отримано негативний результат тесту, проте які перебувають у контакті з хворими на туберкульоз, пробу Манту слід повторювати щорічно. Також пробу Манту слід проводити в усіх випадках, коли є відомості про нещодавній контакт з хворим на туберкульоз. Глибокий імунодефіцит може зумовити хибнонегативний результат усіх методів діагностики ТБ, які ґрунтуються на імунологічних реакціях (проба Манту).

мікобактерій туберкульозу (далі – МБТ), схема антимікобактеріальної терапії латентного туберкульозу підлягає відповідній корекції.

### **2.5.2. Скринінг на вірусний гепатит**

Скринінг на наявність хронічного гепатиту В (далі – ХГВ) призначають усім пацієнтам шляхом визначення HBsAg і анти-HBcorAg (А ІІІ). Серонегативні за вірусом гепатиту В (далі – ВГВ) особи підлягають вакцинації проти ВГВ-інфекції (В-ІІ). Також вакцинацію слід пропонувати статевим партнерам осіб, позитивних за HBsAg.

Пацієнти з негативним результатом дослідження на HBsAg та антитіл до HBsAg, проте позитивним результатом дослідження анти- HBcoreAg підлягають обстеженню методом полімеразної ланцюгової реакції (далі – ПЛР) на наявність дезоксирибонуклеїнової кислоти (далі – ДНК) ВГВ (С-ІІІ).

Усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам проводиться скринінг на вірус гепатиту С (далі – ВГС) шляхом визначення антитіл до ВГС (В-ІІІ). Позитивний результат дослідження повинен бути підтверджений виявленням рибонуклеїнової кислоти (далі – РНК) ВГС у крові методом ПЛР (А-ІІ). *Ведення пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ здійснюється відповідно до Клінічного протоколу діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих хворих на ВІЛ-інфекцію, затвердженого наказом МОЗ України від 30.12.08 №826.*

### **2.5.3. Скринінг на ІПСШ**

Усі пацієнти підлягають скринінговому обстеженню на сифіліс на початку медичного спостереження та періодично у подальшому, не рідше 1 разу на рік або частіше (А-ІІ).

Усім пацієнтам з позитивними результатами серологічних досліджень на сифіліс та наявністю симптомів з боку нервової системи або ока, а також пацієнтам з латентним сифілісом (тривалістю більше 1 року) має проводитися спинномозкова пункція (А-ІІ). Люмбальна пункція також показана пацієнтам з серорезистентністю (невдачею лікування сифілісу за результатами серологічних досліджень), В-ІІІ.

Усі жінки підлягають скринінговому обстеженню на трихомоніаз, а усі жінки віком до 25 років – на хламідійну інфекцію (А-ІІ). Усім чоловікам і жінкам має проводитися скринінг на гонорею, а усім чоловікам і жінкам 25 років або старше – скринінг на хламідійну інфекцію (В-ІІ).

У подальшому скринінг на зазначені ІПСШ має щорічно повторюватися або призначатися частіше (1 раз на 3-6 місяців), залежно від ризикованої поведінки пацієнта, наявності інших ІПСШ, поширеності ІПСШ у суспільстві (В-ІІІ).

Бімануальне дослідження органів малого таза у жінок має проводитися з метою встановлення рухливості шийки матки, матки або ущільнення в ділянці

придатків матки, що можуть вказувати на наявність запальних захворювань органів малого таза. Пацієнтам з групи ЧСЧ, а також усім іншим пацієнтам, що повідомляли про випадки незахищених анальних рецептивних статевих контактів, має проводитися дослідження ректального матеріалу на гонорею та хламідійну інфекцію. Дослідження на гонорейне ураження ротоглотки має проводитися усім пацієнтам, що повідомляли про рецептивні оральні статеві контакти (методом посіву). Обстеження на орофарингеальну хламідійну інфекцію не є рекомендованим. Залежно від типу ризикованої поведінки пацієнта, повторні скринінгові дослідження мають проводитися при подальшому спостереженні. У випадку появи підозрілих симптомів необхідно провести дослідження на ППСШ. У випадку встановлення діагнозу ППСШ показано призначення відповідного лікування.

#### **2.5.4. Серологічне дослідження на *Toxoplasma gondii***

Усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам під час первинного обстеження призначають дослідження на антитіла класу IgG до *Toxoplasma gondii* з метою встановлення факту попереднього інфікування (В-III).

Серонегативним до *T.gondii* дорослим слід провести консультування щодо зменшення ризику інфікування *Toxoplasma gondii* у майбутньому (В-III).

У випадку отримання позитивного результату дослідження пацієнтам надається необхідна медична допомога відповідно до *Клінічного протоколу діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України від 13.04.2007 № 182*.

Варто враховувати, що серопозитивні ВІЛ-інфіковані вагітні жінки мають ризик реактивації інфекції та передачі її від матері до дитини. Діти, народжені від жінок, серопозитивних до *T.gondii*, підлягають обстеженню на вроджений токсоплазмоз.

#### **2.5.5. Скринінг на інфекцію папіломавірусу людини**

Усім ВІЛ-інфікованим жінкам двічі протягом першого року після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції має бути проведено тест Паппаніколау. У разі отримання нормальних результатів у подальшому рекомендується проводити тест щороку.

ВІЛ-інфіковані жінки з вірусом папіломи людини (далі – ВПЛ-інфекцією) мають підвищений ризик розвитку дисплазії і раку шийки матки. Позитивні за ВПЛ-інфекцією чоловіки мають підвищений ризик розвитку анальної дисплазії і раку прямої кишки.

Таким чином, жінки з анамнезом патологічних результатів цервікального тесту Паппаніколау, ЧСЧ, а також усі ВІЛ-інфіковані особи з генітальними кондиломами повинні розглядатися як кандидати для проведення скринінгу на ВПЛ і тесту Паппаніколау (цервікального та/або анального) (С-III).



## 2.6. Оцінка соціального і психологічного стану

У ході первинного обстеження необхідно:

- оцінити фізичний та емоційний стан пацієнта і його оточення;
- надати психологічну підтримку та, за можливості, рекомендувати консультацію психолога або консультанта за принципом «рівний-рівному», а також направити до групи взаємодопомоги;
- допомогти спланувати графік обстежень та запланувати наступне відвідування закладів охорони здоров'я (далі – ЗОЗ) для пацієнта;
- направити до соціальних служб для фінансової, юридичної та інших видів допомоги.

## 3. Клінічна характеристика стадії ВІЛ-інфекції

У результаті первинного обстеження пацієнта діагноз ВІЛ-інфекції повинен бути обґрунтованим на підставі лабораторних, епідеміологічних та клінічних даних, необхідно визначити клінічну стадію захворювання, вказати її характерні клінічні прояви.

В Україні для характеристики ВІЛ-інфекції використовується клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, рекомендована ВООЗ, наведена у Додатку 1 до Протоколу. У клінічній практиці не рекомендовано використовувати термін синдром набутого імунodefіциту (далі – СНІД), критеріям якого відповідає ІV стадія ВІЛ-інфекції, оскільки термін „СНІД” може негативно вплинути на емоційний стан хворого, окрім того, концепція СНІДу як термінальної стадії ВІЛ-інфекції виявилася нечіткою в результаті успіхів АРТ.

Проте термін «СНІД» і нині використовується для позначення пізньої стадії ВІЛ-інфекції поза межами медичної практики, в тому числі з метою здійснення епідеміологічного нагляду, а також може бути важливим при включенні хворих на ВІЛ-інфекцію до певних соціальних програм та для отримання пільг. Захворювання й стани, наявність яких у хворих дає можливість встановити діагноз СНІДу, називають СНІД-визначальними або СНІД-індикаторними.

Визначення випадку ВІЛ-інфекції/СНІДу для здійснення епідеміологічного нагляду, за рекомендаціями ВООЗ, наведено у Додатку 2.

## 4. Спостереження пацієнтів до призначення АРТ

Дуже важливо забезпечити систематичний контроль стану здоров'я та супровід пацієнта, починаючи з ранніх стадій ВІЛ-інфекції, оскільки у пацієнтів, за якими встановлено систематичний нагляд, значно вища прихильність до режиму лікування: вони вчасно починають АРТ, добре підготовлені як інформаційно, так і емоційно.

Медичне спостереження пацієнтів з ВІЛ-інфекцією повинно передбачати періодичні медичні огляди, лабораторні обстеження та консультації спеціалістів. Частота здійснення медичних оглядів та консультування пацієнтів залежить як від стадії ВІЛ-інфекції, так і від темпів прогресування захворювання. Для пацієнтів, які потребують додаткових втручань (наприклад, консультації психіатра, підтримка прихильності тощо), необхідно планувати частіші візити до медичного закладу. *Для отримання інформації щодо ведення пацієнтів з ОІ, будь ласка, звертайтеся до Клінічного протоколу діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України від 13.04.2007 №182.*

Систематичний контроль за станом здоров'я пацієнта, попередження та лікування опортуністичних інфекцій, ко-інфекцій та супутніх захворювань, консультування, психологічна та соціальна підтримка, організація для СІН доступу до програм наркологічної, психіатричної допомоги, ЗПТ, зменшення шкоди, реабілітаційних програм можуть бути ефективною підготовкою до АРТ та основою високого рівня прихильності під час антиретровірусного лікування. Метою систематичного контролю стану здоров'я ВІЛ-інфікованих пацієнтів є своєчасне виявлення загрози прогресування хвороби, надання адекватної ефективної медичної допомоги та необхідної консультативної, психологічної та іншої підтримки.

#### **4.1. Організація спостереження пацієнтів**

Постійний систематичний контроль стану здоров'я ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків здійснюється мережею спеціалізованих ЗОЗ. На сьогодні такими медичними установами є обласні та міські центри профілактики та боротьби зі СНІДом, Кримський республіканський центр профілактики та боротьби зі СНІДом, клініка ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», кабінети інфекційних захворювань, кабінети «Довіра» та інфекційні відділення, спеціалізовані з лікування ВІЛ-інфекції.

Протягом усього періоду спостереження та лікування, який може тривати роками або навіть десятиріччями, необхідно ретельно документувати усі дані (скарги, анамнез, дані оглядів, результати лабораторних та інструментальних досліджень). У майбутньому оптимальним є перехід до електронної системи збереження та використання інформації.

Відповідно до чинного законодавства, систематичний контроль стану здоров'я ВІЛ-інфікованого пацієнта повинен проводитися за умови його добровільної згоди. Кожен пацієнт має право спостерігатися у медичному закладі за власним вибором і отримувати медичну допомогу у тому ЗОЗ, якому він довіряє. Рекомендується активно запрошувати ВІЛ-інфікованих пацієнтів на огляди та обстеження, не порушуючи їхнього права на відмову від обстеження і

лікування, з дотриманням правил конфіденційності та збереження медичної таємниці.

Обслуговування ВІЛ-позитивних пацієнтів доцільно організувати таким чином, щоб медична допомога надавалась в межах однієї установи. Якщо на сьогодні це неможливо або пацієнт потребує медичних послуг, які не можуть бути забезпечені в даному медичному закладі з технічних або кваліфікаційних причин, його (її) доцільно направити до інших медичних закладів, попередньо погодивши направлення. Необхідним є організація спадковості і повноцінного обміну інформацією між медичними установами, які надають допомогу хворим на ВІЛ-інфекцію, з дотриманням конфіденційності медичної інформації.

Організація супроводу пацієнта за принципами ведення випадку передбачає надання максимального спектра послуг в одному місці (інтеграція послуг), у разі необхідності - створення ефективних механізмів перенаправлення пацієнтів до інших медичних установ та залучення до ведення пацієнтів підготовлених з принципів ведення випадку соціальних працівників (кейс-менеджерів), державних установ та організацій або неурядових організацій (далі – НУО). Такий тип організації медичної допомоги на сьогодні є оптимальним.

#### **4.2. Моніторинг клінічного перебігу ВІЛ-інфекції до призначення АРТ**

Планові медичні огляди і обстеження проводяться не рідше одного разу на 6 місяців; у випадках ознак прогресування ВІЛ-інфекції - не рідше одного разу на 3 місяці та залежно від клінічної ситуації.

Повторні планові огляди і лабораторно-інструментальні дослідження проводяться за тією ж схемою, що і при первинному обстеженні (за винятком первинного збору анамнезу і обстеження на антитіла до ВІЛ).

При кожному плановому візиті пацієнта до ЗОЗ має проводитися збір скарг, уточнення анамнезу, об'єктивне фізикальне обстеження та оцінка адекватності соціальної і психологічної підтримки.

Безсимптомним пацієнтам з кількістю CD4-лімфоцитів більше 500 клітин/мкл і невисоким ВН ВІЛ слід проводити визначення кількості CD4-лімфоцитів кожні 6 місяців (В-II). Якщо рівень лімфоцитів CD4 менше 500 клітин/мкл, планові обстеження проводяться 1 раз на 3 місяці, менше 350 клітин/мкл – один раз на 1-3 місяці. Визначення кількості CD4-лімфоцитів проводиться як з метою оцінки наявності показань до АРТ, так і з метою виявлення показань до призначення профілактики ОІ (А-I).

Визначення ВН ВІЛ слід проводити 1 раз на 6 місяців.

Планове розгорнуте загальноклінічне і біохімічне дослідження крові слід проводити кожні 3-6 місяців, але не рідше 1 разу на 6 місяців, з метою оцінки стану печінки та нирок, токсичності лікарських засобів, у випадку призначення профілактики або лікування ОІ та моніторингу супутніх захворювань і станів (наприклад, хронічних захворювань нирок або печінки); визначення

електролітів крові – кожні 6-12 місяців; загальноклінічне дослідження сечі – кожні 6 місяців.

Щорічно проводяться наступні дослідження:

- повторні серологічні дослідження на: CMV (якщо кількість CD4-лімфоцитів < 100 клітин/мкл), токсоплазмоз<sup>8</sup>, гепатит В, гепатит С, якщо результати попередніх досліджень були негативними;
- для жінок: мазок за Папаніколау;
- у випадку цирозу печінки (незалежно від етіології): дослідження вмісту альфа-фетопротеїну та ультразвукографічне дослідження печінки;
- ліпідні фракції крові (натщесерце)<sup>9</sup> (за наявності відхилень від нормальних показників дослідження має проводитися частіше – кожні 3-6 місяців);
- скринінгові обстеження на ПСШ та ТБ мають періодично повторюватися, залежно від симптомів та проявів, поведінкового ризику і можливих контактів з джерелами інфекцій (В-III), але не рідше 1 разу на рік.

Консультації вузьких фахівців проводяться за наявності показань. Додаткові обстеження, крім вищевказаних, проводяться за клінічними показаннями.

За показаннями має пропонуватися вакцинація проти гепатиту В (А-II). Ймовірність відповіді на вакцинацію є вищою у пацієнтів з вищими показниками кількості CD4-лімфоцитів або у пацієнтів, які отримують ефективну АРТ.

Таблиця 1. Лабораторний моніторинг пацієнтів до призначення АРТ

| Параметр   | Первинне звернення | Подальше спостереження до призначення АРТ |
|--|--------------------|---|
| Кількість CD4-лімфоцитів   | √                  | Кожні 3-6 місяців                         |
| ВН ВІЛ   | √                  | Кожні 6 місяців                           |
| Загальний аналіз крові   | √                  | Кожні 3-6 місяців                         |
| Біохімічне дослідження крові: АЛТ, АСТ, білірубін і його фракції; глюкоза (натщесерце) | √                  | Кожні 3-6 місяців                         |
| Дослідження сечі   | √                  | Кожні 3-6 місяців                         |

<sup>8</sup> Проводиться повторно попередньо серонегативним пацієнтам, у яких кількість CD4-лімфоцитів знизилася до 100 клітин/мкл, особливо за відсутності у них доступу до профілактики пневмоцистної пневмонії (ПП) препаратами, які активні проти токсоплазмозу (С-III).

<sup>9</sup> Оскільки АРВ препарати, власне ВІЛ-інфекція та фактори хазяїна асоціюються з підвищенням рівня холестерину і тригліцеридів, необхідним є постійний моніторинг ліпідних фракцій натщесерце (В-III).

|  |   |   |
|--|---|---|
| Ліпідні фракції крові  | √ | При нормальних показниках – щорічно   |
| Електроліти крові (натрій, калій, HCO <sub>3</sub> , хлор сироватки крові) | √ | Кожні 6-12 місяців  |
| Дослідження антиген гітосумісності (далі – HLA-B*5701) (якщо доступне)     |   | якщо обмірковується призначення абакавіру (ABC)                                   |
| Визначення тропізму ко-рецепторів (якщо доступне)                          |   | якщо обмірковується призначення антагоністів хемокінових рецепторів (далі - CCR5) |
| Тест на вагітність   |   | При плануванні АРТ  |

## 5. Вибір та підготовка хворих до АРТ

Основною метою АРТ є збереження повноцінного і якісного здоров'я та подовження життя ВІЛ-інфікованої людини. Окрім того, ефективна АРТ має профілактичне значення, оскільки у випадку невизначального рівня ВН ВІЛ у крові пацієнта, суттєво знижується ризик передачі ВІЛ від нього статевим та вертикальним шляхом.

Завдання АРТ полягають у пригніченні реплікації вірусу до рівня, який не визначається лабораторними методами дослідження ВН на максимально тривалий час, та підвищенні кількості лімфоцитів CD4-лімфоцитів щонайменше на 50 клітин/мкл на рік до рівня, коли цей показник перевищує 350 клітин/мкл. Другим важливим стратегічним завданням ефективної АРТ є запобігання появі резистентних до АРВ препаратів штамів ВІЛ або затримання прогресування резистентності ВІЛ.

Для досягнення завдань терапії іноді необхідно приймати рішення з-поміж конкуруючих можливостей, які зазначені нижче. Пацієнти та медичні працівники лише спільними зусиллями можуть досягти бажаного результату.

**Вибір початкової схеми (режиму) комбінованої терапії.** Для застосування в якості початкової схеми є можливість обрати між кількома основними та альтернативними режимами (див. Розділ 6. Вибір схеми АРТ для наївних пацієнтів). Більшість сучасних схем АРТ мають рівну високу ефективність, проте відрізняються за частотою прийому лікарських засобів, кількістю таблеток для прийому, взаємодією препаратів та можливими побічними реакціями. Схема повинна бути обрана індивідуально для кожного конкретного пацієнта з можливим забезпеченням високого рівня прихильності задля покращання результатів лікування. Індивідуальний підхід повинен враховувати наступні особливості: очікувані побічні реакції, зручність прийому, супутні захворювання та стани, взаємодію з іншими медикаментами та, за можливості, результати тестування на медикаментозну резистентність.

**Формування прихильності.** Прихильність до лікування – це усвідомлене пацієнтом ретельне дотримання режиму лікування. Субоптимальна прихильність до лікування призводить до зниження відповіді на лікування, створює умови для розвитку резистентності ВІЛ до АРВ лікарських засобів. У той же час недотримання режиму лікування (низька прихильність) може бути наслідком ряду чинників, наприклад, недостатньої підготовки хворого до лікування, застосування складної схеми лікування, неприйнятних для хворого побічних ефектів лікування, депресії, інших розладів психічного стану у пацієнта або активного вживання ПАР, відсутності доступу до психологічної підтримки та адекватної медичної і соціальної допомоги, переривання у постачанні медикаментів, недостатнього рівня знань у медичних та соціальних працівників щодо проблеми формування та підтримки прихильності. Таким чином, робота з формування та підтримки прихильності повинна бути наріжним каменем як перед, так і після початку АРТ, протягом усього часу лікування (див. Розділ 13.3. Прихильність до АРТ).

#### **5.1. Рекомендації щодо визначення кількості CD4-лімфоцитів, ВН та тестування на стійкість ВІЛ перед початком проведення АРТ**

Основним показником для прийняття рішення про початок проведення АРТ є кількість CD4-лімфоцитів. Рішення стосовно призначення АРТ має ґрунтуватися на результатах двох окремих досліджень кількості CD4-лімфоцитів, проведених з інтервалом у 14-28 днів, для виключення лабораторної помилки та інших причин відхилення показника (наприклад, інтеркурентних захворювань).

Визначення ВН перед початком АРТ необхідне для моніторингу успіху лікування. Окремо рівень ВН не вважається показанням для початку АРТ. Проте у тому випадку, коли ВН становить понад 100 000 копій/мл, зменшення кількості лімфоцитів CD4-лімфоцитів може відбуватися дуже швидко.

Хоча дослідження для визначення ВН потребує витрат, витрати на АРТ, що здійснюються без належного моніторингу, є значно вищими (включають витрати на неефективні медикаменти, госпіталізацію, підвищений ризик подальшої передачі ВІЛ внаслідок неефективності АРТ, ризик розвитку резистентності ВІЛ). Після призначення АРТ саме рівень ВН є основним критерієм її успішності. Оскільки рівень CD4-лімфоцитів зростає як результат зменшення ВН, імунологічна відповідь на лікування дещо затримується. Проте контроль відповіді на лікування необхідно здійснювати за показниками ВН та кількості CD4-лімфоцитів.

В умовах, де визначення ВН не є доступним, для початку АРТ достатньо наявності імунологічних та клінічних критеріїв. Відсутність можливості провести визначення ВН не повинно бути причиною відмови у лікуванні.

Хоча в Україні тестування на стійкість ВІЛ до АРВ препаратів, в тому числі перед призначенням схеми АРТ, рутинно не проводиться, його варто

впроваджувати в практику досліджень рівня первинної резистентності ВІЛ та її передачі в популяції, а також подальшого моніторингу резистентності з метою вибору оптимальних схем антиретровірусного лікування.

## 5.2. Показання до початку АРТ

Основними показаннями до призначення АРТ є наявність в анамнезі будь-якого СНІД-індикаторного захворювання та/або зменшення кількості CD4-лімфоцитів менше 350 клітин/мкл.

Незалежно від кількості CD4-лімфоцитів АРТ слід починати у наступних групах пацієнтів:

- **вагітні жінки:** усім ВІЛ-інфікованим вагітним жінкам призначається АРТ для лікування ВІЛ-інфекції у жінки та максимальної супресії вірусу для зниження ризику перинатальної передачі ВІЛ (А-І). Для жінок, які не мають показань до проведення АРТ за станом здоров'я, після пологів може розглядатися питання про припинення прийому АРВ-препаратів;
- **пацієнти з ВІЛ-асоційованою нефропатією:** ВІЛ-асоційована нефропатія є найчастішою причиною хронічної ниркової недостатності у хворих на ВІЛ-інфекцію. Ця патологія не має чіткого зв'язку зі зниженням кількості CD4-лімфоцитів. Пошкодження нирок безпосередньо пов'язане з вірусною реплікацією, що триває. Призначення АРТ у таких пацієнтів асоціюється як зі збереженням функції нирок, так і з продовженням тривалості життя (А-І). При виборі схеми АРТ у таких пацієнтів слід враховувати, що більшість препаратів класу нуклеозидних (нуклеотидних) інгібіторів зворотної транскриптази (далі – НІЗТ) виводяться нирками. За наявності порушення функції нирок необхідна модифікація дози препарату на основі показників кліренсу креатиніну у пацієнта (див. Табл. 3. Модифікація дози TDF у пацієнтів зі зміненим кліренсом креатиніну);
- **пацієнти з ко-інфекцією ВГВ/ВІЛ за наявності показань до лікування ВГВ-інфекції:** комбінація двох препаратів класу НІЗТ: тенофовіру дизопроксилу (TDF) та емтрицитабіну (FTC), або ламівудину (ЗТС), яка рекомендована для застосування у складі схем АРТ для наївних пацієнтів, є ефективною проти ВГВ-інфекції. За наявності у пацієнта показань до лікування ВІЛ-інфекції або ВГВ-інфекції, рекомендованим є початок АРТ з використанням високоактивної трикомпонентної схеми, нуклеозидну/нуклеотидну основу якої складають TDF та FTC (ЗТС), що забезпечує попередження негативних наслідків розвитку резистентності ВІЛ та ВГВ (ВІІІ).

Призначення АРТ можна обмірковувати в окремих пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів більше 350 клітин/мкл (див.Розділ 5.2.1. Переваги і ризику

початку АРТ у безсимптомних пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів більше 350 клітин/мкл).

Необхідність дотримання прихильності до тривалого прийому схеми має бути обговорена між лікарем і пацієнтом (АІІ). Потенційні перешкоди до правильного та чіткого прийому препаратів необхідно виявити та усунути до початку лікування.

Таблиця 2. Показання до початку АРТ у пацієнтів з хронічною ВІЛ-інфекцією

|   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• будь-яке СНІД-індикаторне захворювання (АІ);</li> <li>• кількість CD4-лімфоцитів менше 200 клітин/мкл (АІ), незалежно від наявності симптомів;</li> <li>• кількість CD4-лімфоцитів 200-350 клітин/мкл (А-ІІ), незалежно від наявності симптомів;</li> <li>• вагітність, незалежно від вірусологічних, імунологічних або клінічних показників, з метою проведення профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (далі – ППВМД) (АІ);</li> <li>• ВІЛ-асоційована нефропатія<sup>10</sup> (АІ);</li> <li>• пацієнти з ко-інфекцією ВГВ/ВІЛ за наявності показань до лікування ВГВ-інфекції (препаратами з подвійною активністю проти ВІЛ та ВГВ), ВІІІ.</li> </ul> | <p><b><u>Слід розпочинати АРТ</u></b></p> |
|---|---|

<sup>10</sup> Найімовірніше, що патогенез зумовлено ураженням ВІЛ ендотеліальних і мезангіальних клітин клубочків нирок. Наявність протеїнурії при первинному обстеженні може вказувати на наявність хронічного захворювання нирок. Типові ознаки ВІЛ-асоційованої нефропатії: 1). Характерна переважно для хворих афро-американського походження; 2). Спостерігається швидке зростання рівня креатиніну; 3). Нефротична протеїнурія (>3 г/добу); 4). Визначальний рівень ВН ВІЛ у плазмі. Також характерні: нормальний артеріальний тиск, збільшені гіперехогенні нирки, відсутність периферичних набряків (незважаючи на гіпоальбумінемію); пізня стадія ВІЛ-інфекції і швидке прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності протягом 1-4 міс.). Т.ч. типові клінічні прояви: ШКФ < 60 мл/хв. протягом більше 3 міс., протеїнурія > 1,5 г/добу, підвищена ехогенність паренхіми нирок за відсутності інших причин ниркової патології. Для підтвердження діагнозу необхідна біопсія нирки: у біоптаті виявляються ознаки вогнищового сегментарного гломерулосклерозу з ушкодженням каналців і інтерстиційної тканини.



|   |   |
|---|---|
| <p><b><u>Пацієнти з кількістю CD4-лімфоцитів більше 350 клітин/мкл, які не відповідають жодному з зазначених вище критеріїв</u></b><sup>11</sup>.</p> | <p>Варто обмірковувати призначення АРТ у наступних випадках:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• високе ВН ВІЛ (&gt;100 000 копій/мл);</li> <li>• швидке зниження кількості CD4-лімфоцитів (на 120 клітин/мкл на рік), що підтверджено двома дослідженнями з інтервалом у 14-28 діб;</li> <li>• пацієнти віком понад 50 років;</li> <li>• фактори ризику не асоційованих з ВІЛ захворювань (ішемічна хвороба серця, злоякісні новоутворення).</li> </ul> |
|---|---|

Відповідно до рекомендацій ВООЗ (2009), АРТ слід розпочинати також в усіх пацієнтів з активним туберкульозом, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів, після досягнення задовільної переносимості ефективної протитуберкульозної терапії.

#### ***5.2.1. Переваги і ризику початку АРТ у безсимптомних пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів більше 350 клітин/мкл***

*Потенційні переваги раннього початку лікування:*

- підтримка вищого рівня кількості CD4-лімфоцитів та попередження потенційно незворотного ураження імунної системи;
- зниження ризику ВІЛ-асоційованих ускладнень, які іноді розвиваються при кількості CD4-лімфоцитів вище 350 клітин/мкл, в тому числі ТБ, неходжкінської лімфоми, саркоми Капоші, злоякісних новоутворень, асоційованих з папіломавірусом людини, периферичної нейропатії та асоційованих з ВІЛ порушень когнітивних функцій;
- зниження ризику неопортуністичних станів, в тому числі серцево-судинних захворювань, захворювань нирок, печінки, не асоційованих зі СНІДом злоякісних новоутворень й інфекцій;
- зниження ризику передачі ВІЛ від інфікованої особи, що має позитивний вплив на громадське здоров'я.

*Потенційні ризику раннього початку лікування:*

- розвиток побічних ефектів і токсичних реакцій у зв'язку з прийомом АРВ-препаратів;

<sup>11</sup> Оптимальний час початку АРТ у безсимптомних пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів вище 350 клітин/мкл остаточно не визначено.

- розвиток резистентності ВІЛ до антиретровірусних лікарських засобів у зв'язку з неповною супресією вірусу, що призводить до зменшення (втрати) терапевтичного вибору у майбутньому;
- менший проміжок часу для пацієнта, щоб дізнатися про ВІЛ та лікування, а також підготуватися до дотримання режиму лікування;
- передчасне застосування лікування до розробки ефективніших, менш токсичних та/або краще вивчених комбінацій АРВ-препаратів;
- передача резистентного вірусу від пацієнтів, у яких не підтримується повна вірусна супресія.

### **5.2.2. Особливості призначення АРТ при різних ОІ:**

Оптимальний час початку АРТ може відрізнитися при різних клінічних сценаріях. При захворюваннях, проти яких немає ефективного етіотропного лікування (криптоспоридіоз, мікроспоридіоз, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалоплакія, ВІЛ-асоційована деменція), позитивні результати ранньої АРТ переважають над будь-яким підвищенням ризиком небажаних наслідків і, таким чином, АРТ слід починати якомога раніше (АІІ).

У випадку наявності у пацієнта таких ОІ, як пневмоцистна пневмонія, викликана *Pneumocystis jirovecii* (далі – ПП), атипичний мікобактеріоз (далі – МАК), криптококовий менінгіт, токсоплазмозний енцефаліт, CMV-енцефаліт, CMV-ретиніт, негайний початок АРТ може супроводжуватися підвищенням ризику розвитку синдрому відновлення імунної системи (далі – СВІС). Початок АРТ рекомендовано дещо затримати (СІІ) до завершення інтенсивної фази лікування вказаних ОІ. *Для отримання докладнішої інформації зверніться, будь ласка, до Клінічного протоколу діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків, затвердженого наказом МОЗ України від 13.04.2007 № 182.*

За наявності ко-інфекції ТБ/ВІЛ рекомендується розпочинати АРТ через 2-8 тижнів після початку протитуберкульозного лікування для досягнення доброї переносимості антимікобактеріальної терапії (далі – АМБТ), розрізнення побічних ефектів антимікобактеріальних та АРВ-препаратів та зменшення ризику розвитку СВІС (ВІІІ).

## **5.3. Додаткові лабораторні дослідження перед призначенням АРТ.**

### **5.3.1. Скринінг HLA-B\*5701**

Рекомендованим є проведення скринінгу на HLA-B\*5701 перед початком лікування із застосуванням схеми АРТ з абакавіром для зменшення ризику реакцій гіперчутливості (АІ). Абакавір не можна призначати пацієнтам, позитивним за HLA-B\*5701 (АІ). Позитивний статус по відношенню до HLA-B\*5701 має бути відображено у медичній карті пацієнта та позначено як медикаментозна алергія (АІІ).

Якщо дослідження на HLA-B\*5701 недоступне, починати лікування із застосуванням абакавіру слід із забезпечення належного клінічного консультування і моніторингу щодо будь-яких проявів реакції гіперчутливості до абакавіру (СІІ).

### **5.3.2. Дослідження тропізму ко-рецепторів**

Дослідження тропізму ко-рецепторів має проводитися, якщо обмірковується призначення інгібітора CCR5 (AII). Дослідження тропізму ко-рецепторів має бути забезпечено для пацієнтів з вірусологічною невдачею лікування перед застосуванням інгібіторів CCR5 (BIII).

## **6. Вибір схеми АРТ для наївних пацієнтів**

Наївними називають пацієнтів, які не мали досвіду прийому АРВ-препаратів у минулому з метою лікування (АРТ) та/або профілактики (ППВМР, постконтактної профілактики (далі - ПКП)). Як зазначалося вище, метою АРТ є досягнення невизначального рівня ВН ВІЛ (< 50 копій РНК ВІЛ/мл плазми) протягом перших 4-6 місяців лікування та збереження такого рівня ВН протягом максимально тривалого часу (роки). Тому перша схема лікування є найважливішою, з точки зору можливості досягнення максимальної та тривалої супресії вірусу.

Найбільш вивченими класами препаратів щодо застосування у складі схем АРТ для наївних пацієнтів є НІЗТ, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (далі – ННІЗТ) та інгібітори протеази (далі – ІІ).

Схеми лікування для наївних пацієнтів, рекомендовані в Україні, ґрунтуються на рекомендаціях ВООЗ, враховують досвід розширення доступу до АРТ в Україні на базі національного клінічного протоколу ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків.

На основі наявної доказової бази схеми АРТ визначаються як основні (яким надається перевага) та альтернативні. **Основною** визначається схема АРТ, яка є оптимальною за наступними критеріями: ефективність, безпечність, переносимість, зручність застосування, економічність з наявністю доказів рандомізованих досліджень. При виборі схеми бажано розпочати лікування з призначення основної схеми. **Альтернативні схеми АРТ** – це схеми, які є ефективними, проте мають потенційні недоліки у порівнянні з основними схемами, однак можуть широко застосовуватися у клінічній практиці.

Для використання в окремих категоріях пацієнтів з чітко означеними клінічними ситуаціями пропонується обмежена група прийнятних схем (див. Розділ 12. Особливості лікування в окремих ситуаціях). **Прийнятні схеми АРТ** – це схеми, для яких характерна нижча вірусологічна активність або для яких недостатніми є доказові дані великих клінічних випробувань щодо ефективності, або які мають вищу токсичність, порівняно з рекомендованими або альтернативними схемами. Ці схеми можуть застосовуватися в окремих

пацієнтів у чітко визначених для кожної зі схем клінічних ситуаціях, коли застосування основних або альтернативних схем є неприйнятним, проте вважаються менш вдалим, ніж основні або альтернативні, тому мають застосовуватися з обережністю та обмежено. Застосування прийнятних схем має бути короткочасним і обмеженим. У випадку усунення ризику потенційних лікарських взаємодій після завершення лікування ОІ, супутніх захворювань, слід розглядати можливість заміни прийнятної схеми АРТ на основну або альтернативну.

Цим Протоколом також визначено схеми АРТ, **не рекомендовані** до застосування. **Не рекомендовані схеми АРТ** – це схеми, застосування яких є не рекомендованим через наявні переконливі доказові дані щодо неприйнятно високої токсичності та/або низької ефективності (в тому числі з урахуванням наявних лікарських взаємодій) або через неприйнятну високу вартість при порівнюваному профілю ефективності та переносимості.

#### **6.1. Загальні правила призначення початкової схеми АРТ:**

- перша схема АРТ повинна включати 3 компоненти, два з яких відносяться до класу НІЗТ (основні рекомендовані комбінації препаратів класу НІЗТ, див. Розділ 6.3. Вибір НІЗТ в схемах АРТ для найвних пацієнтів), третім компонентом може бути препарат класу ННІЗТ або посилений ІІІ;
- прийом усіх компонентів схеми АРТ має починатися одночасно. Проведення лікування неповною схемою (моно- або бітерапія), навіть нетривалий час, є неприпустимим (особливо це стосується НІЗТ та ННІЗТ у межах рекомендованих схем) з огляду на високий ризик розвитку резистентності ВІЛ протягом перших місяців (тижнів) лікування;
- суворо не рекомендованим є призначення комбінації: ЗТС + FTC, обидва з яких є аналогами цитидину, вступають у конкурентні відносини, що призводить до зниження ефективності;
- застосування ставудину (d4T) у будь-яких комбінаціях на сьогодні є не рекомендованим через високу токсичність цього препарату і прийнятне лише у виключних випадках, коли застосування інших НІЗТ у пацієнта неможливе. Якщо пацієнт отримує d4T у складі схеми АРТ, слід розглянути можливість здійснення заміни цього препарату на інший НІЗТ, з урахуванням ефективності, токсичності та лікарських взаємодій з іншими компонентами схеми АРТ або іншими видами медикаментозного лікування, що проводиться пацієнту. Заміна d4T на зидовудин (азидотимідин, AZT) можлива у пацієнтів без проявів анемії;

- застосування іншого «d-препарату» диданозину (ddI) також слід обмежувати в схемах АРТ для наївних пацієнтів внаслідок високого ризику розвитку мітохондріальної токсичності (AI). Суворо не рекомендується поєднувати «d-препарати» у зв'язку з неприйнятним підвищенням токсичності терапії;
- на сьогодні ІП (за винятком нелфінавіру (NFV) застосовуються разом з малою дозою ритонавіру (rtv) в якості фармакокінетичного підсилювача (бустера), що дозволяє забезпечити стійкі концентрації ІП, високий індекс інгібування та високий фармакокінетичний бар'єр до розвитку резистентності ВІЛ.

**6.1.1. Фактори, які необхідно враховувати при виборі початкової схеми для конкретного пацієнта:**

- ефективність і токсичність препаратів, можливість їх поєднання між собою;
- можливу переносимість препаратів пацієнтом з урахуванням спектра їх поширених побічних ефектів;
- вагітність або ймовірність вагітності;
- наявність у пацієнта вторинних та супутніх захворювань (наприклад, туберкульозу, хімічної залежності, психіатричних захворювань, патології печінки, захворювань нирок) та відхилень лабораторних показників (біохімічних, гематологічних);
- можливі взаємодії з іншими препаратами, які застосовуються або будуть застосовуватися для лікування вторинних та супутніх захворювань у пацієнта;
- стать та кількість CD4-лімфоцитів до початку лікування, особливо якщо обмірковується призначення невірапіну;
- потенціал прихильності пацієнта;
- зручність прийому (частота прийому, кількість таблеток/капсул, вимоги до їжі, вимоги до умов зберігання лікарських засобів); при цьому слід враховувати спосіб життя пацієнта, особливості його професійної діяльності (відрадження, робота вночі та ін.);
- результати дослідження HLA-B\*5701 (якщо доступне);
- результати дослідження генотипової резистентності ВІЛ (якщо доступне);
- вартість препаратів (при інших рівних умовах перевага надається препаратам меншої вартості).

**6.2. Загальні рекомендації щодо вибору схем АРТ для наївних пацієнтів**

- Призначення ефавірензу (ефавіренцу, EFV) має розглядатися для усіх наївних пацієнтів при виборі схеми АРТ (AI);

- невірапін (NVP) є альтернативою EFV для жінок, які планують вагітність, або пацієнтів з психічними розладами, або пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань, однак його застосування обмежується з урахуванням гепатотоксичності та кількості CD4-лімфоцитів (AII);
- посилені ІІ застосовуються в схемах АРТ для наївних пацієнтів, які мають протипоказання до ННІЗТ; резистентність до НІЗТ та/або ННІЗТ; жінок, які планують вагітність, або мають високий ризик незапланованої вагітності у випадку неможливості застосування ефективних методів контрацепції на постійній основі<sup>12</sup>; пацієнтів з психіатричними захворюваннями (СІІІ); пацієнтів з хронічним гепатитом з підвищенням активності печінкових амінотрансфераз у 3 рази та більше або цирозом печінки;
- комбінація TDF/FTC є препаратами вибору як нуклеозидна/нуклеотидна основа схеми АРТ (AII);
- комбінація AZT/3TC лишається нуклеозидною основою вибору для схем АРТ у вагітних жінок для попередження передачі ВІЛ від матері до дитини (AI);
- комбінація ABC/3TC має призначатися пацієнтам з негативним результатом дослідження HLA-B\*5701 (AI) та застосовуватися з обережністю у пацієнтів з ВН ВІЛ вище 100 000 копій/мл та/або високим ризиком серцево-судинних захворювань (BIII). В умовах відсутності доступу до дослідження HLA-B\*5701 застосування абакавіру є можливим з обов'язковим консультуванням та моніторингом ймовірних проявів синдрому гіперчутливості до абакавіру.

### 6.3. Вибір НІЗТ в схемах АРТ для наївних пацієнтів

#### Основні комбінації 2НІЗТ (AI):

**Тенофовіру дизопроксил/емтрицитабін (або ламівудин)**

#### Альтернативні комбінації 2 НІЗТ (BI):

**Зидовудин/ламівудин**

**Абакавір/ламівудин**

<sup>12</sup> Для ВІЛ-інфікованих жінок рекомендованим є застосування подвійної контрацепції з поєднанням бар'єрного методу (презерватив) та комбінованих оральних або внутрішньоматкових контрацептивів. Застосування презервативів одночасно з пероральною гормональною контрацепцією дозволяє попередити інфікування ІПСШ, суперінфікування ВІЛ та компенсувати можливе зниження концентрації гормональних контрацептивів в організмі в результаті взаємодії з АРВ-препаратами. Можливим також є застосування внутрішньоматкових контрацептивів, проте вони є протипоказаними у випадку наявності запальних захворювань малого таза, що вимагає ретельного клінічного моніторингу, а також, відповідно до наявних доказових даних, можуть підвищувати ризик розвитку раку шийки матки. Такими чином, під ефективною контрацепцією мається на увазі постійне і правильне використання одразу двох надійних методів контрацепції, одним з яких є бар'єрний (презерватив).

Прийнятні (з обмеженням застосування) комбінації 2 НІЗТ (ВІ):

**Диданозин+ламівудин**

**Ставудин+ламівудин**

Не рекомендовані комбінації 2НІЗТ (АІ):

**Абакавір+диданозин**

**Зидовудин+диданозин**

**Ставудин+диданозин**

**Тенофовіру дизопроксил+диданозин**

**Тенофовіру дизопроксил+абакавір**

2НІЗТ є компонентами схеми АРТ для наївних пацієнтів, що застосовуються у поєднанні з 1 ННІЗТ або 1 посиленням ІП. Комбінації 2НІЗТ не мають вимог щодо прийому їжі (окрім диданозину, який приймають натщесерце).

Є доступними комбіновані лікарські форми: тенофовіру дизопроксил/емтрицитабін (з та без EFV), зидовудин/ламівудин, абакавір/ламівудин.

З метою підвищення прихильності до лікування деякі комбінації НІЗТ можна призначати один раз на добу: TDF/FTC, TDF+3TC, ABC/3TC, ddI+3TC. Двічі на добу призначають AZT/3TC та d4T+3TC (через те, що зидовудин та ставудин не можна приймати один раз на добу).

### **6.3.1. Загальна інформація щодо окремих комбінацій НІЗТ**

*Тенофовіру дизопроксил/емтрицитабін (або тенофовіру дизопроксил+ламівудин)*

Тенофовіру дизопроксил (TDF) є нуклеотидним аналогом з високою активністю проти ВІЛ та ВГВ і тривалим періодом напіввиведення, що дозволяє однократний прийом на добу. TDF характеризується мінімальною мітохондріальною токсичністю.

Комбінація TDF/FTC (або TDF+3TC) характеризується хорошою переносимістю та не має негативного впливу на ліпідний обмін. Водночас TDF з обережністю застосовують у пацієнтів з наявністю або підвищеним ризиком захворювань нирок, особливо при одночасному призначенні інших нефротоксичних лікарських засобів, через ризик тубулярної дисфункції. Ушкодження нирок може проявлятися підвищенням рівня креатиніну у сироватці крові, глюкозурією, гострим тубулярним некрозом.

Перед призначенням TDF рекомендовано провести пацієнту біохімічне дослідження крові, в тому числі з обов'язковим визначенням швидкості клубочкової фільтрації (кліренс креатиніну) та дослідження сечі на вміст загального білка. Під час лікування забезпечують ретельний моніторинг функції нирок, регулярно проводять дослідження сечі і електролітів крові. За наявності у пацієнта ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 50 мл/хв)

рекомендовано утриматись від призначення схеми АРТ з TDF або потрібна модифікація дози TDF, відповідно до рекомендацій у таблиці нижче.

Таблиця 3. Модифікація дози TDF у пацієнтів зі зміненим кліренсом креатиніну

|   | Кліренс креатиніну (мл/хв)* |                |                   | Пацієнти, що перебувають на гемодіалізі                        |
|---|-----------------------------|----------------|-------------------|--|
|   | ≥ 50                        | 30-49          | 10-29             |  |
| Рекомендований інтервал між дозами 300 мг | Кожні 24 години             | Кожні 48 годин | 2 рази на тиждень | Кожні 7 днів або після приблизно 12 сумарних годин гемодіалізу |

\*При підрахунках використовували ідеальну масу тіла.

При застосуванні TDF у схемах TDF+3ТС+EFV для наївних пацієнтів, під час досліджень у невеликої кількості пацієнтів виявлялася мутація резистентності K65R (2,4% пацієнтів на 48 тижні лікування при загальному рівні вірусологічної невдачі 9,7% у дослідженні Gilead 903). Цю мутацію виявляли переважно у пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів < 50 клітин/мкл і ВН РНК ВІЛ > 100 000 копій/мл. Водночас мутація K65R не виявлялася у пацієнтів з «диким» типом вірусу до лікування, які отримували тенофовіру дизопроксил з емтрицитабіном у поєднанні з посиленням ІІ або EFV.

Комбінаціям тенофовіру дизопроксил/емтрицитабін або тенофовіру дизопроксил+ламівудин надається перевага у складі схеми АРТ для пацієнтів з ко-інфекцією ВГВ/ВІЛ завдяки наявності у вказаних препаратах подвійної активності проти ВГВ та ВІЛ.

#### *Зидовудин/ламівудин*

Комбінація зидовудин/ламівудин є добре вивченою та має великий досвід її застосування. Селекція мутації M184V асоціюється з підвищенням чутливості ВІЛ до зидовудину.

З урахуванням накопичених доказових даних, що вказують на незадовільну переносимість комбінації зидовудин/ламівудин на початку лікування, пригнічення кістковомозкового кровотворення з розвитком макроцитарної анемії та нейтропенії, зменшення жирової клітковини на кінцівках (ліпоатрофія) під впливом зидовудину, а також наявність нових потужних та безпечних комбінацій НІЗТ, комбінація зидовудину з ламівудином для наївних пацієнтів застосовується як альтернативна (ВІ). В певних клінічних ситуаціях, а саме: при наявності проявів ураження нервової системи у хворих на ВІЛ-інфекцію, застосування зидовудину має переваги у порівнянні з тенофовіру дизопроксилем у зв'язку з тим, що зидовудин проникає через гематоенцефалічний бар'єр та створює терапевтичну концентрацію АРВ-



препарату у нервовій системі. При застосуванні зидовудину/ламівудину потрібен ретельний моніторинг токсичності.

#### *Абакавір/ламівудин*

Основним фактором, що обмежує застосування абакавіру (АВС) є ризик розвитку реакцій гіперчутливості при загалом добрій переносимості цього препарату. Реакції гіперчутливості до абакавіру можуть виникати протягом перших 6 тижнів лікування (в середньому – через 9 днів від початку прийому схеми АРТ).

За результатами аналізу даних 30 595 учасників клінічних досліджень, які отримували абакавір у схемах лікування, у 1302 (4,2%) з них було діагностовано або запідозрено реакцію гіперчутливості, яка у 19 випадках зумовила смерть пацієнта. Показник летальності склав 0,03% (3/10 000). За даними FDA, частота розвитку реакції гіперчутливості до абакавіру становила 8%.

Фармакогенетичний аналіз встановив тісний зв'язок між реакціями гіперчутливості до абакавіру та носійством алеля класу 1 HLA-B\*5701, чим значною мірою зумовлені расові відмінності чутливості до абакавіру. В умовах відсутності доступу до попереднього скринінгу на HLA-B\*5701 абакавір застосовується з обережністю, особливо в схемах АРТ для наївних пацієнтів, та протипоказано призначення абакавіру в схемах АРТ у разі отримання позитивного результату скринінгу на HLA-B\*5701. Негативний результат скринінгу на HLA-B\*5701 не виключає можливості розвитку реакції гіперчутливості та вимагає детального консультування пацієнта перед початком прийому схеми АРТ, яка містить абакавір, а також ретельного моніторингу проявів реакції гіперчутливості під час лікування. Кожен пацієнт перед початком лікування за схемою АРТ, яка містить АВС, повинен отримати детальну консультацію щодо можливих симптомів реакції гіперчутливості та дій при появі підозрілих симптомів (див. Розділ 13.2. Токсичність та побічні реакції АРТ). Якщо лікар підозрює у пацієнта прояви синдрому гіперчутливості до абакавіру, препарат має бути негайно відмінено, ніколи не слід поновлювати лікування із застосуванням абакавіру, залишки лікарського засобу пацієнт повинен повернути до лікувального закладу для запобігання випадковому поновленню пацієнтом прийому абакавіру.

Також в результаті досліджень встановлено підвищений ризик ураження міокарда у пацієнтів під час прийому абакавіру та одразу після його припинення, порівняно з пацієнтами, що отримували зидовудин, ставудин або ламівудин. Підвищений ризик ускладнень з боку міокарда був особливо значущим у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань: слід утримуватися від призначення абакавіру таким пацієнтам. При застосуванні абакавіру частіше, ніж під час лікування зидовудином, спостерігається дисліпідемія.

На сьогодні в результаті проведених досліджень отримано наступні дані щодо резистентності ВІЛ до абакавіру: мутація L74V виявляється у <1% пацієнтів на 48 тижні лікування (при загальному рівні вірусологічної невдачі 6%). Як і K65R, ця мутація звужує терапевтичний вибір для наступних схем лікування. За даними дослідження клінічної лікувальної групи зі СНІД (AIDS clinical treatment group, далі - АСТГ) 5202, у пацієнтів з початково високим рівнем ВН РНК ВІЛ > 100 000 копій/мл при застосуванні комбінації абакавіру та ламівудину в якості НІЗТ - основи схеми АРТ, вірусологічна невдача спостерігається частіше, ніж при застосуванні комбінації тенофовіру дизопроксилу з емтрицитабіном. Для наївних пацієнтів з початково високим рівнем ВН РНК ВІЛ (> 100 000 копій/мл) при призначенні схеми АРТ перевага має надаватися комбінації тенофовіру дизопроксил/емтрицитабін, тоді як застосування абакавіру у комбінації з ламівудином є обґрунтованим у випадку наявності протипоказань до TDF та у випадку необхідності створення терапевтичної концентрації АРВ-препарату у нервовій системі.

#### *Диданозин+ламівудин*

Характеризується задовільною переносимістю та ефективністю. Ця комбінація є прийнятною до застосування у схемах АРТ для наївних пацієнтів, але застосування її має бути обмеженим через відстрочену мітохондріальну токсичність, пакреатотоксичність диданозину, вимоги щодо харчування (препарат необхідно приймати натщесерце, за годину до прийому їжі або через 2 години після прийому їжі). Внаслідок вищевказаних обмежень суворо не рекомендовано застосовувати диданозин у дорослих у формі таблеток або порошку, припустимим є застосування препарату у формі кишковорозчинних капсул. При появі побічних ефектів препарат треба замінити у схемі лікування та доцільно враховувати ризик виникнення побічних ефектів диданозину і планувати його заміну в схемах АРТ у пацієнтів з першою схемою лікування.

#### *Ставудин+ламівудин*

Добре вивчена комбінація НІЗТ, ефективність якої можна порівняти з тенофовіру дизопроксилем/емтрицитабіном та абакавіром/ламівудином, проте ставудин характеризується найвищою мітохондріальною токсичністю, що зумовлює розвиток периферичної нейропатії, ліпоатрофії, стеатозу печінки та лактацидозу. Частота випадків мітохондріальної токсичності становить 5-15%, в деяких дослідженнях цей показник досягав 24%. Виникнення побічних ефектів мітохондріальної токсичності залежить від тривалості прийому ставудину, пов'язано з виснаженням мітохондріальної ДНК, звичайно розвивається через 2-6 місяців прийому препарату, симптоми повільно зникають за умови негайного припинення застосування ставудину. Периферична нейропатія в анамнезі внаслідок ВІЛ-інфекції або лікування іншими лікарськими засобами

(ізоніазидом, метронідазолом, диданозином та ін.) є протипоказанням до призначення ставудину.

Зважаючи на високу токсичність, застосування ставудину у схемах АРТ для наївних пацієнтів на сьогодні не є рекомендованим і має обмежуватися лише виключними випадками, коли застосування інших НІЗТ неможливе. Якщо пацієнт отримує d4T у складі схеми АРТ, слід розглянути можливість здійснення заміни цього препарату на інший НІЗТ, з урахуванням ефективності, токсичності та лікарських взаємодій з іншими компонентами схеми АРТ або іншими видами медикаментозного лікування, що проводиться пацієнту. Заміна d4T на AZT можлива у пацієнтів без проявів анемії. За наявності клінічної можливості слід здійснити заміну d4T на TDF, як основний НІЗТ. Може розглядатися заміна d4T на ABC за умови детального консультування пацієнта перед початком прийому схеми АРТ, яка містить абакавір, а також ретельного моніторингу проявів реакції гіперчутливості протягом перших тижнів лікування та негативного результату скринінгу на HLA-B\*5701 (якщо доступне).

#### *Зидовудин+диданозин,*

Ця комбінація широко застосовувалася до впровадження високоактивної антиретровірусної терапії (далі – ВААРТ), водночас дані, які б обґрунтовували застосування кишковорозчинних капсул диданозину в поєднанні з зидовудином, відсутні.

#### *Ставудин+диданозин*

При одночасному застосуванні ставудину та диданозину відбувається сумація побічних ефектів цих препаратів, що обумовлені характерною для них мітохондріальною токсичністю. Внаслідок цього зростає ризик розвитку периферичної нейропатії, панкреатиту та такого смертельно небезпечного ускладнення, як лактацидоз. Саме через підвищення токсичності поєднання «d» препаратів у схемах АРТ є суворо забороненим.

#### *Тенофовіру дизопроксил+диданозин*

Характеризується неприйнятно високим рівнем невдачі лікування з розвитком ранньої резистентності, яка зростає у пацієнтів з важким імунодефіцитом та III-IV стадіями ВІЛ-інфекції. Тенофовіру дизопроксил посилює токсичність диданозину, з точки зору ризику розвитку панкреатиту, навіть при здійсненні необхідного зниження дози диданозину до 250 мг на добу у поєднанні з тенофовіру дизопроксилем. Ця комбінація не рекомендується до застосування, особливо у схемах АРТ для наївних пацієнтів.

#### *Тенофовіру дизопроксил+абакавір, абакавір+диданозин*

На сьогодні відсутні належні наукові дані, які б обґрунтовували застосування комбінацій тенофовіру дизопроксил+абакавір та

абакавір+диданозин у наївних пацієнтів, тому вони не є рекомендованими у складі схем АРТ для наївних пацієнтів.

#### **6.4. Вибір ННІЗТ в схемах АРТ для наївних пацієнтів (+2НІЗТ)**

##### Основний ННІЗТ:

##### **Ефавіренз (ефавіренц, EFV) (AI)**

##### Альтернативний ННІЗТ:

**Невірапін (NVP)** може використовуватися у жінок з кількістю CD4-лімфоцитів  $\leq 250$  клітин/мкл та у чоловіків з кількістю CD4-лімфоцитів  $\leq 400$  клітин/мкл (BI).

##### Не рекомендований ННІЗТ:

**Етравірин (ETR)** за відсутністю даних щодо застосування у наївних пацієнтів.

Схеми АРТ на основі ННІЗТ призначають наївним пацієнтам з урахуванням протипоказань до призначення ННІЗТ, які вказані в таблиці 4.

Таблиця 4. Протипоказання до призначення ННІЗТ (EFV і NVP):

- EFV:**
- Суїцидальні спроби в анамнезі, депресивний стан, психічні захворювання.
  - Ознаки прогресуючої хвороби печінки (рецидивуюча жовтяниця, рецидивуючий асцит, печінкова енцефалопатія, підвищення рівня АЛТ у 3 рази порівняно з верхньою межею норми).
  - Вагітність, планування вагітності або висока ймовірність вагітності для жінок репродуктивного віку (актуально для жінок, які є сексуально активними, а застосування ефективної контрацепції на постійній основі не є можливим).
- NVP:**
- Ознаки прогресуючої хвороби печінки (рецидивуюча жовтяниця, рецидивуючий асцит, печінкова енцефалопатія, підвищення рівня АЛТ у 3 рази, порівняно з верхньою межею норми).
  - Фіброз печінки III або IV ступеня за результатами біопсії.
  - Рівень лімфоцитів CD4 вище 250 клітин/мкл для жінок і вище 400 клітин/мкл для чоловіків.

Схеми на основі ННІЗТ демонструють високу ефективність щодо супресії ВІЛ, хорошу переносимість, обмежений спектр побічних ефектів та є зручними для прийому (невелика кількість таблеток, 1-2 прийоми на добу, відсутність залежності від прийому їжі).

Водночас наведені вище переваги частково нівелюються низьким генетичним бар'єром ННІЗТ першої генерації (EFV та NVP) до формування резистентності, що зумовлює підвищений ризик вірусологічної невдачі при

недостатньому рівні прихильності до лікування та загрожує поширенням резистентних до ННІЗТ штамів вірусу серед наївних пацієнтів.

Однієї мутації (K103N) достатньо для розвитку резистентності до EFV та перехресної резистентності до NVP. Однак це не стосується препаратів ННІЗТ другої генерації (етравірин). Етравірин, який рекомендовано до застосування у пацієнтів з анамнезом АРТ, у дослідженнях *in vitro* демонстрував активність проти певних типів вірусу з мутаціями резистентності до ННІЗТ першої генерації.

Розвиток резистентності до ННІЗТ майже завжди супроводжується розвитком мутацій резистентності до НІЗТ, також звужуючи терапевтичний вибір у цьому класі АРВ-препаратів (ВІІ).

У разі одночасного застосування ННІЗТ з ЗПТ, при лікуванні туберкульозу необхідно враховувати потенційні взаємодії невірапіну та ефавірензу з метадоном та рифампіцином.

#### **6.4.1. Загальна інформація щодо окремих препаратів класу ННІЗТ**

##### *Ефавіренз (ефавіренци)*

Основними побічними ефектами EFV є порушення з боку ЦНС (виникають у 52% пацієнтів, за даними досліджень), які необхідно обговорити з пацієнтом до призначення схеми АРТ. Прояви включають яскраві та/або страхітливі сновидіння, порушення сну і настрою, сонливість та дезорієнтацію. У більшості випадків вони є легкими або помірними. З метою зменшення проявів побічних ефектів EFV з боку ЦНС рекомендують приймати препарат безпосередньо перед сном. При цьому не слід приймати важку їжу з високим вмістом жирів перед сном у зв'язку зі зростанням у таких випадках концентрації препарату в крові. У невеликої кількості пацієнтів (2-5%) симптоми порушень ЦНС можуть зберігатися та зумовлювати необхідність заміни препарату.

Зважаючи на можливість прогресії психоневрологічних порушень при прийомі EFV, він протипоказаний пацієнтам з суїцидальними спробами в анамнезі, клінічною депресією та іншими психіатричними захворюваннями.

Крім того, може спостерігатися шкірний висип (у 15-27% пацієнтів), хоча виникнення важкого висипу спостерігається рідко (1-2% пацієнтів). Медіана появи висипу становить 11 днів після початку лікування, тривалість висипу при продовженні прийому препарату - 14 днів. Частота, з якою шкірний висип є причиною припинення прийому EFV, становить 1,7% (відповідний показник становить 7% - для NVP, 2% - для ETR). Частота розвитку синдрому Стивенса-Джонсона, за даними досліджень, становить 0,1%.

Гепатит, зумовлений гіперчутливістю до препарату, може розвиватися при прийомі EFV, проте фульмінантний гепатит виникає рідко.

У 2-8% пацієнтів спостерігається підвищення активності трансаміназ у 5 разів порівняно з верхньою межею. Частота цього побічного ефекту зростає при ко-інфекції ВГС або при одночасному застосуванні інших гепатотоксичних лікарських засобів. EFV рекомендовано відмінити, якщо виникли клінічні прояви гепатиту або якщо гепатит розглядається як прояв реакції гіперчутливості, а також, якщо при відсутності клінічних проявів гепатиту спостерігається підвищення рівня АЛТ у 5 разів, порівняно з верхньою межею норми.

Нерідко у пацієнтів, які отримують схему АРТ на основі EFV, спостерігаються відхилення показників ліпідного обміну, а саме: підвищення загального показника ліпідів та холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (далі- ЛПНЩ).

EFV може спричинити тератогенний вплив, зумовлюючи вади розвитку нервової системи у плода, якщо жінка приймала EFV під час першого триместру вагітності. Жінкам дітородного віку з потенціалом вагітності слід наголошувати на необхідності застосування контрацепції та утриматися від призначення EFV у жінок, які планують вагітність або мають високу ймовірність незапланованої вагітності.

EFV знижує рівень метадону на 52%, слід здійснювати поступове підвищення дози метадону з метою запобігання синдрому відміни опіоїдів. EFV знижує рівень бупренорфіну, однак ознак синдрому відміни не спостерігалось.

Порівняно з НІЗТ, EFV має триваліший період напіввиведення. Дуже важливим є підтримання супресії ВІЛ на період після припинення прийому EFV до його виведення для запобігання його функціональній монотерапії та розвитку резистентності. Цього можна досягти заміною EFV на посилений ІІІ за кілька тижнів до припинення АРТ (див. Розділ 11. Припинення або переривання АРТ).

### *Невірапін*

За результатами досліджень не вдалося продемонструвати подібну до EFV здатність невірапіну пригнічувати супресію ВІЛ. Також було продемонстровано вищу частоту вірусологічної невдачі у пацієнтів, які отримують невірапін у комбінації з TDF та 3TC або FTC, у порівнянні з EFV та тими ж НІЗТ. Застосування цієї комбінації вимагає ретельного моніторингу вірусологічної відповіді (СІІ).

У порівнянні з EFV, невірапін відрізняється значно вищою токсичністю. Основними побічними ефектами є шкірний висип і гепатит.

Шкірний висип з'являвся у 17% пацієнтів. Звичайно шкірний висип є легким та зникає самостійно, але деякі з пацієнтів потребують госпіталізації, а 7% від загальної кількості пацієнтів потребують відміни препарату. Частота важкого висипу (3-4 ступеня важкості) у клінічних дослідженнях становила 6% у пацієнтів з кількістю CD4 >200 клітин/мкл та 1–2% у пацієнтів з кількістю

лімфоцитів CD4 <200 клітин/мкл. Висип не зменшується під впливом стероїдів: варто утриматися від їх застосування у таких випадках.

Частота розвитку синдрому Стивенса-Джонсона, що має фатальні наслідки, за даними досліджень, становить 0,3%.

Нерідко прийом NVP зумовлює розвиток гепатиту, що виникає, як правило, протягом перших 6 тижнів прийому препарату та може призвести до фульмінантної печінкової недостатності і смерті. Ранній гепатит, що виникає на фоні прийому NVP, є проявом реакції гіперчутливості, що може проходити з синдромом, що поднює висип, як реакцію на застосування медичного препарату, еозинофілія і загальні, системні симптоми (далі - DRESS синдром). Особливості цього гепатиту полягають у наступному: (1) це симптоматичний гепатит; (2) він може прогресувати до некрозу печінки та смерті хворого навіть при своєчасно встановленому діагнозі та негайному припиненні прийому невірапіну; (3) частіше виникає у жінок при більш високій кількості CD4-лімфоцитів.

У жінок з кількістю CD4-лімфоцитів > 250 клітин/мкл та чоловіків з кількістю CD4-лімфоцитів > 400 клітин/мкл ризик важких ускладнень з боку печінки підвищується в 12 і 5 разів, відповідно, причому у більшості з цих пацієнтів під час досліджень не виявлялося фонової патології печінки.

З обережністю слід призначати NVP пацієнтам з активним вірусним гепатитом В або С та початково підвищеними показниками печінкових проб.

У деяких пацієнтів (15%), які отримують NVP, порушення з боку печінки виникають пізніше; в цьому випадку спостерігається гепатит, який характеризується більш доброякісним перебігом та подібністю до гепатиту, який виникає при прийомі інших АРВ-препаратів. Рекомендації щодо пізнього безсимптомного підвищення активності трансаміназ печінки чітко не визначені, однак рекомендовано відмінити NVP у разі відсутності клінічних проявів гепатиту, якщо спостерігається підвищення рівня АЛТ у 5 разів, порівняно з верхньою межею норми.

NVP є безпечним препаратом, з точки зору впливу на обмін ліпідів, та має кращий ліпідний профіль у порівнянні з ІІ та EFV.

Хоча, з точки зору ефективності NVP, однократний його прийом протягом доби є прийнятним, такий режим може підвищувати токсичність препарату. Оскільки невірапін забезпечує індукцію власного метаболізму, у перші 14 днів прийому його доза має становити 200 мг на добу, лише після цього призначається стандартна доза 400 мг на добу (200 мг 2 рази на добу), за винятком випадків, коли NVP призначають одразу після припинення прийому EFV в результаті заміни препарату схеми.

У випадку виникнення легкого або помірного висипу, гепатиту або інших симптомів протягом перших 14 днів застосування NVP, його дозу не слід підвищувати до терапевтичної до зникнення симптомів. При збереженні органічної симптоматики, тяжкому висипі або гепатиті прийом невірапіну слід

припинити, замінити препарат у схемі та ніколи не повертатися до його прийому. Аналогічне правило застосовується і до EFV.

Невірапін знижує рівень метадону вдвічі, що супроводжується ризиком розвитку синдрому відміни і потребує збільшення дози метадону на 15-25%.

Грунтуючись на наведених вище даних, NVP на сьогодні є альтернативним препаратом для призначення у початковій схемі АРТ для наївних пацієнтів. Його можна призначати тим пацієнтам, у яких застосування інших схем лікування може мати негативні наслідки, за умови суворого дотримання імунологічних обмежень до застосування NVP та ретельного моніторингу токсичності.

#### **6.5. Вибір ІІІ в схемах АРТ для наївних пацієнтів (+2НІЗТ)**

##### Основні ІІІ:

**Комбінований препарат Лопінавір/ритонавір (LPV/rtv) 1 або 2 рази на добу (AI)**

##### Альтернативні ІІІ- інші посилені ритонавіром ІІІ (BI):

**Атазанавір+ритонавір (ATV+rtv)**

**Фосампренавір+ритонавір (FPV+rtv)**

##### Не рекомендовані ІІІ (BI):

**Дарунавір+ритонавір (DRV+rtv)**

**Нелфінавір (NFV)**

**Ритонавір (RTV) (у терапевтичній дозі, а не в якості бустера)**

ІІІ застосовуються в схемах АРТ для наївних пацієнтів, які:

- мають протипоказання до ННІЗТ (докладніший перелік протипоказань до призначення ННІЗТ у схемах АРТ для наївних пацієнтів наведено вище у Табл. 4);
- мають доведену резистентність до НІЗТ та/або ННІЗТ;
- планують вагітність або мають високий ризик незапланованої вагітності, якщо застосування ефективних контрацептивів на постійній основі не є можливим;
- мають психіатричні захворюваннями (СІІ),
- знаходяться в обґрунтованих лікарем клінічних ситуаціях, наприклад, за наявності у хворого лімфом, саркоми Капоші, прогресуючої множинної (мультифокальної) лейкоенцефалопатії (далі – ПМЛ).

У разі вибору для наївних пацієнтів схеми АРТ на основі ІІІ, слід застосувати лише ІІІ, посилені ритонавіром. Ритонавір у невеликій дозі (100-200 мг на добу) в якості фармакокінетичного посилювача (бустера) підвищує концентрацію препарату основного ІІІ, подовжує період його напіввиведення, дозволяє зменшити кількість таблеток та частоту прийому основного ІІІ, а



також поліпшити прихильність до лікування. Це також попереджує розвиток резистентності ВІЛ.

При виборі схеми АРТ із застосуванням ІІ для наївних пацієнтів слід враховувати такі фактори, як:

- спектр побічних ефектів окремих ІІ;
- вагітність;
- можливі лікарські взаємодії;
- кратність прийому препаратів;
- вимоги до їжі;
- зручність зберігання (відсутність потреби зберігати у холодильнику);
- кількість таблеток;
- вартість.

Схеми на основі ІІ демонструють високу ефективність щодо супресії ВІЛ, хорошу переносимість, обмежений спектр побічних ефектів та є добре вивченими.

Перевагами посиленних ІІ є високий генетичний бар'єр до формування резистентності, низький ризик перехресної резистентності в межах класу, відсутність значних взаємодій з метадоном у випадку проведення ЗПТ у СН.

Недоліками ІІ є: можлива поява діареї, залежність дії від їжі (абсорбція покращується при прийомі їжі), класова токсичність ІІ (порушення метаболізму ліпідів, гіперглікемія з інсулінорезистентністю), лікарські взаємодії з рифампіцином через систему цитохрому СYP 450 3A печінки (сумісне застосування ІІ з рифампіцином не рекомендовано).

### **6.5.1. Загальна інформація щодо окремих препаратів класу ІІ**

#### *Лопінавір/ритонавір*

Дослідження на основі сурогатних маркерів підтвердили вищу ефективність комбінації лопінавір/ритонавір у порівнянні з ІІ, не посиленими ритонавіром (нелфінавір), та низьку частоту важких побічних ефектів. У випадку вірусологічної невдачі схем лікування на основі лопінавіру/ритонавіру у пацієнтів не виявлялося первинної стійкості (резистентності) до ІІ. Загалом первинна лікарська стійкість (резистентність) не є характерною для схем АРТ на основі посиленних ІІ. Отримані результати досліджень підтверджують можливість однократного прийому лопінавіру/ритонавіру на добу. Однократний прийом на добу не рекомендований для пацієнтів з мутаціями стійкості до ІІ та вагітних жінок.

У дослідженні АСТG 5142 було продемонстровано переваги призначення EFV (ННІЗТ), з точки зору нижчої частоти вірусологічної невдачі, порівняно з лопінавіром/ритонавіром (ІІ). Водночас у пацієнтів з вірусологічною невдачею

АРТ при застосуванні EFV значно частіше виявлялися мутації резистентності ВІЛ, ніж у пацієнтів, які отримували лопінавір/ритонавір у складі схеми АРТ. Загалом мутації резистентності було виявлено у 48% пацієнтів з вірусологічною невдачею лікування за схемою АРТ на основі EFV і у 21% у групі пацієнтів, що отримували лопінавір/ринонавір. Мутації резистентності до ННІЗТ було виявлено у 43% випадків, первинні мутації резистентності до ІІ не виявлено у жодному випадку, а мутації резистентності до НІЗТ у 33% і 19% пацієнтів відповідних груп.

Основними побічними ефектами LPV/rtv є дисліпідемія (зокрема гіпертригліцеридемія) та порушення ШКТ (найчастіше – діарея). На сьогодні лопінавір/ритонавір використовується у термостабільній формі комбінованого препарату (таблетки), що не потребує зберігання у холодильнику та може застосовуватися для однократного або двократного прийому на добу у найвних пацієнтів.

#### *Атазанавір+ритонавір*

Атазанавір є азапептидним ІІ. Ефективність посиленого атазанавіру є подібною до ефективності лопінавіру/ритонавіру. Препарат приймають один раз на добу, він не має значного впливу на ліпідний обмін. Основним побічним ефектом є гіпербілірубінемія (у 22-47% пацієнтів) з жовтяницею або без неї, яка не супроводжується підвищенням активності печінкових ферментів. ATV може бути причиною атріо-вентрикулярної блокади серця першого ступеня, тому необхідним є моніторинг ЕКГ у пацієнтів з порушеннями ритму серця, а також при поєднанні ATV з іншими лікарськими засобами, які можуть впливати на провідну систему серця (верапаміл, кларитроміцин та ін.). Також недоліком препарату є неможливість його поєднання із застосуванням препаратів групи інгібіторів протонної помпи внаслідок суттєвого зниження концентрації атазанавіру, обмеження щодо інших лікарських засобів, що знижують кислотність шлункового вмісту. У пацієнтів, які застосовували омепразол у дозі 40 мг на добу, площа під кривою/концентрація речовини в плазмі (area under curve, далі - AUC) атазанавіру зменшувалась на 75%. Інтервал часу між прийомом Н2-блокаторів та атазанавіру має становити від 2 до 10 годин. Тому пацієнтам, які потребують відповідного лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (далі – ШКТ), рекомендовано здійснити заміну ATV.

#### *Фосампренавір+ритонавір*

Результати досліджень показали, що ефективність фосампренавіру, посиленого ритонавіром, може бути порівняна з ефективністю лопінавіру/ритонавіру. При застосуванні фосампренавіру двічі на добу кількість таблеток, частота прийому, переносимість та відхилення ліпідних показників крові є подібними до таких при застосуванні лопінавіру/ритонавіру. Дані щодо застосування фосампренавіру/ритонавіру у поєднанні з 2НІЗТ,

іншими, ніж абакавір/ламівудин, на сьогодні обмежені. Можливим є однократне застосування FPV+rtv на добу у наївних пацієнтів, за відсутністю мутацій стійкості до П.

#### *Дарунавір+ритонавір*

Дарунавір є непеptидним інгібітором протеази ВІЛ-1. Застосовується у комбінації з бустерною дозою ритонавіру. Є ефективним як проти диких штамів ВІЛ-1, так і проти вірусу з множинною лікарською стійкістю та не демонструє перехресної резистентності з іншими П у дослідженнях *in vitro* (за винятком можливої перехресної резистентності з ампренавіром). Побічні ефекти включають: діарею, нудоту; підвищення рівня холестерину, тригліцеридів; головний біль; назофарингіт; медикаментозний гепатит. Порівняно з іншими посиленими П дарунавір/ритонавір рідше зумовлює діарею та порушення ліпідного обміну.

Загалом комбінацію дарунавір+ритонавір не рекомендують до застосування для наївних пацієнтів, її можна використовувати лише у виключних випадках, у разі непереносимості препаратів класу ННІЗТ, інших посилених П та неможливості призначення схеми АРТ на основі трьох НІЗТ. Доза дарунавіру/ритонавіру становить 800/100 мг 1 раз на добу для пацієнтів без анамнезу застосування П. Для пацієнтів з анамнезом застосування П дарунавір/ритонавір призначається у дозі 600/100 мг двічі на добу. Препарат слід приймати з їжею, тип їжі не впливає на абсорбцію DRV.

**Зважаючи на ефективність дарунавіру+ритонавіру проти ВІЛ з множинною лікарською стійкістю та той факт, що дарунавір+ритонавір є єдиним препаратом класу П, чутливість ВІЛ до якого зберігається навіть за наявності резистентності до інших посилених П, доцільним є збереження дарунавіру/ритонавіру для пацієнтів з невдачею лікування за схемами АРТ на основі посилених П в анамнезі.**

#### *Нелфінавір*

Застосовувати цей препарат у схемах АРТ не рекомендовано, передусім внаслідок його нижчої вірусологічної активності, порівняно з іншими П, посиленими ритонавіром, та низьким генетичним бар'єром до резистентності (для втрати чутливості до препарату та розвитку перехресної резистентності до інших П, наприклад саквінавіру (SQV) достатньо однієї мутації D30N). Основним недоліком нелфінавіру є неможливість його підсилення за допомогою фармакокінетичного бустера (ритонавіру). В якості бустера для NFV виступає жирна їжа, що зумовлює відповідні вимоги до його прийому, нестабільність концентрації, тоді як додавання ритонавіру не призводить до ефективного підвищення рівня NFV. Додатково застосування препарату обмежується необхідністю прийому великої кількості таблеток.

*Ритонавір у терапевтичній дозі (а не в якості бустера)*

Ритонавір на сьогодні використовується в якості бустера для інших препаратів класу ІІІ у субтерапевтичних дозах і позначається у схемах маленькою літерою «г» або літерами «rtv». Дози ритонавіру 400 мг 2 рази на добу і вище вважаються ефективними, однак на сьогодні не застосовуються через високу токсичність препарату у терапевтичних дозах. Для ритонавіру у терапевтичній дозі характерні дозозалежна гепатотоксичність, порушення з боку ШКТ, обміну ліпідів, збільшення інтервалів QT і PR за даними ЕКГ. Застосовувати ритонавір у терапевтичній дозі суворо не рекомендується.

#### 6.6. Схеми АРТ для наївних пацієнтів на основі 3 НІЗТ

- **На сьогодні жодна зі схем на основі 3 НІЗТ не є рекомендованою (основною або альтернативною).**
- Схема AZT/3TC/ABC менш ефективна, ніж схеми на основі ННІЗТ або посиленого ІІ, та характеризується вищою частотою вірусологічної невдачі лікування, вона може застосовуватися як варіант прийнятної схеми (з обмеженим застосуванням) у клінічних випадках, коли не може бути призначено основної та альтернативної схеми на основі ІІ та на основі ННІЗТ.
- Схема AZT/3TC+TDF з або без ABC може застосовуватися як варіант прийнятної схеми (з обмеженим застосуванням) у клінічних випадках, коли не може бути призначено основної та альтернативної схеми на основі ІІ та на основі ННІЗТ.
- За винятком схеми абакавір/ламівудин/зидовудин та, можливо, зидовудин/ламівудин+тенофовіру дизопроксил або зидовудин+тенофовіру дизопроксил/емтрицитабін, схеми на основі 3НІЗТ не слід застосовувати у рутинній практиці через недостатню вірусологічну активність та нестачу доказових даних (АІ). Потенційні переваги схем АРТ на основі 3 НІЗТ, що мають враховуватися при оцінці переваг/ризиків у порівнянні з основними та альтернативними схемами АРТ: менша кількість лікарських взаємодій (зокрема, з рифампіцином), невелика кількість таблеток для прийому протягом доби, наявність комбінованих форм препаратів (наприклад, зидовудин/ламівудин/абакавір, зидовудин/ламівудин, абакавір/ламівудин, тенофовіру дизопроксил/емтрицитабін) та можливість уникнути розвитку у пацієнтів побічних ефектів, властивих для препаратів класів ІІ та ННІЗТ.

### 6.6.1. Загальна інформація щодо окремих комбінацій трьох НІЗТ

#### *Абакавір/ламівудин/зидовудин*

Єдина комбінація 3 НІЗТ, для якої доступні результати рандомізованих, контрольованих досліджень. Ефективність цієї схеми нижча у порівнянні з ефективністю схем АРТ на основі EFV. Комбінація не є основною (ВІ) і має застосовуватися в окремих категоріях пацієнтів з чітко означеними клінічними ситуаціями, виключно у випадках неможливості застосування основних або альтернативних схем на основі ННІЗТ або ІІ.

#### *Зидовудин/ламівудин+тенофовіру дизопроксил*

Ефективна схема, яка поки не рекомендована для рутинної клінічної практики (ВІІІ) через відсутність порівняльних даних зі стандартними схемами АРТ. Комбінація не є основною (ВІІІ) і має застосовуватися в окремих категоріях пацієнтів з чітко означеними клінічними ситуаціями, виключно у випадках неможливості застосування основних або альтернативних схем на основі ННІЗТ або ІІ.

#### *Зидовудин/ламівудин/абакавір+тенофовіру дизопроксил*

Схема на основі 4 НІЗТ продемонструвала вірусологічну ефективність, що може бути порівняна зі схемами на основі EFV, проте не є рекомендованою для наївних пацієнтів через недостатність даних доказової бази (ВІІ). Комбінація не є основною (ВІІ) і має застосовуватися в окремих категоріях пацієнтів з чітко означеними клінічними ситуаціями, виключно у випадках неможливості застосування основних або альтернативних схем на основі ННІЗТ або ІІ.

Форми випуску антиретровірусних препаратів та режими їх дозування для лікування дорослих та підлітків наведені у Додатку 3 до Протоколу.

Особливості застосування окремих препаратів у схемах АРТ для наївних пацієнтів наведено у Додатку 4 до Протоколу.

З перевагами та недоліками антиретровірусних препаратів, що застосовуються у схемах АРТ для наївних пацієнтів, можна ознайомитися у Додатку 5 до Протоколу.

### 6.7. Схеми АРТ для наївних пацієнтів

Таблиця 5. Схеми АРТ для наївних пацієнтів (першого ряду), рекомендовані в Україні

#### **Схеми, які ґрунтуються на ННІЗТ: 1 ННІЗТ + 2 НІЗТ**

| <b>Перевагу слід надавати:</b>   | <b>Перевагами схем на основі ННІЗТ є:</b>  |
|--|--|
| <b>EFV + TDF<sup>1</sup> + FTC<sup>2</sup></b><br>(або ЗТС) <sup>2</sup> | - висока ефективність,<br>- невелика кількість таблеток для прийому протягом доби, |

## Альтернативні схеми:

EFV + AZT<sup>3</sup> + ЗТС<sup>2</sup>  
 EFV + ABC<sup>4</sup> + ЗТС<sup>2</sup>  
 NVP + AZT<sup>3</sup> + ЗТС<sup>2</sup>  
 NVP + TDF<sup>1</sup> + FTC<sup>2</sup>  
 (або ЗТС)<sup>2</sup>  
 NVP + ABC<sup>4</sup> + ЗТС<sup>2</sup>

## Прийнятні схеми (з обмеженням застосування):

EFV + ddI<sup>6</sup> + ЗТС  
 NVP + ddI<sup>6</sup> + ЗТС  
 EFV + d4T + ЗТС  
 NVP + d4T + ЗТС

- визначений спектр побічних ефектів,
- відсутність залежності від прийому їжі,
- менша вираженість порушень ліпідного обміну,
- для EFV:
  - висока ефективність у пацієнтів з початково високою ВН,
  - стабільність протівірусного ефекту протягом тривалого часу, підтверджена дослідженнями,
  - можливість одночасного застосування з рифампіцином при лікуванні ко-інфекції ТБ,
  - комбінована форма випуску EFV/TDF/FTC (1 таблетка на добу);
- для NVP - переважно добра переносимість під час вагітності при застосуванні з урахуванням імунологічних обмежень,
- збереження можливості вибору та застосування ІІ у майбутньому,
- помірна вартість лікування.

**Недоліками ННІЗТ є:**

- одна мутація спричиняє резистентність до всього класу ННІЗТ першої генерації (EFV, NVP),
- резистентність часто виникає у випадках пропуску прийому декількох доз або перериванні (припиненні) лікування.

**Недоліками EFV є:**

- можливість тератогенного ефекту (серед протипоказань - вагітність або потенційна вагітність),
- можливості розвитку психоневрологічних порушень (сонливість, тривожність, пригнічений настрій, порушення сну, страхітливі сновидіння, галюцинації, депресія),
- можливість синдрому гіперчутливості (менш виражена, ніж при прийомі NVP),
- можливість проявів гепатотоксичності (менш виражена, ніж при прийомі NVP),
- можливість появи висипки (менша частота важких проявів), ніж при прийомі NVP).

**Недоліками NVP є:**

- висипка, у тому числі з важким ураженням шкіри,
- можливість синдрому гіперчутливості,
- гепатотоксичність,
- зрідка - медикаментозний гепатит з фульмінантним перебігом: **увага!** Ризик підвищується у жінок з кількістю CD4-лімфоцитів  $\geq 250$  клітин/мкл та у чоловіків з кількістю CD4-лімфоцитів  $\geq 400$  клітин/мкл,
- зрідка - синдром Стивенса-Джонсона,
- за ефективністю може поступатися EFV,
- ризик ранньої вірусологічної невдачі в схемі + TDF + FTC (або ЗТС) за даними досліджень,
- більша кількість небажаних лікарських взаємодій (у тому числі взаємодія з рифампіцином у випадку лікування туберкульозу при конфекції ТБ/ВІЛ),
- ризик розвитку резистентності після однієї дози з метою ППВМР,
- взаємодія з метадоном у випадку проведення ЗПТ у СІН.

### Схеми, які ґрунтуються на посиленому ІІІ: 1 ІІІ/rtv + 2 НІЗТ

#### Перевагу слід надавати:

**LPV/rtv + TDF<sup>1</sup> + FTC<sup>2</sup>** (або ЗТС)

#### Альтернативні схеми:

LPV/rtv + ABC<sup>4</sup> + ЗТС<sup>2</sup>

LPV/rtv + AZT<sup>3</sup> + ЗТС<sup>2</sup>

ІІІ/rtv<sup>7</sup> + TDF<sup>1</sup> + FTC<sup>2</sup>  
(або ЗТС)

ІІІ/rtv<sup>7</sup> + ABC<sup>4</sup> + ЗТС<sup>2</sup>

ІІІ/rtv<sup>7</sup> + AZT<sup>3</sup> + ЗТС<sup>2</sup>

#### Прийнятні схеми (з обмеженням застосування):

ІІІ/rtv<sup>7</sup> + ddI + ЗТС

ІІІ/rtv<sup>7</sup> + d4T + ЗТС

#### Перевагами даних схем лікування є:

- висока ефективність,
- великий досвід застосування,
- переважно добра переносимість,
- дуже низький ризик розвитку резистентності,
- низький ризик перехресної резистентності до ІІІ,
- однаково висока ефективність у пацієнтів з початково високою ВН,
- для LPV/rtv - комбінована форма випуску,
- для LPV/rtv - стабільність протівірусного ефекту протягом тривалого часу, підтверджена дослідженнями,
- для LPV/rtv – досвід застосування, переважно добра переносимість у вагітних (препарат вибору),
- збереження можливості вибору та застосування НІЗТ у майбутньому,
- для LPV/rtv – помірна вартість лікування.

#### Недоліками ІІІ є:

- діарея,
- залежність дії від їжі, абсорбція покращується при

- прийомі їжі (для ATV, SQV),
- класова токсичність ІІ (порушення метаболізму ліпідів, гіперглікемія з інсулінорезистентністю),
  - взаємодія з рифампіцином у випадку лікування туберкульозу при конфекції ТБ/ВІЛ,
  - вища вартість лікування.

### Схеми: 3 НІЗТ

Прийнятні схеми (з обмеженням застосування):

AZT<sup>3</sup> + 3TC<sup>2</sup> + ABC<sup>4</sup>  
 AZT<sup>3</sup> + TDF<sup>1</sup> + FTC<sup>2</sup>  
 (або 3TC)  
 AZT<sup>3</sup> + 3TC<sup>2</sup> + TDF  
 + ABC<sup>4</sup>

#### Перевагами схем на основі 3 НІЗТ є:

- невелика кількість таблеток для прийому протягом доби,
- відсутність залежності від прийому їжі,
- менша кількість лікарських взаємодій (в тому числі з метадоном у випадку проведення ЗПТ у СІН),
- можливість одночасного застосування з рифампіцином при лікуванні ко-інфекції ТБ,
- комбіновані форми випуску: AZT/3TC/ABC, AZT/3TC, ABC/3TC, TDF/FTC,
- для AZT + 3TC + ABC – переважно добра переносимість під час вагітності,
- збереження можливості вибору та застосування ІІ, ННІЗТ у майбутньому.

#### Недоліками 3 НІЗТ є:

- можливість недостатньої вірусологічної активності у пацієнтів з початково високою ВН,
- недостатність доказової бази.

<sup>1</sup> Перед призначенням TDF обов'язково визначати кліренс креатиніну. TDF з обережністю застосовувати у пацієнтів із захворюванням нирок. За наявності ниркової недостатності обов'язкова модифікація дози TDF;

<sup>2</sup> При застосуванні AZT обов'язковим є моніторинг токсичності (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лактацидоз, ліпоатрофія);

<sup>3</sup> 3TC и FTC є взаємозамінними лікарськими засобами, оскільки обидва є аналогами цитидину та мають однакові фармакологічні властивості та профіль резистентності. Рекомендовано брати до уваги комбіновані форми випуску: AZT/3TC, TDF/FTC, ABC/3TC, ABC/3TC/AZT, TDF/FTC/EFV;

<sup>4</sup> При позитивному результаті аналізу на HLA-B\* 5701 протипоказаний ABC. Негативний результат аналізу на HLA-B\* 5701 не виключає необхідності консультування щодо ризику та симптомів реакції гіперчутливості до ABC. Застосовувати з обережністю у пацієнтів з ВН > 100 000 копій/мл та високим ризиком серцево-судинних захворювань. При застосуванні ABC в схемах на основі EFV слід брати до уваги, що у випадку виникнення синдрому



гіперчутливості складно буде визначити, який саме препарат є причиною синдрому гіперчутливості, тому обидва препарати з комбінації можуть бути втрачені назавжди для подальшого застосування у пацієнта; ця проблема значно зменшується за наявності доступу до аналізу на HLA-B\* 5701 (при негативному результаті аналізу);

<sup>5</sup> Застосування d4T є обмеженим внаслідок найвищої мітохондріальної токсичності (периферична нейропатія, ліпоатрофія, стеатоз печінки, лактацидоз). Необхідним є врахування анамнезу та ретельний моніторинг побічних реакцій, пов'язаних з мітохондріальною токсичністю;

<sup>6</sup> Застосування ddI є обмеженим у наївних пацієнтів внаслідок відстроченої мітохондріальної токсичності та пакреатотоксичності. Необхідним є врахування анамнезу та ретельний моніторинг побічних реакцій, у тому числі з боку підшлункової залози, пов'язаних з мітохондріальною токсичністю;

<sup>7</sup> ІП/rtv – альтернативними посиленими ІП є ATV/rtv або FPV/rtv.

Схеми АРТ, не рекомендовані до застосування, наведено у Додатках 6 та 7 до Протоколу.

Якщо пацієнт вже отримує схему АРТ без ознак її неефективності та непереносимості, рекомендується продовжувати розпочату раніше схему АРТ.

## 7. Моніторинг ефективності АРТ

Медичні огляди і обстеження пацієнта, який отримує АРТ, проводяться планово та за показаннями, особливо на початку лікування, але не рідше одного разу на 3 місяці протягом перших двох років лікування та не рідше одного разу на шість місяців у подальшому за умови стабільної клінічної ситуації та ознак вірусологічної ефективності АРТ.

При кожному плановому візиті пацієнта до ЗОЗ має проводитися збір скарг, оновлення даних анамнезу з моменту попереднього візиту, фізикальне та лабораторне обстеження й оцінка прихильності до лікування.

### *Частота визначення ВН ВІЛ:*

ВН є найпершим індикатором успіху або невдачі лікування.

ВН ВІЛ має визначатися до початку терапії, перед призначенням АРТ, в подальшому регулярно контролюватися кожні 3 місяці (12 тижнів) протягом першого року лікування, доки його рівень не досягне невизначального, і далі – кожні 6 місяців (24 тижні) за умови стабільної клінічної ситуації та невизначального рівня ВН (ВІІ).

**При модифікації схеми лікування** (змінах, замінах) повторне визначення ВН має проводитися у подальшому з інтервалами 8-12 тижнів, доки рівень ВН не досягне невизначального.

У пацієнтів, у яких досягнуто максимальну супресію вірусу, проте схему лікування було модифіковано через токсичність лікарських препаратів або для

спрощення схеми лікування, визначення ВН має бути проведено протягом 8-12 тижнів після модифікації схеми лікування. Метою дослідження ВН у таких випадках є підтвердження ефективності нової схеми лікування (ВІ).

ВН слід розглядати у сукупності з рівнем клітин CD4.

#### *Частота визначення кількості CD4-лімфоцитів.*

Загалом кількість CD4-лімфоцитів слід досліджувати кожні 3 місяці для:

- оцінки імунологічної відповіді на антиретровірусну терапію;
- оцінки необхідності початку, продовження або припинення профілактики опортуністичних інфекцій.

Імунологічна відповідь на АРТ у вигляді зростання кількості лімфоцитів CD4 (або відсутності зростання цього показника) дещо запізнюється по відношенню до ВН. Адекватна відповідь на лікування у більшості випадків визначається як приріст кількості CD4-лімфоцитів в середньому на 150 клітин/мкл за рік з прискореним зростанням протягом перших трьох місяців терапії. Подальше зростання цього показника у пацієнтів з контрольованою ВІЛ-інфекцією становить в середньому 50-100 клітин/мкл на рік до досягнення стабільного рівня. У деяких пацієнтів, які розпочали АРТ при значному зниженні кількості CD4-лімфоцитів, може спостерігатися повільне підвищення цього показника, незважаючи на досягнуту супресію вірусу. У деяких випадках (особливо при застосуванні комбінації TDF+ddI) має місце парадоксальна реакція: наявність вірусологічної ефективності у поєднанні з погіршенням імунологічного показника CD4, тому вказану комбінацію НІЗТ не рекомендують до застосування, особливо в схемах АРТ для наївних пацієнтів.

Для пацієнтів, які мають високу прихильність до лікування, стійку вірусологічну відповідь, зростання кількості CD4-лімфоцитів до рівня 500 клітин/мкл і вище, стабільний клінічний статус протягом більше, ніж 2-3 роки, частоту дослідження кількості CD4-лімфоцитів можна зменшити до 1 разу на 6 місяців (ВІІІ).

Додатково до лабораторних досліджень (визначення ВН та кількості CD4-лімфоцитів) необхідно оцінювати такі фактори, як прихильність до лікування, зміна фармакологічних властивостей препаратів або лікарські взаємодії. Пацієнтам, у яких не вдалося досягти максимальної супресії ВІЛ, показана зміна схеми лікування (АІ). Оптимальним є дослідження резистентності ВІЛ (якщо доступне) з використанням отриманих результатів для вибору наступної схеми лікування (АІ).

У випадку вірусологічно ефективної АРТ на фоні імунологічної або клінічної невдачі лікування доцільність зміни тактики лікування не є доведеною. Подібні випадки вимагають залучення національних експертів з АРТ для реалізації індивідуального підходу до лікування.

## 8. Невдача АРТ

Невдача АРТ може бути визначена як відсутність відповіді або субоптимальна відповідь на призначене лікування. Невдача АРТ зазвичай асоціюється з вірусологічною невдачею, імунологічною невдачею та/або клінічним прогресуванням ВІЛ-інфекції. Багато факторів можуть вплинути на формування невдачі лікування, серед них:

- високий рівень ВН безпосередньо перед початком лікування;
- низька кількість CD4-лімфоцитів безпосередньо перед початком лікування;
- встановлена IV клінічна стадія захворювання, наявність СНІД-індикаторних захворювань;
- супутні захворювання та стани (наприклад, депресія, активне вживання наркотиків);
- наявність первинної резистентності вірусу до АРВ-препаратів;
- недостатня прихильність до лікування та пропуск планових відвідувань ЗОЗ;
- побічні ефекти препаратів та токсичність;
- субоптимальна фармакокінетика препаратів через порушення абсорбції, метаболізму, порушення вимог до прийому їжі, взаємодія з медикаментами, які застосовуються для лікування опортуністичних інфекцій, супутніх та інших захворювань, тощо;
- вибір потенційно недостатньо ефективної схеми;
- недостатній досвід лікаря та соціального працівника.

Дані окремих когортних досліджень свідчать, що низький рівень прихильності та токсичність АРВ-лікарських засобів у 28-40% випадків є причинами невдачі та/або переривання лікування. Окрім того, в одного пацієнта може бути декілька причин невдачі.

### 8.1. Вірусологічна невдача

Вірусологічна невдача АРТ - нездатність досягти зменшення вірусного навантаження до невизначального рівня (нижче 50 копій/мл) через 24 тижня від початку або модифікації лікування.

На ризик вірусологічної невдачі може вказувати рівень ВН вище 1000 копій/мл через 4-8 тижнів від початку АРТ.

Якщо через 24 тижні лікування РНК ВІЛ продовжує визначатися (ВН вище 50 копій/мл), необхідно встановити можливі причини невдачі лікування для вибору тактики подальшого ведення пацієнта. У разі встановленої вірусологічної невдачі лікування постає ключове питання: наскільки небезпечним є продовження цієї схеми АРТ.

*Загальні заходи у випадку вірусологічної невдачі АРТ:*

- оцінити прихильність до лікування, його переносимість, взаємодії лікарських засобів, які застосовуються у пацієнта, між собою та з їжею, соціально-психологічні аспекти;
- провести дослідження резистентності ВІЛ у випадку невдачі лікування (якщо доступне) та використати історичні результати дослідження резистентності з метою визначення мутацій, що розвинулися (якщо проводилося);
- обміркувати можливість моніторингу терапевтичних рівнів<sup>13</sup> антиретровірусних препаратів (якщо доступне);
- переглянути анамнез АРТ;
- визначити терапевтичні варіанти для подальшого застосування потенційно активних АРВ-лікарських засобів та їх комбінацій.

**8.1.1. Первинна вірусологічна невдача**

Первинна вірусологічна невдача АРТ визначається як початкова нездатність досягти вірусологічної відповіді на лікування (ВН ВІЛ ніколи не знижується нижче 50 копій/мл). У разі підозри на первинну вірусологічну невдачу необхідно:

- з'ясувати можливі фактори впливу на концентрацію препаратів у плазмі крові: недостатня прихильність до лікування, непереносимість препаратів, лікарські взаємодії або неправильний вибір дози препаратів. Посилення реплікації вірусу також може спричинитися інтеркурентними інфекціями і вакцинацією;
- якщо концентрація препаратів є достатньою, ймовірність резистентності низька або мутації резистентності не виявлені в результаті проведення дослідження, слід обміркувати можливість посилення схеми АРТ;
- у разі високої ймовірності наявності резистентності ВІЛ або резистентності, підтвердженої результатами досліджень, слід обміркувати можливість зміни схеми та призначення схеми АРТ другого ряду (див. Розділ 9. Ведення пацієнтів з анамнезом лікування, Розділ 9.1. Схеми АРТ другого ряду).

<sup>13</sup> Терапевтичний лікарський моніторинг – це визначення концентрації лікарської речовини або її метаболітів або інших біологічно активних речовин у плазмі крові або інших тканинах організму. Він проводиться для контролю за фармакологічною терапією з тим, щоб концентрація препарату не перевищила мінімальну токсичну і не була нижче мінімальної терапевтичної, що відповідає межах «терапевтичного коридору».

### **8.1.2. Вторинна вірусологічна невдача АРТ**

- Вірусологічний рецидив або вторинна невдача АРТ визначається як стійке підвищення ВН ВІЛ > 400 копій/мл після попередньої вірусологічної ефективності (невизначального рівня ВН) схеми АРТ, яку отримує пацієнт.

**Продовження вірусологічно неефективної схеми АРТ супроводжується ризиком селекції нових мутацій резистентності, які обмежують терапевтичний вибір нових схем/препаратів АРТ у подальшому.**

### **8.1.3. Бліпи ВН ВІЛ**

Бліпи ВН – незначні підвищення ВН вище порога чутливості тест-системи (50 копій/мл) приблизно до 1 000 копій/мл, які мають місце без виникнення стійкого штаму вірусу. Вони можуть зумовлюватися як технічними варіаціями при виконанні досліджень, так і біологічними факторами, пов'язаними з реплікацією вірусу.

«Бліп» підлягає повторному контролю через 2-4 тижні. У пацієнтів з вірусологічною невдачею лікування спостерігатиметься визначальний рівень ВН ВІЛ, подальше зростання рівня ВН ВІЛ, тоді як у випадку бліпів при подальших дослідженнях спостерігається зниження ВН ВІЛ і повернення цього показника до невизначального рівня (< 50 копій/мл) протягом 4-8 тижнів.

Остаточно не встановлено, чи існує зв'язок між вірусологічними бліпами і підвищеним ризиком невдачі лікування у пацієнтів, у яких вже було досягнуто супресію вірусу. Пацієнти з частими повторюваними бліпами, що можуть зумовлюватися недостатньою ефективністю препаратів за відсутності генетичної резистентності ВІЛ, мають розглядатися як кандидати для посилення або зміни схеми лікування.

### **8.1.4. Стійке підвищення ВН ВІЛ**

Підґрунтям для зміни схеми АРТ є стійке підвищення ВН ВІЛ > 50 копій/мл за результатами двох послідовних досліджень, проведених з інтервалом не менше 4 тижнів, але не більше 12 тижнів. Це попередить подальше накопичення мутацій, що відбувається навіть у випадку невисокої віремії, та поліпшить ймовірність досягнення успіху лікування при призначенні наступних схем АРТ.

У разі стійкого підвищення ВН ВІЛ після досягнення невизначального ВН необхідно клінічно оцінити та, за можливості, усунути фактори, що зумовлюють недостатню концентрацію препаратів: низький рівень прихильності до лікування, непереносимість препаратів, лікарські взаємодії, неправильне призначення дози препаратів.

Навіть у випадку невдачі лікування у пацієнта може не виявлятися резистентність до усіх препаратів схеми. Водночас, чим вищим є показник ВН ВІЛ, тим вищий ризик розвитку резистентності. Для деяких препаратів (наприклад, ННІЗТ першої генерації) лише однієї мутації у гені зворотної транскриптази достатньо для розвитку фенотипової резистентності високого рівня, що звичайно проявляється помірним підвищенням ВН ВІЛ. Зниження чутливості до інших АРВ-препаратів звичайно вимагає накопичення кількох мутацій у вірусному геномі. У випадку тривалої реплікації вірусу мутації продовжують накопичуватися «сходиноподібно». Вони можуть як підвищувати здатність вірусу до реплікації, так і спричиняти розвиток перехресної резистентності до інших препаратів.

Таким чином, за наявності вірусної реплікації на фоні терапії, тобто її неспроможності забезпечити максимальну супресію вірусу (< 50 копій/мкл), схема АРТ підлягає зміні.

Таблиця 6. Ведення пацієнта у випадку вірусологічної невдачі лікування:

| ВН ВІЛ > 50 але < 400 копій/мл  | Стійке ВН ВІЛ > 400 копій/мл  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка прихильності.</li> <li>• Повторне визначення ВН ВІЛ через 1-2 місяці (4-8 тижнів).</li> <li>• Оцінка ризику продовження попередньої схеми АРТ.</li> <li>• Оцінка можливостей модифікації схеми (терапевтичний вибір).</li> <li>• Завдання модифікованої схеми: забезпечити зниження ВН ВІЛ &lt; 50 копій/мкл через 3 місяці (12 тижнів) після модифікації лікування.</li> </ul> | <p><b>Необхідно якомога швидше змінити схему АРТ.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка прихильності.</li> <li>• Оцінка ризику продовження попередньої схеми АРТ (найнебезпечнішим є продовження схеми на основі ННІЗТ).</li> <li>• За можливості здійснення дослідження резистентності ВІЛ з використанням його результатів для визначення препаратів нової схеми.</li> <li>• Якщо мутацій резистентності не виявлено, слід повторно оцінити прихильність пацієнта до лікування, а також провести терапевтичний моніторинг лікарських препаратів (якщо доступне).</li> <li>• Завдання модифікованої схеми: забезпечити зниження ВН ВІЛ &lt; 400 копій/мкл через 3 місяці (12 тижнів) після модифікації лікування та &lt; 50 копій/мкл через 6 місяців (24 тижні).</li> </ul> |

## 8.2. Імунологічна невдача

Імунологічну невдачу можна визначити як неможливість досягти або підтримувати адекватне підвищення CD4-лімфоцитів, незважаючи на максимальне пригнічення реплікації вірусу. Оскільки чіткіше визначення імунологічної невдачі на сьогодні відсутнє, в Україні запропонований наступний підхід: імунологічна невдача – це нездатність підвищити рівень CD4-лімфоцитів більш ніж на 50 клітин/мкл протягом першого року АРТ за умови максимального пригнічення реплікації вірусу.

За даними наявних досліджень, відсоток пацієнтів з невизначальним рівнем ВН, які досягли підвищення CD4-лімфоцитів понад 500 клітин/мкл через 6 років від початку АРТ, становив 42% (серед тих, хто почав лікування при CD4 < 200 клітин/мкл), 66% (серед тих, хто почав лікування при CD4 200–350 клітин/мкл) та 85% (серед тих, хто почав лікування при CD4 >350 клітин/мкл). В середньому приріст кількості CD4-лімфоцитів становить 150 клітин/мкл за рік у «наївних» пацієнтів. Через 4-6 років від призначення АРТ за умови максимального пригнічення реплікації вірусу (невизначальний рівень ВН < 50 копій/мкл) спостерігається стабілізація, так зване «плато», кількості CD4-лімфоцитів.

Низька кількість CD4-лімфоцитів за умови невизначального ВН асоціюється з підвищеним ризиком розвитку СНІД-асоційованих та неасоційованих з ВІЛ захворювань (станів) та підвищенням смертності у цій когорті пацієнтів.

До факторів, які асоціюються з поганою імунологічною відповіддю на терапію, відносяться:

- кількість CD4-лімфоцитів <200 клітин/мкл на момент призначення АРТ;
- вік старше 60 років;
- ко-інфекція (наприклад ВГС, ВІЛ-2, HTLV-1, HTLV-2);
- прийом медикаментів, у тому числі деяких АРВ- препаратів та їх комбінацій (AZT, TDF+ddI);
- втрата регенеративного потенціалу імунної системи тощо.

### 8.2.1. Оцінка імунологічної невдачі

Імунологічну відповідь (збільшення кількості CD4-лімфоцитів) необхідно оцінювати за результатами повторних лабораторних досліджень. У зв'язку з тим, що дослідження кількості CD4-лімфоцитів проводиться кожні 3 місяці, запідозрити імунологічну невдачу можна вже через 6-9-12 місяців.

При підозрі на імунологічну невдачу особливу увагу необхідно звернути на прийом медикаментів, які потенційно можуть викликати лейкопенію та, особливо, зменшення CD4-лімфоцитів (наприклад, інтерферон, препарати хіміотерапії онкологічних захворювань, преднізолон, зидовудин, комбінація

тенофовіру дизопроксил + диданозин). При прийомі зазначених препаратів необхідно оцінити можливості їх відміни або заміни. На жаль, у більшості випадків визначити причину імунологічної невдачі не вдається.

Якщо рівень клітин CD4 не підвищився за 6 місяців, слід продовжувати повторно його оцінювати кожні 3 місяці протягом року та забезпечити прихильність пацієнта до лікування.

Якщо рівень клітин CD4 не підвищився протягом 12 місяців від початку АРТ, але терапія є вірусологічно ефективною, випадок потребує ретельної оцінки причин імунологічної невдачі лікування та залучення національних експертів з АРТ для реалізації індивідуального підходу до лікування. Доцільність зміни схеми лікування у таких випадках не є доведеною.

### **8.2.2. Ведення випадків імунологічної невдачі**

На сьогодні відсутній консенсус стосовно методів лікування імунологічної невдачі. Обґрунтованим є необхідність ретельно зважувати можливості корекції схеми АРТ у пацієнтів з CD4 < 200 клітин/мкл, беручи до уваги клінічні прояви ВІЛ-інфекції. Немає одностайної думки, що імунологічна невдача на фоні максимальної супресії реплікації вірусу є показанням до повної зміни схеми лікування. Частина експертів рекомендує додати ще один препарат до наявної схеми лікування, зважаючи на можливу реплікацію вірусу навіть при невизначному рівні ВН (СІІ). Інші експерти рекомендують все ж замінити схему на основі ННІЗТ на схему із застосуванням ІІ, зважаючи на кращі результати імунологічної відповіді (ВІІ).

Застосування імуномодуляторів (імуностимуляторів): застосування інтерлейкіну-2 демонструвало підвищення кількості CD4-лімфоцитів, проте у двох великих рандомізованих дослідженнях не було виявлено жодних клінічних переваг від його застосування. На сьогодні застосування інтерлейкіну не рекомендовано (АІ). Ефективність інших препаратів з імуномодулюючою активністю (наприклад, гормон росту, циклоспорин, інтерлейкін-7 та ін.) досліджується, тому їх застосування повинно обмежуватися клінічними дослідженнями (ВІІІ).

### **8.3. Клінічне прогресування (клінічна невдача)**

Клінічне прогресування ВІЛ-інфекції може бути визначено як поява або реактивація опортуністичної інфекції, іншого, пов'язаного з ВІЛ-інфекцією, захворювання або стану (не раніше ніж через 3 місяці після призначення АРТ, виключивши синдром відновлення імунної системи). В одному з перших досліджень, присвячених ВААРТ, зазначалося, що клінічне прогресування ВІЛ-інфекції може спостерігатися у 7% пацієнтів, при досягненні максимальної супресії вірусу, у 9% - з вторинною вірусологічною невдачею та у 20% пацієнтів, у яких жодного разу не вдалося зафіксувати невизначного рівня ВН протягом 2,5 року.



### 8.3.1. Ведення випадків клінічного прогресування

Передусім необхідно виключити розвиток СВІС, який зазвичай розвивається протягом перших 3 місяців від початку АРТ (детальну інформацію про СВІС див. Розділ 8.4. Синдром відновлення функції імунної системи). У випадку СВІС кращого результату можна досягти при призначенні специфічного лікування опортуністичної інфекції, яка є проявом СВІС, та патогенетичної терапії, аніж зміною схеми АРТ. Більше того, **клінічне прогресування не може бути єдиним обґрунтуванням для зміни (заміни) схеми у випадку максимальної супресії вірусу та адекватної імунологічної відповіді (ВІІ).**

Таблиця 7. Маркери невдачі АРТ

|                     | <b>Вірусологічна невдача</b> | <b>Імунологічна невдача</b>          | <b>Клінічне прогресування</b>   |
|---------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|
| Маркер              | <b>ВН</b>                    | <b>рівень CD4</b>                    | <b>Клінічні прояви</b>  |
| Час від початку АРТ | 24 тижні                     | 48 тижнів                            | понад 12 тижнів   |
| Показник            | > 50 копій/мл                | збільшення менш ніж на 50 клітин/мкл | опортуністична інфекція, інше захворювання, пов'язане з ВІІ (слід виключити СВІС) |

### 8.4. Синдром відновлення функції імунної системи (СВІС)

СВІС, або запальний синдром відновлення функції імунної системи характеризується запальною відповіддю на фоні інфекції або іншого захворювання у ВІІ-інфікованих пацієнтів, що розвиваються після:

- початку або відновлення АРТ;
- зміни схеми АРТ на активнішу.

Зазвичай СВІС розвивається на фоні підвищення кількості CD4-лімфоцитів та/або швидкого зниження ВН ВІІ. У більшості випадків СВІС виникає у перші 4-8 тижнів після початку АРТ у пацієнтів з початково низькими показниками кількості CD4-лімфоцитів та високим ВН ВІІ. Водночас відомі випадки виникнення СВІС через багато тижнів від початку лікування та в ізолюваних ділянках, наприклад – кістках, тобто СВІС може розвинутиися при будь-якій кількості CD4-лімфоцитів.

Епідеміологічні дані щодо СВІС є варіабельними та значною мірою залежать від захворюваності та інфекцій, наявних у пацієнта на момент початку

АРТ. Так, наприклад, у випадку наявності у пацієнта неактивної CMV-інфекції, за результатами ретроспективних досліджень, СВІС у вигляді CMV-ретиніту був діагностований у 63% випадків; за наявності неактивного криптококозу – у 30-34% випадків; при ТБ та МАК – 30% та 31%, відповідно. Згідно з дослідженням АСТГ А5164 (проспективне дослідження), частота СВІС становить 7,6%, проте зазначена цифра може бути заниженою через те, що у більшості випадків у дослідженні реєструвався діагноз ПП, а застосування стероїдів для лікування ПП могло маскувати картину інших станів при СВІС. На сьогодні не існує даних проспективних або рандомізованих досліджень щодо лікування СВІС, тому наявні рекомендації ґрунтуються на серії невеликих досліджень та експертній думці.

Патогенез СВІС описаний теоретично. Хоча спільним для усіх випадків СВІС є підвищення кількості CD4-лімфоцитів, після початку АРТ у пацієнтів з низьким показником до початку лікування патогенез СВІС може бути не пов'язаний з підвищенням кількості CD4-лімфоцитів. Натомість, у пацієнтів зі СВІС попередньо може бути наявним порушення Т-клітинних регуляторних механізмів, прозапальної та регуляторної відповіді, наприклад, дисбаланс цитокінів, що можуть значною мірою сприяти розвитку СВІС після початку активної схеми АРТ. СВІС може перебігати важче у пацієнтів з високим рівнем потенційного збудника в організмі, що вказує на потенційну роль антигенного навантаження.

Слід наголосити, що на сьогодні не досягнуто консенсусу щодо оптимального часу призначення АРТ у пацієнтів зі щойно діагностованою ОІ. Дослідження АСТГ А5164 продемонструвало, що переваги від негайного початку АРТ, особливо у випадку ПП, переважають ризики СВІС. Відповідно, АРТ слід починати одразу, як тільки досягнуто доброї переносимості лікування та мінімізовано ризик лікарських взаємодій у пацієнтів при таких гострих ОІ та захворюваннях, як криптоспоридіоз, мікроспоридіоз, прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, саркома Капоші, ПП, а також важкі бактеріальні інфекції.

Частота розвитку СВІС при ТБ і МАК знижується при подовженні періоду між початком лікування цих захворювань і початком АРТ. Водночас позитивні наслідки раннього призначення АРТ у пацієнтів з активним ТБ і дуже низькою кількістю CD4-лімфоцитів (< 50 клітин/мкл) перевищує ризик реактивації асоційованого зі СВІС ТБ. Хоча ризик ТБ-СВІС може досягати 32% у пацієнтів з глибоким імунним дефіцитом, загальна смертність, зумовлена відстроченим (пізнім) початком АРТ, є вищою, ніж потенційний ризик смерті внаслідок СВІС.

#### **8.4.1. Діагностика СВІС**

Запідозрити СВІС слід у разі виникнення симптомів або ознак запального процесу після нещодавнього початку, відновлення АРТ або зміни схеми АРТ на

активнішу, що зумовило підвищення кількості CD4-лімфоцитів та/або зниження ВН ВІЛ, за умови виключення наступних ситуацій:

- погіршення перебігу відомої інфекції внаслідок неадекватного лікування (АІІ);
- виникнення нових інфекцій, для яких є невідомий зв'язок зі СВІС (наприклад, бактеріального сепсису), АІІ;
- реакція на медичні препарати (АІІ).

Більшість випадків СВІС розвиваються в перші 4-8 тижнів від початку або зміни схеми АРТ. Водночас цей термін може мати суттєві відмінності: є повідомлення про виникнення СВІС у перші 3 дні лікування та через кілька років після початку АРТ. Пізній розвиток СВІС (після 7 місяців від початку АРТ) може супроводжуватися атиповими проявами, наприклад, остеомієлітом внаслідок МАК.

*Спостерігаються два основні варіанти СВІС:*

- АРТ починають на фоні лікування ОІ, і розвиток СВІС погіршує відповідь на лікування ОІ: загострення або рецидив симптомів захворювання, яке було діагностовано на фоні лікування, або проліковано у минулому. У таких випадках СВІС визначається як «парадоксальне погіршення»;
- АРТ починають на фоні клінічно стабільного стану пацієнта, і розвиток СВІС клінічно проявляється переходом в активну фазу латентних і раніше не діагностованих інфекцій. Якщо збудник або стан, який спричиняє запальну відповідь, попередньо діагностований не був, СВІС класифікується як «зняття маски».

Таблиця 8. Захворювання, які можуть бути проявами СВІС, і їх збудники

| <b>Збудник</b>  | <b>Інфекційний процес</b>   | <b>Лікування</b>                                  |
|-----------------|---|---|
| M. tuberculosis | <i>Особливості перебігу</i><br>У пацієнтів, що відповідають на лікування ТБ, може спостерігатися погіршення легеневої симптоматики або рентгенологічної картини, збільшення лімфатичних вузлів або менінгеальні симптоми;<br>ТБ-СВІС може проявитися гепатотоксичністю, яку складно | АРТ,<br>антимікобактеріальна терапія,<br>стероїди |

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | диференціювати з медикаментозною гепатотоксичністю;<br>ТБ з множинною та поширеною ЛС підвищує ризик СВІС.<br><i>Форми:</i> пневмоніт, гострий респіраторний дистрес-синдром, лімфаденіт, гепатит, ураження ЦНС, ниркова недостатність  |   |
| Цитомегаловірус                         | <i>Особливості перебігу</i><br>Проявляється як ретиніт, вітреїт або увеїт;<br>при ретиніті звичайно вражаються ділянки, попередньо ушкоджені CMV;<br>CMV-СВІС ретиніт може зумовити швидку та стійку втрату зору;<br>період часу до розвитку СВІС може бути різним. В одному з досліджень середній проміжок часу до розвитку вітреїту на фоні імунної реконституції становив 20 тижнів від початку АРТ.<br><i>Форми:</i><br>Ретиніт, вітреїт, помутніння у вигляді пластівців у склоподібному тілі, макулярний набряк, увеїт, вітреомакулярна дистрофія | АРТ;<br>протицитомегаловірусна терапія, стероїди, вітректомія |
| Cryptococcus neoformans                 | Менінгіт, парези і паралічі, втрата слуху, абсцеси, медіастиніт, лімфаденіт   | АРТ, азоли, стероїди  |
| Аутоімунні захворювання                 | Попередньо наявні аутоімунні захворювання (наприклад, саркоїдоз) можуть загострюватися  | Стероїди  |
| Неспецифічні дерматологічні ускладнення | Дерматологічні прояви, наприклад, фолікуліт, виразки слизової оболонки ротової порожнини або генітальні виразки, можуть з'явитися або погіршитися при СВІС  | АРТ, симптоматичне лікування                                  |
| Віруси гепатитів В і С                  | <i>Особливості перебігу</i><br>Транзиторні підвищення трансаміназ можуть виникнути після початку АРТ з імунною реконституцією, їх може бути важко відрізнити від медикаментозної гепатотоксичності;   | Відміна АРТ, інтерферон                                       |

|                        |  |  |
|------------------------|--|--|
|                        | звичайно порушення функції печінки є легкими та зникають самостійно, водночас у разі початково наявного цирозу печінки вони можуть призвести до декомпенсації.<br><i>Форми:</i><br>Гепатит   |  |
| Вірус простого герпесу | <i>Особливості перебігу</i><br>Реактивація може відбуватися після початку АРТ;<br>прояви подібні до проявів інфекції без СВІС;<br>для деяких пацієнтів стають першим проявом ВПГ-інфекції.<br><i>Форми:</i><br>Хронічні герпетичні висипання (ерозії і виразки), енцефаліт               | АРТ, протигерпетичні препарати, стероїди                             |
| M. avium               | <i>Особливості перебігу</i><br>Може проявитися локалізованим лімфаденітом, ураженням легенів, системним запаленням, які не відрізняються від активного МАК;<br>у пацієнтів з МАК-СВІС не спостерігається бактеріємія.<br><i>Форми:</i><br>Ураження шкіри, лімфаденіт, гранульома печінки | АРТ, препарати, що мають активність проти МАК, НСПВС, стероїди       |
| Парвовірус             | Енцефаліт  | Відміна АРТ  |
| P. jiroveci            | Пневмоцистна пневмонія   | АРТ, препарати, що мають активність проти пневмоцисти, стероїди      |
| Varicella zoster       | <i>Особливості перебігу</i><br>Реактивація може відбуватися після початку АРТ.<br><i>Форми:</i><br>Прояви подібні до проявів інфекції без СВІС, загострення оперізувального лишая  | АРТ, препарати, що мають активність проти Varicella zoster, стероїди |
| JC вірус               | Загострення прогресуючої множинної лейкоенцефалопатії (прогресуючі   | АРТ; роль стероїдів невідома   |

|   |   |                              |
|---|---|------------------------------|
|   | неврологічні ураження разом з даними магнітно-резонансної томографії (далі – МРТ) або комп'ютерної томографії (далі – КТ) або виявленням JC вірусу методом ПЛР у спинномозковій рідині)   |                              |
| Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія | <i>Особливості перебігу</i><br>Вогнища ПМЛ можуть проявитися або збільшитися та можуть супроводжуватися появою або погіршенням неврологічної симптоматики або МРТ-феноменами  | АРТ; роль стероїдів невідома |
| Саркома Капоші                                | <i>Особливості перебігу</i><br>Проявляється погіршенням перебігу саркоми Капоші;<br>зарєстровано летальні випадки у пацієнтів з попередньо існуючою саркомою Капоші після початку АРТ;<br>частота СВІС, асоційованого з вірусом герпесу людини 8 типу, невідома.<br><i>Форми:</i><br>Типові прояви на шкірі або слизовій ротоглотки, набряк слизової оболонки трахеї з обструкцією, ураження внутрішніх органів | Відміна АРТ, стероїди        |

#### 8.4.2. Ведення випадків СВІС

Клінічні фахівці мають бути насторожені щодо можливості розвитку СВІС при відновленні кількості CD4-лімфоцитів після початку АРТ (АІІ);

Після початку АРТ пацієнтам з історією CMV-ретиніту слід забезпечити моніторинг щодо можливого СВІС шляхом здійснення розширеного офтальмологічного обстеження:

- кожні 3 місяці протягом першого року після початку АРТ (АІІ);
- негайно при виникненні порушень зору (АІІ).

Пацієнтам з ко-інфекцією гепатитів В і С слід проводити визначення активності трансаміназ до початку АРТ та щомісяця протягом перших 6 місяців лікування. Будь-яке підвищення активності амінотрансфераз, що асоціюється з жовтяницею або підвищенням рівня білірубіну або порушеннями білково-синтетичної функції печінки, вимагає оцінки лікарем та медичних втручань.

У разі підозри на СВІС слід негайно вжити заходів для встановлення діагнозу захворювання, яким проявляється СВІС, та призначення відповідного лікування.

У більшості пацієнтів відбувається зникнення проявів СВІС під впливом етіотропного лікування. Додатково пацієнтам зі СВІС призначають симптоматичне лікування та надають соціально-психологічну підтримку. У важких випадках слід обміркувати призначення преднізолону у дозі 1-2 мг/кг або еквівалентної дози іншого препарату класу стероїдів на 1-2 тижні з подальшим поступовим зниженням дози (АІІ). Пацієнти, які отримують кортикостероїди, підлягають ретельному моніторингу на предмет розвитку ОІ, в тому числі – СМV-ретиніту і ТБ (АІІ).

За винятком важких випадків АРТ не слід переривати у пацієнтів зі СВІС (А-ІІІ).

У випадках, коли СВІС становить загрозу для життя пацієнта, переривання АРТ може зумовити поліпшення. Водночас за винятком випадків важкого СВІС АРТ не слід припиняти через ризик розвитку резистентності ВІЛ, прогресії ВІЛ-інфекції з проявами інших ОІ та СНІД-визначальних захворювань, повторної появи СВІС при поновленні АРТ. СВІС не є ознакою неефективності АРТ та не є показанням до зміни схеми АРТ.

## **9. Ведення пацієнтів з анамнезом лікування**

У більшості ВІЛ-позитивних пацієнтів, яким призначена антиретровірусна терапія, спостерігається клінічне поліпшення із стабільною максимальною супресією вірусу. За результатами клінічних досліджень описана можливість максимальної супресії вірусу щонайменше від 3 до 7 років. Проте, як зазначалося у попередньому розділі, невдачі АРТ є нерідкісними. Формування невдачі свідчить про неефективність обраної тактики та призводить до прогресування захворювання, у зв'язку з чим постає питання про швидке реагування на такі ситуації.

### **9.1. Схеми АРТ другого ряду**

У разі документування у пацієнта невдачі лікування, необхідно терміново розглянути можливість змінити схеми АРТ. Нова схема АРТ, яка призначається після підтвердження неефективності первинної схеми, більшістю авторів визначається як схема АРТ другого ряду. Необхідно зазначити, що схема АРТ, яка модифікована у випадку розвитку токсичності або побічних реакцій, із заміною окремих препаратів, як правило, в межах їх класів (див. Розділ 13.2. Токсичність та побічні реакції АРТ), називається заміненою схемою першого ряду і не повинна класифікуватися як схема другого ряду.

Перед призначенням схеми АРТ другого ряду необхідно провести ретельну оцінку можливих причин невдачі лікування. Визначення причини

сприятиме вибору правильної тактики подальшого ведення пацієнта. Для прийняття відповідних рішень необхідно здійснити оцінку таких чинників:

- **прихильність.** У разі виявлення низької прихильності важливо встановити її причину (депресія, побічні реакції, активне застосування психотропних препаратів) та вжити заходів для забезпечення високого рівня прихильності, наприклад, спрощення режиму лікування (зменшення кратності прийому препаратів, зменшення кількості таблеток, застосування комбінованих форм препаратів, лікарських засобів в ко-упаковці), АІІІ;
- **непереносимість препаратів.** Необхідно переконатися, що невдача лікування не пов'язана з наявністю побічних реакцій (наприклад, з боку ШКТ), адже не можна виключити їх появу у майбутньому, що призведе до невдачі лікування з використанням нової схеми. У випадку підтвердження цієї підозри може використовуватися наступна тактика:
  - застосування симптоматичної терапії (наприклад, антидіарейних препаратів або антиеметиків);
  - заміна одного препарату на інший в межах одного класу (наприклад, заміна AZT на TDF або ABC у випадку розвитку анемії або розладів ШКТ, пов'язаних з AZT) з іншим спектром токсичності (АІІ); (див. Розділ 13.2. Токсичність та побічні реакції АРТ);
  - заміна одного класу препаратів на інший (наприклад, ННІЗТ на ІІ) з іншим спектром токсичності (АІ), див. Розділ 13.2. Токсичність та побічні реакції АРТ;
- **фармакокінетичні чинники.** Доцільно провести оцінку дотримання вимог до застосування кожного окремого препарату (наприклад, поєднання з їжею). Окрім того, на фармакокінетичні властивості АРВ-препаратів можуть впливати інші препарати, які пацієнт отримує для профілактики або лікування ОІ, інших захворювань та станів, в тому числі не пов'язаних з ВІЛ-інфекцією. При виборі нової схеми лікування необхідно врахувати усі можливі взаємодії (АІІІ);
- **підозра на розвиток мутацій резистентності.** Для уточнення доцільно провести дослідження на резистентність на фоні прийому неефективної схеми або не пізніше, ніж через 4 тижні після відміни неефективної схеми АРТ (АІІ).

#### **9.1.1. Загальні правила призначення схем АРТ другого ряду**

Схема АРТ другого ряду рекомендована тільки у разі доведеної невдачі лікування. Рішення про зміну схеми приймає лікуючий лікар на підставі оцінки зазначених вище чинників та на підставі:



- результатів дослідження ВН;
- результатів визначення кількості CD4-лімфоцитів<sup>14</sup> у динаміці;
- аналізу результатів клініко-лабораторного обстеження.

При виборі препаратів для нової схеми АРТ слід враховувати анамнез антиретровірусного лікування у пацієнта, результати дослідження резистентності (якщо доступне проводилось), профіль переносимості препаратів та вимоги до прихильності. Початок лікування за схемою другого ряду має супроводжуватися наполегливими зусиллями щодо повторної оцінки та підтримки прихильності.

Загальним правилом для зміни схеми АРТ після невдачі лікування є призначення комбінації, яка містить принаймні два нові потенційно активні АРВ-препарати, що визначається на основі попереднього анамнезу АРТ та (за наявності) результатів дослідження резистентності ВІЛ. Одним з препаратів схем АРТ другого ряду є посилений ІІ, який характеризується високим генетичним бар'єром щодо резистентності.

Ймовірність досягнення невизначального рівня ВН після зміни схеми АРТ прогностично залежить від тривалості часу, протягом якого пацієнт продовжує приймати неефективну схему АРТ при наявності стійкого підвищення ВН ВІЛ >50 копій/мл, активності нових препаратів у схемі, а також переносимості лікарських засобів і прихильності до лікування. При прийнятті рішення щодо призначення нової схеми АРТ слід враховувати такі фактори, як наявність (ймовірність) мутацій резистентності ВІЛ до АРВ-лікарських засобів, наявності інших (нових) препаратів, достатньо ефективних для досягнення повної супресії ВІЛ, що дозволять забезпечити добру переносимість та прихильність.

Якщо схеми другого ряду починають одразу, без переривання АРТ, ризику виникнення нових точкових мутацій немає. Тому рекомендовано перехід на схему другого ряду без переривання АРТ.

Переривання АРТ потребує ретельного обґрунтування. У випадку переривання АРТ з використанням схеми на основі ННІЗТ, при одночасному припиненні прийому всіх препаратів схеми, концентрації EFV та NVP у крові довше лишатимуться на вимірюваних рівнях через тривалий період напіввиведення, тоді як ІІЗТ вже будуть еліміновані з організму. Це зумовлює функціональну монотерапію, що може спричинити виникнення нових точкових мутацій резистентності. Таким чином, у випадку переривання або припинення АРТ з використанням схеми на основі ННІЗТ, рекомендовано припинити спочатку ННІЗТ, а через сім днів - ІІЗТ.

У випадку невдачі попередньої схеми АРТ на основі ННІЗТ, рекомендовано в схемі другого ряду призначити посилений ІІ у комбінації з

<sup>14</sup> Показники CD4 і ВН, що є підставою для зміни терапії, повинні бути визначені двічі з інтервалом у 2 тижні. Дослідження мають проводитись поза фазою загострення опортуністичної інфекції.

трьома/двома препаратами класу НІЗТ, один з яких є новим та потенційно активним. В схемі АРТ другого ряду зазвичай додатково зберігаються два/один НІЗТ з попередньої схеми першого ряду, які підтримують чутливість ВІЛ до потенційно активного нового препарату класу НІЗТ за рахунок збереження мутацій резистентності протилежного спрямування.

У випадку невдачі попередньої схеми АРТ на основі посиленого ІІ, рекомендовано в схемі другого ряду призначити в якості ІІ посилений ритонавіром дарунавір, якому властивий вищий генетичний бар'єр резистентності порівняно з будь-яким іншим посиленням ІІ, у комбінації з трьома/двома препаратами класу НІЗТ, один з яких є новим та потенційно активним, а два/один інших, з попередньої схеми АРТ, підтримують чутливість ВІЛ до потенційно активного нового препарату класу НІЗТ.

У частини пацієнтів може спостерігатися невдача лікування за відсутності мутацій резистентності ВІЛ за результатами генотипування. У таких випадках ймовірною причиною невдачі є недостатня прихильність до лікування, коли концентрація АРВ- препаратів є недостатньо високою для повного пригнічення ВІЛ, проте недостатньо низькою для селекції мутацій резистентності. Водночас відсутність виявлених мутацій резистентності за результатами генотипування не виключає наявності мутацій низької частоти у вірусної популяції, які можуть розвиватися під впливом лікування; це твердження є найбільш актуальним для ННІЗТ, тому анамнез застосування ННІЗТ у пацієнта є вагомим фактором для підозри наявності резистентності ВІЛ до ННІЗТ першої генерації, особливо у випадку ознак неефективності схеми АРТ на основі ННІЗТ.

У таких випадках рекомендується провести оцінку факторів, що визначають прихильність до лікування.

Допоміжну роль у здійсненні призначення схеми АРТ другого ряду може відігравати визначення концентрації препаратів (якщо доступне).

## **9.2. Особливості невдач схем першого ряду та тактика ведення пацієнта**

### ***9.2.1. Невдача схеми АРТ першого ряду на основі ННІЗТ***

На відміну від ІІ, наявність однієї (K103N) чи більше мутацій ВІЛ до одного ННІЗТ вказує на наявність перехресної резистентності до EFV та NVP.

Призначення в схемі другого ряду препарату класу ННІЗТ нової генерації - етравірину, як продемонстровано дослідженнями, у пацієнтів з анамнезом застосування ННІЗТ у складі схем АРТ першого ряду може супроводжуватися підвищенням ризику вірусологічної невдачі лікування, а тому не рекомендовано.

У випадку невдачі лікування із застосуванням схеми АРТ першого ряду на основі ННІЗТ рекомендовано призначити у схемі другого ряду не менше одного нового активного препарату класу НІЗТ у поєднанні з посиленням ІІ та

збереженням двох/одного НІЗТ попередньої схеми, які підсилюють чутливість ВІЛ до нового потенційно активного препарату класу НІЗТ за рахунок збереження мутації резистентності ВІЛ протилежного спрямування. Ця тактика є обгрунтованою, враховуючи низький генетичний бар'єр резистентності ННІЗТ першої генерації та ламівудину. Тому при неефективності схеми АРТ на основі ННІЗТ у продовженні застосування неефективної схеми деякий час (тижні/місяці) є досить висока ймовірність розвитку мутацій резистентності до НІЗТ-компонентів схеми. Можливою є тактика застосування в схемі АРТ другого ряду комбінації посиленого ІІ у поєднанні з двома новими препаратами НІЗТ, в межах рекомендованих основних та альтернативних схем (див. Табл.10).

### ***9.2.2. Невдача схеми АРТ першого ряду на основі ІІ***

У більшості пацієнтів, у яких спостерігається невдача схеми АРТ першого ряду на основі посиленого ІІ, не виявляються мутації резистентності до ІІ.

Можливими підходами до зміни схеми АРТ у таких випадках є :

- зміна препаратів схеми з призначенням нового посиленого ІІ з вищим бар'єром генотипової резистентності, одного нового потенційно активного НІЗТ із збереженням двох/одного НІЗТ попередньої схеми, які підсилюють чутливість ВІЛ до нового потенційно активного препарату класу НІЗТ за рахунок збереження мутації резистентності ВІЛ протилежного спрямування;
- зміна усіх трьох препаратів схеми із призначенням нового посиленого ІІ та двох нових потенційно активних НІЗТ;
- збереження попереднього препарату класу посилених ІІ та зміна препаратів класу НІЗТ на основі вказаних вище алгоритмів, в межах рекомендованих та альтернативних схем.

Другий та третій варіанти визначаються як альтернативні.

### ***9.2.3. Вірусологічна невдача лікування у випадку наявності мутацій до НІЗТ***

Невдача лікування з наявністю мутацій лише до препаратів класу НІЗТ, за відсутності мутацій резистентності до інших класів АРВ-препаратів, може розвинути в результаті лікування схемою АРТ у складі 3 НІЗТ (частіше) або 2 НІЗТ і ІІ (у випадку застосування посиленого ІІ - рідко). У разі попереднього застосування схеми АРТ у складі 2 НІЗТ та ННІЗТ зазвичай розвиваються мутації резистентності як до ННІЗТ, навіть якщо через низьку частоту вони не виявляються стандартними методами дослідження резистентності ВІЛ, проте можуть знижувати ймовірність досягнення відповіді на лікування у майбутньому, так і до НІЗТ (особливо небезпечним є тривале продовження

неефективної схеми внаслідок виникнення та накопичення мутацій резистентності до НІЗТ).

У пацієнтів, які отримували схему АРТ першого ряду, яка складається тільки з трьох НІЗТ, тактика вибору схеми другого ряду залежить від тривалості прийому неефективної схеми АРТ при наявності стійкого підвищення ВН ВІЛ >50 копій/мл. Якщо зміна неефективної схеми АРТ здійснюється протягом першого року неефективності, достатнім може бути додавання до попередньої схеми нового активного НІЗТ (наприклад, TDF до попередньої схеми AZT+3ТС+ABC).

У випадку високої ймовірності розвитку резистентності до препаратів класу НІЗТ схеми першого ряду (якщо пацієнт тривалий час продовжував приймати неефективну схему АРТ) рекомендується призначати схеми на основі посиленого ІІ з додаванням нового потенційно активного НІЗТ та збереженням препаратів НІЗТ попередньої схеми. Доцільність збереження НІЗТ попередньої схеми обгрунтовано наступним. Усі схеми АРТ першого ряду містять ламівудин або емтрицитабін, тому дуже ймовірним є розвиток характерної мутації M184V, яка доведено знижує реплікативну активність ВІЛ, а також підвищує чутливість ВІЛ до зидовудину, тому відміна ЗТС або FTC є недоцільною. Якщо неефективна схема АРТ містила зидовудин або ставудин (аналогі тимідину), найімовірнішим є розвиток та накопичення мутацій до аналогів тимідину (далі - ТАМ), які перешкоджають розвитку мутації K65R, оскільки вірус не може одночасно розвивати ТАМ і K65R (за наявності менше трьох ТАМ). Якщо ТАМ < 3, після втрати чутливості ВІЛ до зидовудину застосування тенофовіру дизопроксилу буде ефективним, але зидовудин доцільно зберегти у новій схемі з тенофовіру дизопроксилем для підтримки селективного тиску у напрямку ТАМ.

Якщо неефективна схема АРТ містила TDF, ймовірним є розвиток мутацій K65R. Після застосування ABC розвивається мутація K70R. Мутації K65R і K70R підвищують ефективність зидовудину, тому доцільним є збереження тенофовіру дизопроксилу або абакавіру попередньої схеми для селективного тиску підтримки мутацій K65R або K70R, які попереджають розвиток ТАМ та додавання в якості нового потенційного активного препарату схеми зидовудину.

Диданозин та абакавір після застосування TDF також можуть підтримувати K65R і перешкоджати розвитку ТАМ. Таким чином, після втрати чутливості до TDF рівнозначними підходами є:

- збереження TDF, ЗТС/FTC з додаванням зидовудину в якості нового потенційно активного НІЗТ в схемі АРТ другого ряду або
- комбінування зидовудину з диданозином або зидовудину з абакавіром при збереженні ламівудину.

У пацієнтів, наївних до ННІЗТ, альтернативним рішенням може бути призначення схеми у складі посиленого ІІ + ННІЗТ у поєднанні з інгібітором

інтегрази (далі - II). Слід зазначити, що препарати класу II доцільно зберігати для ефективної терапії третього ряду.

### 9.3. Оптимізація схеми лікування другого ряду

Слід уникати використання ННІЗТ у схемах АРТ другого ряду у пацієнтів з анамнезом лікування ННІЗТ. Етравірін є потенційно ефективним при деяких профілях резистентності до ННІЗТ першої генерації, але може бути недостатньо ефективним за наявності резистентності до НІЗТ-компонентів попередньої схеми.

Необхідно обміркувати можливість продовження прийому ЗТС або FTC з метою збереження мутації M184V/I.

Доцільно обрати нові потенційно активні НІЗТ з урахуванням анамнезу лікування та/або результатів дослідження резистентності ВІЛ.

Доцільно обміркувати продовження прийому препаратів НІЗТ (двох/одного, включаючи ЗТС або FTC) з метою збереження можливих мутацій ВІЛ до НІЗТ, які підвищують чутливість ВІЛ до нового потенційно активного НІЗТ за рахунок взаємодії та протилежного спрямування окремих мутацій резистентності до окремих препаратів класу НІЗТ.

Необхідно обрати один активний, посилений ритонавіром III.

За можливості призначення пацієнту кількох варіантів схеми АРТ другого ряду, при виборі оптимального з них слід керуватися наступними критеріями:

- простота застосування;
- ризик токсичності;
- лікарські взаємодії;
- резервування варіантів для схем порятунку (враховуючи можливу необхідність їх призначення у майбутньому).

Таблиця 9. Загальні рекомендації щодо призначення нових схем АРТ у випадку невдачі схеми АРТ першого ряду (ВІІ/IV)

| Початкова схема  | Нова схема   |
|------------------|--|
| 1 ННІЗТ + 2 НІЗТ | 1 посилений III + 3(2) НІЗТ <sup>1</sup>   |
| 1 III + 2 НІЗТ   | 1 посилений III <sup>2</sup> + 3(2) НІЗТ <sup>1</sup>  |
| 3 НІЗТ           | 3 НІЗТ <sup>3</sup> + 1 новий НІЗТ<br>1 посилений III + 3 НІЗТ <sup>3</sup> ± 1 новий НІЗТ<br>або 1 посилений III + 1 ННІЗТ <sup>4</sup> + 1 II <sup>5</sup> |

<sup>1</sup> Слід призначати один новий, активний НІЗТ (бажано за результатами дослідження резистентності ВІЛ). У відсутності доступу до дослідження резистентності ВІЛ слід призначати один потенційно активний новий НІЗТ у

поєднанні зі збереженими з попередньої схеми двома (одним) НІЗТ, враховуючи що деякі мутації резистентності до одних препаратів НІЗТ зумовлюють підвищення чутливості до інших препаратів НІЗТ.

<sup>2</sup> Слід призначати новий активний посилений ІІ (бажано за результатами дослідження резистентності ВІЛ). У відсутності доступу до дослідження резистентності ВІЛ слід призначати один потенційно активний новий посилений ІІ з вищим генотиповим бар'єром резистентності.

<sup>3</sup> Збереження НІЗТ попередньої схеми у поєднанні з новим активним НІЗТ (якщо неефективна схема першого ряду була нетривалою) або у поєднанні з посиленим ІІ (якщо неефективна схема першого ряду була тривалою).

<sup>4</sup> Дослідженнями підтверджено ефективність застосування схем, що поєднують посилений ІІ з ННІЗТ (достатньо даних для комбінації DRV+ETR).

<sup>5</sup> Доцільно розглядати питання щодо збереження інгібіторів інтегралів (ІІ) для схем третього ряду. Вказана комбінація (DRV+ETR+Ралтегравир (далі -RAL) здатна забезпечити максимальне пригнічення реплікації ВІЛ < 50 копій/мл в схемах АРТ третього ряду.

#### 9.4. Рекомендовані схеми АРТ другого ряду у дорослих та підлітків в Україні

Рекомендації щодо призначення схем АРТ другого ряду у дорослих і підлітків, у випадку доведеної невдачі схеми АРТ першого ряду, наведено у таблиці 10.

Таблиця 10. Схеми АРТ другого ряду у дорослих і підлітків, рекомендовані в Україні (у випадку доведеної невдачі схеми АРТ першого ряду)

| Схема АРТ першого ряду, яка ґрунтується на ННІЗТ  | Відповідна схема АРТ другого ряду   |
|---|---|
| <p><b>ННІЗТ</b><br/>(EFV або NVP) +<br/>одна з комбінацій двох НІЗТ,<br/>наведених нижче<br/><b>+ 2 НІЗТ</b></p> <p>TDF + FTC (або 3TC<sup>1</sup>)</p> <p>AZT<sup>3</sup> (або d4T)<sup>3</sup> + 3TC<sup>1</sup></p> <p>ABC + 3TC<sup>1</sup></p> | <p><b>Посилений ІІ</b></p> <p>LPV/rtv або ATV/rtv або FPV/rtv<sup>5</sup> або SQV/rtv</p> <p><b>+ див. нижче схеми для зміни НІЗТ</b></p> <p><b>основна:</b> AZT + 3TC<sup>1,2</sup> (або FTC) + TDF<br/>або</p> <p><b>альтернативні:</b> AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + ddI або<br/>AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + ABC</p> <p><b>основна:</b> TDF + 3TC<sup>1,2</sup> (±AZT)<sup>2</sup> або</p> <p><b>альтернативні:</b> ddI + ABC або<br/>ddI + 3TC<sup>1,2</sup></p> <p><b>основна:</b> ABC + 3TC<sup>1,2</sup> + AZT або</p> |

альтернативні: AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + ddI або  
AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + TDF (±ABC)

| Схема АРТ першого ряду,<br>яка ґрунтується на ІІІ/rtv <sup>4</sup>   | Відповідна схема АРТ другого ряду  |
|--|--|
| <p><b>ІІІ/rtv<sup>4</sup></b><br/>LPV/rtv<sup>5</sup> +<br/>одна з комбінацій двох НІЗТ,<br/>наведених нижче<br/>ATV/rtv або FPV/rtv<sup>6</sup> або<br/>SQV/rtv +<br/>одна з комбінацій двох НІЗТ,<br/>наведених нижче<br/><b>+ 2 НІЗТ</b></p> <p>TDF + FTC (або 3TC<sup>1</sup>)</p> <p>AZT (або d4T) + 3TC<sup>1</sup></p> <p>ABC + 3TC</p> | <p><b>новий ІІІ/rtv<sup>4</sup></b><br/><b>основна:</b> DRV/rtv<br/><b>альтернативна:</b> залишити LPV/rtv<sup>5</sup></p> <p><b>основна:</b> DRV/rtv<br/><b>альтернативна:</b> залишити ІІІ/rtv<sup>4</sup> або<br/>LPV/rtv<sup>5</sup></p> <p><b>+ див. нижче схеми для зміни НІЗТ</b><br/><b>основна:</b> AZT + 3TC<sup>1,2</sup> (або FTC) + TDF<br/>або<br/><b>альтернативні:</b> AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + ddI або<br/>AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + ABC<br/><b>основна:</b> TDF + 3TC<sup>1,2</sup> (±AZT)<sup>2</sup> або<br/><b>альтернативні:</b> ddI + ABC або<br/>ddI + 3TC<sup>1,2</sup><br/><b>основна:</b> ABC + 3TC<sup>1,2</sup> + AZT або<br/><b>альтернативні:</b> AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + ddI або<br/>AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + TDF (±ABC)</p> |
| Схема АРТ першого ряду: 3<br>НІЗТ  | Відповідна схема АРТ другого ряду  |
| <p><b>3 НІЗТ<sup>7</sup></b><br/>AZT<sup>3</sup> + 3TC<sup>1</sup> + ABC</p> <p>AZT<sup>3</sup> + 3TC<sup>1</sup> (або FTC) + TDF</p>  | <p><b>основні: 3 НІЗТ + 1 новий НІЗТ або<br/>3 НІЗТ + 1 посилений ІІІ ± 1<br/>новий НІЗТ</b><br/>AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + ABC + TDF або<br/>AZT + 3TC<sup>1,2</sup> + ABC + LPV/rtv<br/><b>альтернативні: ІІІ/rtv<sup>4</sup> + ННІЗТ + ІІ</b><br/>DRV/rtv<sup>8</sup> + (ETR або RAL) (3 лінія терапії)<br/>AZT<sup>3</sup> + 3TC<sup>1,2</sup> (або FTC) + TDF + LPV/rtv</p> <p><b>альтернативні:</b><br/>DRV/rtv<sup>8</sup> + (ETR або RAL) (3 лінія терапії)</p>   |

<sup>1</sup> 3TC і FTC є взаємозамінними лікарськими засобами, оскільки обидва є

аналогами цитидину та мають однакові фармакологічні властивості та профіль резистентності. Рекомендовано брати до уваги комбіновані форми випуску: AZT/ЗТС, TDF/FTC.

- <sup>2</sup> ЗТС можна залишити у складі схеми АРТ другого ряду з метою можливого зниження реплікації та життєздатності ВІЛ і селективного тиску у відношенні до мутації M184V для підвищення чутливості ВІЛ до AZT і TDF. AZT може попередити або уповільнити виникнення мутації K65R.
- <sup>3</sup> Якщо схема першого ряду в якості компонента нуклеозидної основи містить AZT (або d4T), не можна тривало продовжувати лікування неефективною схемою, необхідно швидше змінити схему АРТ в зв'язку з накопиченням тимідинаналогових мутацій (ТАМ), оскільки декілька ТАМ призводять до перехресної резистентності до всього класу НІЗТ.
- <sup>4</sup> ІІ завжди застосовується з посилювачем rtv. Якщо схема першого ряду ґрунтується на посиленому ІІ, мутації резистентності до ІІ та НІЗТ виникають дуже рідко.
- <sup>5</sup> У разі розвитку невдачі лікування за схемою АРТ на основі LPV/rtv найімовірнішою причиною є недостатня прихильність до лікування та можливе формування резистентності до НІЗТ. У разі неможливості забезпечити призначення DRV/rtv, можливе подовження прийому LPV/rtv зі зміною тільки препаратів НІЗТ, за умови посилення прихильності пацієнта та ретельного моніторингу ефективності лікування.
- <sup>6</sup> Якщо схема першого ряду в якості компонента інгібітора протеаз містить FPV/rtv, не можна тривало продовжувати лікування неефективною схемою, необхідно швидше здійснювати зміну схеми АРТ, в зв'язку з накопиченням мутацій та ризику перехресної резистентності до DRV, LPV/rtv та інших ІІ.
- <sup>7</sup> Якщо схема першого ряду складається з 3 НІЗТ, не можна тривало продовжувати лікування неефективною схемою, необхідно швидше здійснювати зміну схеми АРТ для зменшення ризику перехресної резистентності до всього класу НІЗТ. У разі тривалого лікування неефективною схемою з 3 НІЗТ, виникає необхідність застосування схеми АРТ, яка включає посилений ІІ, або альтернативної схеми другого ряду без НІЗТ: ІІ/rtv + ННІЗТ + інгібітор інтеграли.
- <sup>8</sup> В комбінації DRV/rtv + ETR корекція дози DRV/rtv та ETR непотрібна.

#### **9.5. Пацієнти з обмеженим терапевтичним вибором активних АРВ-препаратів (схеми третього ряду, схеми порятунку)**

Навіть у випадку вибору ретельно обміркованої і обґрунтованої тактики ведення пацієнтів з досвідом лікування, серед цієї групи також можуть виникати нові випадки невдачі лікування. Варто зазначити, що серед пацієнтів, у яких розвивається невдача лікування на фоні схеми АРТ другого ряду, реєструються високі показники летальності.



Для цієї групи пацієнтів важливо розробити окрему (індивідуалізовану) схему АРТ.

#### **9.5.1. Загальні правила призначення схем третього ряду або схем порятунку**

У разі підтвердження невдачі в лікуванні за схемою АРТ другого ряду за вірусологічними, імунологічними та клінічними критеріями, необхідно обміркувати можливість та терміни призначення схеми третього ряду, схеми порятунку.

Схема порятунку передбачає комбінацію тих лікарських засобів, які ймовірно будуть пригнічувати реплікацію ВІЛ, незважаючи на його часткову стійкість до препаратів.

Вкрай бажаним є проведення тесту на стійкість (генотипування або фенотипування).

У пацієнтів з відсутністю або обмеженим терапевтичним вибором щодо активних АРВ-препаратів слід розглянути можливість включення до схеми порятунку ламівудину, навіть у разі наявності стійкості до нього. Як встановлено в результаті досліджень, він зберігає фенотипову активність навіть у випадку розвиненої генотипової стійкості.

Слід індукувати та підтримувати ті шляхи розвитку резистентності (паттерни), які доведено асоціюються зі зниженням здатності ВІЛ до реплікації, в тому числі використовувати механізми антагонізму між шляхами розвитку резистентності та потенційні ефекти надмірної сприйнятливості («гіперчутливості вірусу до препаратів»).

Ретельному моніторингу підлягає імунологічна ефективність схеми.

За відсутності результатів дослідження резистентності можливими варіантами створення комбінації можуть бути:

- комбінація двох ІІ (за винятком TPV, який не рекомендується поєднувати з іншими ІІ внаслідок складних небажаних взаємодій);
- комбінація посиленого ІІ (дарунавіру) з інгібітором інтегрази (ралтегравіром, RAL), нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази нової генерації (етравірином, ETR), слід розглянути можливість застосування в схемі АРТ антагоністів рецептора CCR5 (маравірок, MVC).

Інформацію про нові препарати, класи препаратів, що рекомендуються до застосування у схемах другого ряду або схемах порятунку, наведено у додатку 8.

Варто підкреслити, що стандартні дослідження генотипової або фенотипової резистентності не обов'язково відображають вірусологічні зміни, які можуть впливати на імунологічну ефективність лікування і збереження терапевтичного вибору на майбутнє. Стратегія використання схеми, що не забезпечує повну супресію вірусу, завжди має бути найкоротшою. Вона є

доцільною лише доти, доки не буде забезпечено доступу до схем з вищою ефективністю.

У пацієнтів з досвідом лікування, які не мають терапевтичного вибору для призначення нових препаратів, особливо за умови збереження задовільної кількості CD4-лімфоцитів, рекомендовано зачекати зі зміною схеми лікування до появи у клінічній практиці або завершення випробувань нових АРВ-препаратів, які можна комбінувати з наявними препаратами, що зберегли принаймні часткову активність проти ВІЛ у пацієнта, для комплектації достатньо ефективної схеми, придатної для тривалого застосування.

Якщо можливості скласти ефективну схему АРТ, що забезпечить супресію вірусу, немає, навіть часткова супресія вірусу (на  $>0,5 \log_{10}$  копій/мл РНК ВІЛ від початкового рівня ВН ВІЛ до лікування) має клінічні переваги для пацієнта. Водночас при застосуванні такого підходу слід пам'ятати про подальше накопичення мутацій резистентності ВІЛ. Наявні наукові докази, що продовження терапії у випадку виявлення віремії та відсутності приросту кількості CD4-лімфоцитів знижує ризик клінічного прогресування ВІЛ-інфекції. З іншого боку, продовження лікування при його недостатній вірусологічній ефективності має бути якомога короткочаснішим, оскільки подальше накопичення мутацій резистентності до ННЗТ або ІІ позбавляє можливості застосовувати такі препарати, як, наприклад, етравірін або дарунавір, в якості частково активних при створенні нової схеми АРТ із включенням нових лікарських засобів.

Якщо період очікування доступу до нових препаратів тривалий або невизначений, слід обміркувати можливість продовжувати лікування із застосуванням схеми АРТ, яка містить тільки НІЗТ, що дозволить зберегти принаймні часткову активність препаратів класів ННЗТ та ІІ.

Переривання АРТ перед призначенням схеми порятунку з метою повернення популяції вірусу до дикого типу є не лише неефективним, а й призводить до стрімкого підвищення ВН ВІЛ, зниження кількості CD4-лімфоцитів та клінічного прогресування захворювання. Повне припинення АРТ не є рекомендованим при веденні пацієнтів з анамнезом лікування.

## **10. Дослідження резистентності ВІЛ**

Дослідження резистентності ВІЛ рекомендовано проводити усім пацієнтам з невдачею АРТ. Оптимальною тактикою є зміна схеми неефективного лікування на підґрунті результатів дослідження резистентності ВІЛ. В Україні дослідження резистентності ВІЛ на сьогодні не застосовується в рутинній практиці. В той же час розуміння проблеми резистентності ВІЛ допоможе у виборі оптимальної схеми АРТ у пацієнтів з досвідом лікування при застосуванні емпіричного підходу зміни схеми АРТ у випадку доведеної її неефективності.

Зазвичай дослідження резистентності технічно може бути виконано у випадку ВН ВІЛ  $\geq 1000$  копій/мл. Дослідження при ВН ВІЛ від 500 до 1000 копій/мл може бути невдалим або надати помилкові результати через недостатню кількість копій вірусу у досліджуваному зразку, а при ВН ВІЛ  $< 500$  копій/мл є неможливим з використанням доступних на сьогодні тест-систем. Рекомендовано проводити дослідження резистентності ВІЛ після підтвердження вірусологічної невдачі лікування шляхом повторного визначення ВН ВІЛ та виключення бліпів. Для дослідження резистентності можуть використовуватися інженерно-молекулярні методи (генотипування, генотипова резистентність) або культуральні методи (виращування вірусу у присутності певних АРВ-препаратів, фенотипова резистентність). У зв'язку зі складністю та високою вартістю фенотипування частіше проводиться дослідження генотипу вірусу.

Оскільки після відміни АРВ-препаратів і припинення їх селективного тиску на ВІЛ у вірусній популяції швидко починають домінувати віруси дикого типу, тоді як кількість мутантних вірусів знижується до невизначального рівня, рекомендується проводити дослідження резистентності доки пацієнт продовжує приймати неефективну схему АРТ або одразу після припинення її прийому (протягом чотирьох тижнів). Навіть якщо кількість мутантних вірусів була настільки малою, що не визначалася стандартними методами дослідження резистентності, вони зберігаються у вірусній популяції і швидко починають домінувати при повторному призначенні неефективного АРВ-препарату, зумовлюючи неефективність лікування в цілому. Тому інтерпретація результатів дослідження резистентності ВІЛ повинна включати також результати усіх попередніх тестів на резистентність, які проводилися пацієнтові протягом його спостереження і лікування («кумулятивний генотип»).

Інтерпретація результатів дослідження резистентності ВІЛ є надзвичайно складною та вимагає залучення фахівця, що пройшов відповідне навчання.

Тести для визначення генотипової резистентності загалом є економічно ефективним та інформативним методом, що може широко застосовуватися у клінічній практиці. Водночас у випадку складних механізмів розвитку резистентності в окремих пацієнтів з насиченим анамнезом застосування АРВ-препаратів та при взаємному впливі різних мутацій додаткову інформацію може надати дослідження фенотипової резистентності ВІЛ.

#### **10.1. Ключові принципи інтерпретації результатів дослідження резистентності ВІЛ у пацієнтів з анамнезом АРТ**

Для АРВ-препаратів характерним є різний рівень генетичного бар'єра до формування резистентності, що характеризується кількістю мутацій, необхідних для виникнення резистентності, а також впливом мутацій на чутливість вірусу до лікарських засобів та його здатність до реплікації за певної концентрації препаратів у плазмі. Найвищий генетичний бар'єр до

резистентності мають посилені ритонавіром препарати класу III. Більшості НІЗТ властивий середній показник генетичного бар'єра, тоді як ЗТС, FTC, NVP і EFV мають найнижчий генетичний бар'єр.

Розвиток резистентності має розглядатися як послідовний процес. Для НІЗТ, посилених ритонавіром III і ННІЗТ другого покоління, навіть при помірному рівні резистентності зберігається залишкова противірусна активність. Підвищення концентрації препаратів у таких випадках може подолати часткову резистентність, проте клінічні рекомендації відповідно до цього спостереження не є остаточно визначеними.

Деякі мутації резистентності до одних препаратів можуть зумовлювати підвищення чутливості до інших. Клінічне застосування цієї закономірності може впроваджуватись, але у межах рекомендованих основних та альтернативних схем АРТ при застосуванні емпіричного підходу до зміни неефективної схеми АРТ.

Деякі мутації резистентності можуть знижувати здатність ВІЛ до реплікації, що, у свою чергу, зумовлює певні імунологічні та клінічні переваги. Саме тому рекомендовано збереження ламівудину в новій схемі АРТ для збереження мутацій M184V, що знижує здатність ВІЛ та вірусу гепатиту В до реплікації. Проте подібні властивості деяких мутацій є короткочасними через швидку селекцію нових мутацій, спрямованих на відновлення реплікативної здатності ВІЛ, - так званих «компенсаторних мутацій». Наявні дані щодо швидкої селекції компенсаторних мутацій у гені протеази ВІЛ.

Усі результати досліджень резистентності ВІЛ, що проводилися протягом усього періоду спостереження пацієнта (якщо дослідження доступне), мають ретельно документуватися, зберігатися і повторно аналізуватися під час подальшого спостереження та лікування пацієнта.

## **10.2. Використання дослідження резистентності у клінічній практиці**

На сьогодні не існує чітких проспективних даних, які б визначали перевагу одного методу дослідження резистентності ВІЛ над іншим (тобто дослідження генотипової резистентності порівняно з фенотиповою резистентністю). Для одного зразка рекомендується проводити дослідження одним методом. Водночас для пацієнтів зі складним анамнезом лікування дослідження обома методами можуть надати важливу та комплементарну інформацію для здійснення зміни схеми неефективного лікування.

### ***10.2.1. Дослідження резистентності перед початком лікування***

Неефективне застосування антиретровірусної терапії може призводити не тільки до формування резистентних штамів у пацієнта, який безпосередньо отримує лікування, а й до передачі мутантних штамів вірусу. Передача стійких штамів ВІЛ залежить від поширеності резистентності ВІЛ у популяції та особливо серед осіб, які залучені до ризикованої поведінки.

Швидкість, з якою передані мутації зазнають зворотного розвитку до дикого типу вірусу, наразі чітко не визначено. Однак мутації, наявні на момент передачі ВІЛ, більш стабільні ніж ті, які були селектовані під впливом ліків, і нерідко можливо виявити мутації резистентності вірусів, передача яких відбулася кілька років тому. Водночас дані кількох досліджень вказують на субоптимальну вірусологічну відповідь в осіб з наявністю мутацій до початку лікування. Окрім того, аналіз економічної ефективності раннього визначення резистентності ВІЛ вказує, що початкове дослідження резистентності має обґрунтування.

Наразі таке дослідження в Україні є доступним в рамках популяційних досліджень. У той же час провідні спеціалісти світу та міжнародні європейські стандарти рекомендують проводити дослідження резистентності ВІЛ у пацієнтів з хронічною інфекцією на початку їх медичного спостереження (АІІ). Перевагу надають генотипуванню, через меншу вартість та тривалість дослідження (АІІ). Окрім того, рекомендують передбачати можливість повторного дослідження резистентності ВІЛ перед початком лікування через ризик отримання пацієнтом резистентного вірусу вже після початку медичного спостереження (СІІ).

#### **10.2.2. Дослідження резистентності у випадку вірусологічної невдачі**

Дослідження резистентності ВІЛ є ефективним інструментом для вибору лікарських препаратів при зміні схеми лікування на фоні вірусологічної невдачі. Однак найвищу інформативність таке дослідження матиме при ВН ВІЛ більше 1 000 копій/мл (АІІ). При ВН ВІЛ 500-1 000 копій/мл дослідження резистентності може бути невдалим, проте має обмірковуватися (ВІІ).

Дослідження резистентності допомагає при виборі тактики лікування для пацієнтів з субоптимальним зниженням ВН (АІІ). Вірусологічна невдача може бути обумовлена стійкістю лише до одного компонента схеми. У таких ситуаціях можливою є зміна лише одного компонента схеми, яка, проте, потребує клінічного обґрунтування.

Таблиця 11. Випадки, у яких не показане проведення дослідження резистентності

| <b>Клінічний випадок</b>   | <b>Обґрунтування</b>   |
|--|--|
| Після припинення прийому АРВ препаратів пройшло більше 4 тижнів (ВІІІ) | За відсутності селективного тиску лікарських засобів частота мутацій резистентності значно знижується. Наявні методи досліджень можуть не виявляти мутацій. Окрім того, негативний результат, за даними дослідження, не виключає |

|   |  |
|---|--|
|   | наявності мутацій резистентності низької частоти.  |
| ВН ВІЛ у плазмі крові менше 500 копій/мл (АІІ). | Проведення досліджень резистентності є ускладненим або неможливим внаслідок недостатнього рівня РНК ВІЛ. |

### **11. Припинення або переривання АРТ**

Переривання АРТ може призвести до підвищення ВН ВІЛ, імунної декомпенсації і клінічного прогресування ВІЛ-інфекції, тому на сьогодні цей захід не рекомендований. У той же час непланові переривання лікування можуть виникати внаслідок розвитку важких побічних ефектів, розвитку супутнього захворювання або проведення хірургічного втручання, що унеможлиблює пероральний прийом препаратів. Планові переривання лікування можуть бути запропоновані в окремих клінічних випадках, як, наприклад, тривала виражена токсичність. У пацієнтів з великим анамнезом лікування при розвитку неефективності чергової схеми та за відсутності терапевтичного вибору можна спробувати перервати лікування для відновлення популяції дикого типу вірусу, але необхідно пам'ятати, що переривання АРТ з метою повернення популяції вірусу до дикого типу є не лише неефективним, а й призводить до стрімкого підвищення ВН ВІЛ, зниження кількості CD4-лімфоцитів та клінічного прогресування захворювання. Повне припинення АРТ не є рекомендованим при веденні пацієнтів з анамнезом лікування. У той же час потенційні переваги та ризики переривання АРТ залежать від ряду факторів, до яких відносяться клінічний та імунологічний статус пацієнта на сьогодні та на початку АРТ, причина переривання, тривалість переривання, наявність мутацій резистентності, та повинні ретельно зважуватися у кожному клінічному випадку.

#### **11.1. Короткочасне переривання терапії (кілька діб - кілька тижнів)**

Необхідність короткочасного переривання терапії може бути зумовлена серйозними побічними реакціями препаратів або супутніми захворюваннями, в тому числі із неможливістю перорального прийому препаратів. Припинення прийому АРВ- препаратів через необхідність проведення тих чи інших медичних/хірургічних процедур терміном 1-2 доби звичайно здійснюється шляхом припинення прийому усіх компонентів схеми АРТ.

##### ***11.1.1. Непрогнозована необхідність короткочасного переривання***

Виникає внаслідок розвитку тяжкої, загрозливої для життя побічної реакції або ситуації, що унеможлиблює пероральний прийом препаратів. Рекомендується - одночасно припинити прийом усіх препаратів, незалежно від періоду напіввиведення.

### **11.1.2. Заплановане короткочасне переривання (більше 2-3 діб)**

- Якщо усі препарати схеми мають подібний період напіввиведення та не потребують прийому їжі для забезпечення всмоктування – прийом усіх препаратів припиняється одночасно та відновлюється, як тільки з'являється можливість перорального прийому.
- Якщо усі препарати схеми мають подібний період напіввиведення і потребують прийому їжі для забезпечення належного всмоктування, тоді як пацієнту протягом тривалого періоду часу протипоказаний будь-який пероральний прийом, - показане тимчасове припинення прийому усіх препаратів схеми. Схему АРТ необхідно поновити одразу після відновлення у пацієнта можливості приймати препарати перорально.
- Якщо схема АРТ включає препарати з різними періодами напіввиведення – одночасне припинення прийому усіх препаратів може спричинити функціональну монотерапію за рахунок препаратів з тривалішим періодом напіввиведення, що типово для ННІЗТ, та селекцію мутацій резистентності до них. У випадку прийому схеми, яка включає ННІЗТ, слід спочатку припинити прийом ННІЗТ, що має триваліший період напіввиведення, та протягом певного часу, оптимальна тривалість якого чітко не визначена (рекомендовано 7 діб), приймати 2НІЗТ –компоненти схеми. Альтернативною стратегією є заміна ННІЗТ та ІІ із збереженням у схемі двох попередніх НІЗТ, прийом цієї схеми АРТ протягом певного часу (рекомендовано 2-3 тижні), після чого можливе одночасне припинення прийому усіх трьох препаратів схеми.

### **11.2. Переривання терапії після завершення вагітності**

Якщо протягом вагітності жінка отримувала АРВ-препарати з метою попередження передачі ВІЛ від матері до дитини, розпочала АРТ під час вагітності при CD4-лімфоцитів > 350 клітин/мкл, після народження дитини, рішення про продовження АРТ має враховувати поточний показник кількості CD4-лімфоцитів та його динаміку, ВН ВІЛ, а також бажання пацієнтки продовжувати АРТ та узгоджуватися з показаннями до АРТ. За відсутності показань до продовження АРТ усі препарати схеми відмінюються одночасно після пологів, враховуючи те, що схемою вибору для профілактики перинатальної передачі ВІЛ є схема АРТ на основі посиленого ІІ.

### **11.3. Планові тривалі переривання терапії**

**У жодному з випадків планові переривання терапії не можуть бути рекомендовані поза межами окремих спеціальних клінічних досліджень (АІ).**

У випадку неможливості запобігти тривалому перериванню терапії, пацієнту необхідно наголосити на необхідності ретельного клінічного та лабораторного моніторингу. Також слід надати повну інформацію про можливі ризики переривання, зокрема реактивацію вірусу та підвищення ВН ВІЛ, розвиток гострого ретровірусного синдрому, підвищення ризику передачі ВІЛ, зниження кількості CD4-лімфоцитів, прогресування ВІЛ-інфекції, відновлення малих клінічних ознак (кандидоз слизових), необхідність проведення хіміопрофілактики ОІ та підвищений ризик смерті.

## **12. Особливості лікування в окремих ситуаціях**

### **12.1. Гостра (первинна) ВІЛ-інфекція**

У 40-90% пацієнтів, які інфікувалися недавно, розвивається гострий ретровірусний синдром, який проявляється лихоманкою, лімфаденопатією, фарингітом, шкірним висипом, міалгією, артралгією, лейкопенією, тромбоцитопенією, підвищенням рівня трансаміназ тощо. На жаль, через неспецифічність клінічної картини ці прояви недооцінюються та помилково діагностуються як мононуклеоз або інше респіраторне захворювання. Поряд з цим гостра ВІЛ-інфекція може перебігати асимптоматично.

У медичних працівників повинен бути високий рівень настороженості щодо гострої ВІЛ-інфекції у пацієнтів, які мають високий ризик інфікування ВІЛ протягом попередніх 2-8 тижнів та вказану симптоматику. Однак пацієнти досить часто намагаються не розповідати про ризиковану поведінку, тому наявність клінічних симптомів може спонукати лікаря до проведення обстеження на ВІЛ.

У випадку підозри на гостру ВІЛ-інфекцію визначення ВН ВІЛ повинно проводитися одночасно з дослідженням крові на антитіла до ВІЛ (ВІІ). Діагноз гострої ВІЛ-інфекції зазвичай встановлюється на підставі виявлення високого рівня ВН ВІЛ у плазмі крові (зазвичай  $> 100\,000$  копій/мл) при негативному або сумнівному результаті досліджень антитіл ВІЛ (ІФА та ІБ). При цьому низький рівень ВН ( $< 10\,000$  копій/мл) найчастіше є хибнопозитивним результатом, оскільки для гострої ВІЛ-інфекції характерні високі показники вірусного навантаження. У пацієнтів, яким діагноз гострої ВІЛ-інфекції встановлений за результатами вірусологічного дослідження, остаточний діагноз має бути встановлений за допомогою підтверджуючих тестів (ІФА та ІБ) через 3-6 місяців.

Спостереження щодо призначення лікування пацієнтам під час гострої ВІЛ-інфекції на сьогодні обмежені клінічними дослідженнями. Теоретично призначення лікування у гострій стадії має як переваги, так і ризики.

Перевагами лікування гострої ВІЛ-інфекції визначають: зниження важкості її клінічних проявів; пригнічення реплікації вірусу, від якої залежить швидкість прогресування захворювання; зниження ризику розвитку мутацій



резистентності, збереження функціональності імунної системи; зниження ризику передачі вірусу іншим особам. Окрім того, нечисленні дослідження вказують, що раннє призначення лікування запобігає втраті лімфоїдної тканини ШКТ, яке відбувається у перші місяці після інфікування.

Потенційні ризики лікування під час гострої інфекції подібні до тих, які характерні для пацієнтів з хронічною ВІЛ-інфекцією, і включають токсичність АРВ-препаратів, формування мутацій резистентності, необхідність забезпечення високого рівня прихильності, зниження якості життя, ризик формування мутацій резистентності.

На сьогодні призначення лікування гострої ВІЛ-інфекції носить швидше рекомендаційний характер, аніж обов'язковий до виконання, і потребує додаткових досліджень як за охопленням пацієнтів, так і за тривалістю спостережень. У той же час більшість експертів схильна до призначення АРТ під час гострої ВІЛ-інфекції за наявності у пацієнта СНІД-визначального захворювання, важкого перебігу гострої інфекції, виражених симптомів з боку ЦНС, імунодефіциту (кількість CD4 <350 клітин/мкл протягом 3 місяців). Прийнятною може бути і тактика утримання від призначення АРТ в гострий період ВІЛ-інфекції, здійснення спостереження за пацієнтом протягом 6 місяців із забезпеченням належного моніторингу кількості CD4-лімфоцитів і ВН ВІЛ та подальшим вирішенням питання про призначення АРТ відповідно до критеріїв початку лікування хронічної ВІЛ-інфекції.

Тривалість лікування у випадку його призначення при гострій ВІЛ-інфекції є остаточно не визначеною, ймовірно, АРТ має бути позитивною. У випадку припинення АРТ необхідно забезпечити ретельний моніторинг стану пацієнта.

## **12.2. Лікування ВІЛ-інфікованих підлітків**

ВІЛ-інфіковані підлітки представляють гетерогенну групу, яка відрізняється за соціальними та економічними особливостями, шляхом інфікування, досвідом сексуальних стосунків, відношенням до вживання психоактивних речовин, клінічним та імунологічним статусом, рівнем розвитку та готовністю сприйняти як діагноз, так і необхідність лікування.

Більшість ВІЛ-інфікованих підлітків в Україні інфікувалися перинатальним шляхом та мають досвід життя з ВІЛ-статусом. Зазвичай вони протягом тривалого часу отримують АРТ і мають доволі високий ризик розвитку невдачі лікування або формування резистентності. У випадку розвитку невдачі лікування у цієї категорії підлітків використовуються ті ж підходи, що й у дорослих.

Інша категорія підлітків, які могли інфікуватися нещодавно у результаті ризикованої поведінки (початок статевого життя, статеві самоідентифікація, неупорядковані статеві стосунки, залучення до комерційного сексу, вживання ПАР тощо). Зазначена категорія підлітків потребує розробки специфічних

заходів для їх залучення до консультування і тестування на ВІЛ та медичної допомоги в цілому.

У разі необхідності призначення АРТ, основна проблема виникає з дозуванням АРВ-препаратів. Основною рекомендацією щодо підходів у визначенні дози лікарського засобу має бути не вік пацієнта, а ступінь розвитку первинних та вторинних статевих ознак за шкалою Таннера. Детально стадії шкали Таннера наведено у додатку 9. Рекомендується розраховувати дозу за педіатричними рекомендаціями для дівчаток на I-II та хлопчиків на I-III стадіях шкали Таннера. Для дівчаток на стадіях IV-V та хлопчиків на стадії V вказаної шкали рекомендується призначати препарати у тій же дозі, як для дорослих. Для перехідних стадій (III стадія у дівчаток та IV стадія для хлопчиків) можуть використовуватися обидва підходи, проте необхідно забезпечити ретельний клінічний та лабораторний моніторинг лікування для уникнення як неефективності лікування внаслідок недостатньої дози, так і надмірної токсичності препаратів.

### ***12.2.1. Проблеми прихильності у підлітковому віці***

Для ВІЛ-інфікованих підлітків, які отримують АРТ, характерні специфічні проблеми з формування та утримання прихильності до лікування. Підлітки потребують застосування особливих підходів та методів вирішення цих проблем. Багато підлітків стикаються з серйозними проблемами у дотриманні режиму лікування через низку причин:

- заперечення та страх перед своїм ВІЛ-статусом;
- недостатній обсяг інформації або неправильна інтерпретація;
- недовіра дорослим, у тому числі медичним працівникам;
- зневіра в ефективності лікування;
- неструктурований та хаотичний спосіб життя;
- недостатня підтримка сім'ї та оточення;
- відсутність доступу до медичної допомоги без супроводу дорослих.

Тому підхід до лікування підлітків повинен демонструвати збалансованість найефективнішої комбінації АРТ з одного боку та наявність системи забезпечення прихильності - з іншого. Наприклад, для підтримки прихильності у підлітків варто використовувати різноманітні гаджети (нагадувальник, коробочки для медикаментів). Бажано, щоб ці допоміжні засоби були стильними та не привертати специфічної уваги до їх власників. Іншою проблемою може стати забезпечення прихильності до лікування у підлітків в безсимптомній стадії ВІЛ-інфекції, коли АРТ призначається за імунологічними показаннями, особливо якщо лікарські засоби викликають побічні ефекти. На прихильність може негативно вплинути небажання підлітка відрізнитися від своїх однолітків. Усі зазначені проблеми повинні вирішуватися медичними працівниками, дитячими психологами, соціальними працівниками

спільно із самими підлітками. Для частини підлітків єдиним ефективним методом дотримання режиму лікування може бути терапія під безпосереднім наглядом.

Окремою темою для обговорення з ВІЛ-позитивними підлітками мають бути застосування засобів контрацепції та питання планування сім'ї, методи профілактики ІПСШ, які детально розглядаються у спеціальних посібниках.

### **12.3. Лікування ВІЛ-інфікованих жінок**

Для ВІЛ-позитивних жінок характерні ті ж гінекологічні проблеми, що і для жінок загального населення, проте певні захворювання репродуктивної системи можуть виникати частіше або перебігати важче через пригнічення імунної системи, зумовлене ВІЛ.

У рамках первинного консультування має бути проведено збір комплексного гінекологічного анамнезу, що включає менструальний анамнез, сексуальні практики, використання контрацептивів у минулому та на момент огляду, перенесені ІПСШ та інші інфекції генітальної сфери, патологічні результати попередніх тестів за Папаніколау, а також результати подальшого обстеження та лікування (якщо проводилися), анамнез гінекологічних захворювань (наприклад, фіброаденоми, ендометріоз або безпліддя) або хірургічних втручань; наявні гінекологічні симптоми (наприклад, патологічні виділення з піхви, міжменструальні кровотечі, аменорея, біль у ділянці малого таза тощо). Збір репродуктивного анамнезу повинен включати питання щодо кількості вагітностей та їх результатів (мимовільне переривання, штучний аборт, позаматкова вагітність, мертвонародження або передчасні пологи, фізіологічні пологи тощо), інформацію щодо будь-яких серйозних акушерських ускладнень, кількість живих дітей, загальний стан їхнього здоров'я та ВІЛ-статус.

Усіх ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку слід опитувати відносно їхніх планів та бажання щодо народження дитини вже на початку спостереження, а також систематично у подальшому (А-III).

Завданнями такого консультування є забезпечення прийняття жінкою усвідомленого інформованого рішення щодо використання контрацепції або надання необхідної інформації у тому випадку, коли вагітність є бажаною. Пацієнтки повинні розуміти необхідність повідомляти лікаря про зміни власних планів відносно вагітності та вчасно ставити відповідні запитання.

Бажання жінки завагітніти; непевність планів щодо народження дітей, проте невикористання достатньо надійних засобів контрацепції мають враховуватися при виборі подальшої терапевтичної тактики, зокрема – схеми АРТ. У жінок з ймовірністю або планами вагітності слід уникати будь-яких потенційно токсичних або тератогенних лікарських засобів. Перший триместр вагітності є найнебезпечнішим, з точки зору негативного впливу на розвиток плоду. При використанні жінкою у першому триместрі вагітності EFV є

найвищий ризик тератогенного впливу на розвиток плоду з виникненням серйозного ушкодження центральної нервової системи. Потенційно тератогенними є й інші засоби, які можуть використовуватися під час лікування ВІЛ-інфікованих жінок, наприклад: рибавірин, препарати літію, статини, варфарин тощо.

Жінки, які не планують вагітність, повинні використовувати надійну контрацепцію. Слід рекомендувати використовувати презервативи під час кожного статевого акту, що одночасно забезпечує запобігання вагітності, захист від ППСШ та можливе суперінфікування ВІЛ. Водночас презервативи за своїми контрацептивними якостями не повинні бути єдиним засобом попередження небажаної вагітності. Слід зазначити, що деякі антиретровірусні препарати (ННІЗТ: NVP та EFV і всі посилені ПП) можуть знижувати концентрацію оральних контрацептивів, тому необхідним є застосування додаткової або альтернативної контрацепції для запобігання небажаній вагітності. Протипоказання до застосування пероральних гормональних контрацептивів, зокрема цукровий діабет, хронічні захворювання печінки, дисліпідемія, можуть бути поширенішими серед ВІЛ-інфікованих жінок. Застосування внутрішньоматкових контрацептивів не є бажаним у жінок з високим ризиком інфікування ППСШ, проте може розглядатися для ВІЛ-інфікованих жінок з низьким ризиком ко-інфікування. Застосування сперміцидів, як продемонстровано дослідженнями, асоціюється з підвищеним ризиком сероконверсії ВІЛ та не рекомендоване для попередження передачі ВІЛ іншим особам або інфікування ВІЛ.

У випадку призначення АРТ необхідно пам'ятати про можливі побічні ефекти окремих препаратів:

- **гепатотоксичність, асоційована з невірапіном.** Прийом невірапіну асоціюється з підвищеним ризиком розвитку фульмінатного гепатиту. Це ускладнення, як правило, виникає на початку терапії та залежить від кількості CD4-лімфоцитів. Дані метааналізу свідчать, що ознаки ураження печінки (гепатотоксичність) на фоні прийому невірапіну реєструються у 9 разів частіше серед жінок з CD4-лімфоцитів > 250 кл/мкл, ніж при нижчих показниках CD4-лімфоцитів. Таким чином, невірапін не рекомендується призначати наївним пацієнткам з CD4-лімфоцитів більше 250 кл/мкл (AI);
- **лактацидоз.** Жінки, які отримують АРТ, мають вищий, ніж чоловіки, ризик розвитку лактацидозу, який виникає внаслідок тривалого прийому НІЗТ, насамперед ставудину та/або диданозину. Хоча летальні випадки від лактацидозу реєструвалися під час вагітності, немає встановленого зв'язку між вагітністю та підвищеною летальністю від лактацидозу. Проте варто зазначити, що вагітність може симулювати ознаки лактацидозу, окрім того, вагітність може спричиняти порушення функції печінки (гостра жирова дистрофія

вагітних, HELLP синдром, який проявляється ознаками гемолізу, підвищенням печінкових трансаміназ, зменшенням кількості тромбоцитів. Ранні ознаки лактацидозу можуть бути не помічені. Тому жінки, які отримують АРТ, повинні бути поінформовані про ознаки та симптоми лактацидозу, а рівень печінкових трансаміназ та електролітів у жінок повинен контролюватися частіше та систематично;

- **метаболічні порушення.** ВІЛ-позитивні жінки мають вищий ризик накопичення вісцерального жиру, проте менший ризик підвищення тригліцеридів. Жінки мають підвищений ризик розвитку остеопорозу/остеопенії, особливо після менопаузи. ВІЛ-інфекція може поглиблювати ці порушення. Проте немає рекомендацій щодо зміни/відміни терапії внаслідок таких порушень.

### **12.3.1. Особливості медичного спостереження ВІЛ-інфікованих жінок під час вагітності**

Моніторинг ВІЛ-інфікованих вагітних жінок має здійснюватися на щомісячній основі і тим частіше, чим більшим є термін вагітності. Ведення ВІЛ-інфікованих вагітних жінок та заходи з попередження передачі ВІЛ від матері до дитини здійснюються відповідно до *Клінічного протоколу з акушерської допомоги «Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини», затвердженого наказом МОЗ України від 14.11.2007 № 716.*

Таблиця 12. Особливості медичного спостереження ВІЛ-позитивних вагітних

| <b>Характеристики</b>   | <b>Особливості (відмінності)</b>  |
|---|---|
| Мета лікування у вагітних жінок   | Повна супресія ВІЛ до третього триместру вагітності та, особливо, на момент пологів               |
| Критерії для початку АРТ вагітної за станом власного здоров'я жінки   | Аналогічно, як у не вагітної жінки  |
| Сценарії призначення АРТ  |   |
| Вагітність настає на фоні проведення АРТ  | Продовжувати АРТ, проте забезпечити заміну потенційно тератогенних препаратів                     |
| Вагітність настає у жінки, яка не отримувала АРТ, але має показання до її призначення за станом власного здоров'я | Розпочати АРТ на початку 2-го триместру вагітності  |
| Вагітність настає у жінки, яка не отримувала АРТ та не має показань до її призначення за станом власного          | Розпочати АРТ на початку 24 тижня вагітності (не пізніше, ніж за 12 тижнів до пологів). У випадку |

| <b>Характеристики</b>  | <b>Особливості (відмінності)</b>   |
|--|--|
| здоров'я   | високого ВН ВІЛ та ризику передчасних пологів розпочати АРТ раніше   |
| Медичне спостереження вагітності розпочинається після 28 тижня | Негайно розпочати АРТ  |
| Схема АРТ під час вагітності                                   | Аналогічно як у не вагітних, за таких коректив: <ul style="list-style-type: none"> <li>• протипоказане застосування EFV;</li> <li>• не розпочинати прийом ABC, NVP, TDF, проте прийом цих препаратів може бути продовжений, якщо їх застосування розпочато до настання вагітності;</li> <li>• серед ІІ перевагу слід надавати LPV/rtv;</li> <li>• AZT є препаратом вибору серед НІЗТ для попередження передачі ВІЛ від матері до дитини і, за можливості, має входити до складу схеми АРТ</li> </ul> |
| Препарати, протипоказані під час вагітності                    | EFV, ddI+d4T   |
| В/в зидовудин під час пологів                                  | Переваги застосування не є остаточно визначеними у випадку ВН ВІЛ < 50 копій/мл  |
| Однодозовий прийом невірапіну під час пологів                  | Не рекомендується  |
| Кесарів розтин   | Показаний елективний плановий кесарів розтин на 38-39 тижні, за винятком випадків, коли ВН ВІЛ < 50 копій/мл на 34-36 тижнях вагітності.   |
| Дослідження резистентності                                     | Аналогічно як у не вагітних  |

Жінкам репродуктивного віку, які планують завагітніти, та вагітним протипоказано призначати схему, яка містить EFV, оскільки існує небезпека його тератогенної дії на плід.

#### 12.4. Лікування споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН)

Для отримання докладнішої інформації зверніться, будь ласка, до *Стандарту лікування ВІЛ-позитивних споживачів ін'єкційних наркотиків, затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.2008 № 476.*

*Жоден хворий не повинен автоматично викреслюватися з кандидатів на АРТ тільки тому, що деякі особливості поведінки або інші характеристики можуть видатися підозрою для поганого прогнозу в плані прихильності до лікування.*

Залучення пацієнта СІН до програм комплексного лікування повинно починатись на базі програм та служб підтримки, які є доступними для СІН. Вони включають:

- програми зменшення шкоди (далі - ПЗШ);
- програми допомоги з використанням аутріч стратегій, за принципом „рівний-рівному”;
- програми замісної підтримуючої терапії;
- реабілітаційні програми для СІН;
- групи підтримки;
- соціальні служби.

У випадку забезпечення лікування ВІЛ-інфікованих СІН слід пам'ятати про такі особливості:

- СІН можуть продовжувати вживати нелегальні наркотики після призначення АРТ та разом з прийомом препаратів ЗПТ;
- СІН часто мають супутні захворювання, передусім психічні розлади, зокрема депресію та алкогольну залежність;
- взаємодія ліків набагато складніша, зокрема, АРВ-препарати можуть взаємодіяти між собою, з препаратами замісної терапії та нелегальними наркотиками;
- у зв'язку з низкою соціальних проблем (відсутність житла, роботи тощо) контакт з СІН зазвичай утруднений;
- часто зустрічається ко-інфекція з вірусними гепатитами С та В і туберкульозом;
- проведення АРТ разом з антимікобактеріальною терапією потребує ретельного спостереження за пацієнтами через взаємодію рифампіцину та деяких АРВ-препаратів, необхідність прийому великої кількості таблеток, наявність токсичної дії препаратів, ризик розвитку СВІС;

- у СІН можливо, але значно важче досягти високого рівня прихильності, особливо при необхідності призначення одночасного лікування особам, хворим на туберкульоз або гепатит.

Наведені вище фактори варто враховувати під час вибору схеми лікування. Окрім того, під час вибору схем АРТ для СІН необхідно брати до уваги, що:

- невірапін здатний активізувати перебіг хронічного гепатиту частіше, ніж інші АРВ-препарати;
- ушкодження печінки може бути пов'язане як з гепатотоксичністю лікарських та/або наркотичних препаратів, так і з синдромом відновлення імунної системи у СІН, особливо з ко-інфекцією вірусних гепатитів;
- диданозин підвищує ризик панкреатиту у пацієнтів, які зловживають алкоголем;
- ставудин підвищує ризик полінейропатії у пацієнтів, які зловживають алкоголем;
- непереносимість нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), наявність активних захворювань печінки (гепатитів С та В) або психічних розладів є показаннями для призначення підсиленних ритонавіром ІІ або абакавіру у складі схем з трьох НІЗТ у першій лінії терапії.

Метадон метаболізується в печінці за допомогою ферментів цитохрому Р450 (особливо СУР3А4). Таким чином, виникає можливість знизити рівень метадону при одночасному використанні препаратів, які стимулюють цитохромні ферменти (ЕFV, рифампіцин), що потребуватиме збільшення дози метадону. Навпаки, у випадку використання метадону та препаратів, що пригнічують цитохромні ферменти (флуконазол), концентрація метадону може підвищуватися, що потребуватиме зниження дози останнього.

Взаємодія АРВ-препаратів з бупренорфіном менш вивчена, ніж взаємодія з метадоном. Похідні морфіну та антагоністи опіоїдних рецепторів, такі як налтрексон, не призначають разом з бупренорфіном через частковий антагоністичний ефект. У деяких випадках на фоні прийому бупренорфіну зареєстровано підвищення активності печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). На сьогодні дані про взаємодію бупренорфіну з АРВ-препаратами обмежені. Стосовно ЕFV та AZT є дані, що:

- у випадку спільного призначення ЕFV та бупренорфіну рівень останнього знижується, проте симптомів абстиненції не спостерігається;
- поєднання AZT з бупренорфіном не викликає абстиненції, рівень зидовудину не знижується на відміну від його використання з метадоном.



Склалося хибне уявлення, що СІН не можуть бути кандидатами для АРТ. Цю категорію пацієнтів помилково виключають з програм лікування, у той час як доведено, що :

- відсоток пацієнтів, які не дотримуються режиму лікування, однаковий серед СІН, які отримують ЗПТ, та інших груп пацієнтів;
- частота розвитку резистентності до АРВ-препаратів у СІН не вище, ніж у інших пацієнтів.
- СІН, які отримують кваліфіковану допомогу та адекватну підтримку досвідченого персоналу, здатні дотримуватися режиму АРТ та досягти таких самих успішних клінічних результатів, що й ВІЛ-інфіковані пацієнти, які не вживають наркотиків. Зокрема, показано, що участь у програмах ЗПТ із застосуванням метадону сприяє високій прихильності пацієнтів до АРТ.

#### 12.5. Лікування пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ

Для отримання докладнішої інформації зверніться, будь ласка, до *Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію, затвердженого наказом МОЗ України від 28.05.2008 № 276.*

Лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які страждають на туберкульоз, є надзвичайно складною проблемою. У випадках, коли ВІЛ-інфекція та активна форма туберкульозу діагностуються одночасно, розпочинати АРТ краще за все після завершення курсу протитуберкульозного лікування, щоб запобігти посиленню токсичної дії препаратів на печінку та негативним ефектам взаємодії антиретровірусних і антимікобактеріальних препаратів, особливо при застосуванні рифампіцину. Лікування туберкульозу проводять під безпосереднім наглядом медичного персоналу.

Таблиця 13. Алгоритм призначення АРТ у пацієнтів з ко-інфекцією ТБ/ВІЛ

| <b>Кількість CD4-лімфоцитів</b> | <b>Рекомендації до початку АРТ</b>   |
|---------------------------------|--|
| <100 клітин/мкл                 | Одразу, за наявності практичної можливості, але не раніше, ніж через 2 тижні від початку антимікобактеріального лікування  |
| 100-350 клітин/мкл              | Одразу, за наявності практичної можливості, після досягнення хорошої переносимості антимікобактеріальних препаратів. Однак можна зачекати до завершення інтенсивної фази протитуберкульозного лікування. |

|                 |  |
|-----------------|--|
| >350 клітин/мкл | Одразу, за наявності практичної можливості, після досягнення хорошої переносимості антимікобактеріальних препаратів. Однак можна зачекати до завершення інтенсивної фази протитуберкульозного лікування. |
|-----------------|--|

Критично важливим є проведення ефективного антимікобактеріального лікування туберкульозу при застосуванні АМБТ разом з АРТ. Проведення АРТ разом з АМБТ потребує ретельного спостереження за пацієнтами через:

- взаємодію рифампіцину та деяких антиретровірусних препаратів;
- необхідність прийому великої кількості таблеток;
- важливість досягнення високої прихильності до лікування;
- наявність токсичної дії препаратів;
- ризик розвитку синдрому відновлення імунної системи.

Рекомендації щодо вибору схеми лікування:

- Перевагу слід надавати схемам АРТ, які ґрунтуються на ННІЗТ (а саме: EFV) або призначити схему, яка включає 3 НІЗТ, пам'ятаючи про її нижчу вірусологічну ефективність.
- ННІЗТ: при масі тіла хворого більше 60 кг слід збільшити дозу EFV до 800 мг на добу. При масі тіла хворого менше 60 кг слід призначити EFV у стандартній дозі 600 мг на добу. Оскільки доказові дані щодо необхідності адаптації дози EFV на сьогодні є відносно обмеженими, рекомендованим є проведення терапевтичного лікарського моніторингу АРВ-препаратів через 2 тижні від початку лікування;
- НІЗТ: взаємодія рифампіцину або рифабутину з НІЗТ відсутня. Рифампіцин не впливає на рівень НІЗТ, які не метаболізуються системою цитохромів печінки, тому корекція їх дози не потрібна;
- ІІІ: поєднання ІІІ з рифампіцином не рекомендоване через несумісність. Рифабутин меншою мірою взаємодіє з ІІІ, тому його можна призначити замість рифампіцину в випадках одночасного проведення АРТ з застосуванням ІІІ. Рифабутин застосовують у дозі 150 мг 3 рази на тиждень при поєднанні з посиленими ІІІ лопінавір/ритонавір; дарунавір/ритонавір; атазанавір/ритонавір у стандартних дозах. При цьому слід проводити моніторинг показників функції печінки та, за можливості, терапевтичного лікарського моніторингу для ІІІ.
- Ралтегравір: з рифампіцином: слід застосовувати з обережністю (лише у випадку відсутності інших альтернатив). У разі одночасного призначення доза ралтегравіру має бути подвоєною та становити 800

мг 2 рази на добу; дані про взаємодію ралтегравіру з рифабутиним відсутні.

- Маравірок: з рифампіцином: слід застосовувати з обережністю з подвоєнням дози маравіроку (далі – MVC) (до 600 мг 2 рази на добу); з рифабутиним: застосовується у стандартній дозі.

Таблиця 14. Рекомендовані схеми АРТ першого ряду для наївних пацієнтів, які отримують антимікобактеріальну терапію.

|                         |  |
|-------------------------|--|
| Рекомендована схема АРТ | TDF/FTC/EFV (при масі тіла хворого більше 60 кг слід збільшити дозу EFV до 800 мг на добу. При масі тіла хворого менше 60 кг слід призначати EFV у стандартній дозі 600 мг на добу)  |
| Альтернативні схеми АРТ | TDF/FTC + LPV/r за умови використання рифабутину замість рифампіцину   |
|                         | За умови ВН ВІЛ <100,000 копій/мл в якості короткочасної альтернативи до завершення курсу протитуберкульозної хіміотерапії:<br>- AZT/3TC/ABC (2 рази на добу) ± TDF.<br>Застосовувати з обережністю: Ралтегравір 800 мг 2 рази на добу + TDF/FTC при одночасному застосуванні з рифампіцином.<br>Застосовувати з обережністю: TDF/FTC + LPV/rtv за умови використання рифабутину замість рифампіцину. Краще уникати у разі можливості одночасного застосування схем АРТ, які містять ІІ та АМБТ. |

Рифампіцин активує ферментну систему цитохромів Р-450 печінки, які метаболізують ННІЗТ та ІІ. Це призводить до зниження рівня концентрації ННІЗТ та ІІ в крові, неповного пригнічення реплікації вірусу та ризику формування медикаментозної резистентності. Рифампіцин до 75% знижує рівень ІІ, тому при лікуванні рифампіцином необхідно корегувати дози цих препаратів (збільшення дози ІІ за рахунок збільшення дози бестеру на 300 мг двічі на добу).

Незважаючи на складну взаємодію рифампіцину та АРВ-препаратів внаслідок метаболізму через ферментну систему цитохромів печінки та ускладнення при одночасному застосуванні з АРВ-препаратами, рифампіцин залишається препаратом вибору для лікування хворих на туберкульоз. Це пов'язано з тим, що через 6 міс. лікування хворих на туберкульоз схемами

АМБТ, які містять рифампіцин, частота виникнення рецидивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є такою ж низькою, як і у пацієнтів без ВІЛ-інфекції.

#### **12.6. Лікування пацієнтів з хронічними гепатитами В і С**

Детальні рекомендації щодо діагностики і лікування хронічного гепатиту С у інфікованих ВІЛ викладено у *Клінічному протоколі діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих хворих на ВІЛ-інфекцію, затвердженого наказом МОЗ України від 30.12.2008 № 826*.

Наявність ко-інфекції ВІЛ у хворих на хронічні гепатити В і С підвищує швидкість прогресування ураження печінки у 4-5 разів порівняно з пацієнтами з моноінфекцією ВГВ або ВГС та підвищує показники смертності пацієнтів з ВІЛ/СНІД внаслідок розвитку термінальних стадій захворювання печінки у 10 разів. Доведено, що АРТ значно уповільнює прогресування захворювання печінки та формування цирозу та, відповідно, зменшує смертність пацієнтів з ко-інфекцією. З іншого боку, наявність супутнього ураження печінки вірусної етіології у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ускладнює проведення АРТ та обмежує вибір препаратів через підвищений ризик розвитку реакцій гепатотоксичності. Очевидно, що ведення пацієнтів з ко-інфекцією ВГВ і ВГС/ВІЛ має певні особливості як з точки зору проведення АРТ, так і з точки зору проведення специфічного лікування гепатитів В і С.

Слід уникати призначення невірапіну і ритонавіру у терапевтичній дозі (>1000 мг/добу) у всіх пацієнтів з активним захворюванням печінки, в тому числі хронічними гепатитами В та С.

##### **12.6.1. Лікування пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/гепатит В**

Усім ВІЛ-інфікованим пацієнтам з активним гепатитом В (ПЛР ДНК ВГВ > 20 000 МО/мл при позитивному результаті визначення HBeAg або ПЛР ДНК ВГВ > 2 000 МО/мл при негативному результаті визначення HBeAg, або з цирозом печінки при позитивному результаті ПЛР ДНК ВГВ (> 200 МО/мл), або за наявності ознак гістологічної та/або біохімічної активності захворювання за відсутності інших причин) слід розпочинати АРТ із застосуванням препаратів з подвійною активністю проти ВГВ і ВІЛ, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів.

Усім пацієнтам, які одночасно потребують і АРТ, і лікування гепатиту В, слід призначати тенофовіру дизопроксил та ламівудин або емтрицитабін у складі стандартної схеми АРТ. Ламівудин та емтрицитабін не слід застосовувати в якості монотерапії або комбінувати один з одним. При зміні схеми АРТ внаслідок розвитку резистентності ВІЛ слід продовжити прийом тенофовіру дизопроксилу з ламівудином або емтрицитабіном, розпочавши нову схему АРТ з інших активних препаратів, відповідно з цим Протоколом.

Пацієнтам за наявності показань до лікування гепатиту В і кількістю CD4-лімфоцитів 350-500 клітин слід призначати АРТ із включенням до схеми препаратів з подвійною активністю проти ВГВ та ВІЛ.

У деяких випадках з метою лікування ВГВ-інфекції застосовується специфічна терапія із використанням телбівудину або адефовіру одночасно з належною схемою АРТ, що включає препарати з подвійною активністю проти ВГВ та ВІЛ або без неї. Ентекавір слід використовувати лише у поєднанні з АРТ, оскільки монотерапія швидко зумовлює розвиток мутації M184V, що також зумовлює резистентність до ламівудину та емтрицитабіну.

#### *Препарати для лікування ко-інфекції ВГВ/ВІЛ*

На сьогодні доступними є антиретровірусні препарати, що мають подвійну активність проти ВГВ та ВІЛ, а саме: тенофовіру дизопроксил, емтрицитабін та ламівудин. Всі вони мають здатність пригнічувати реплікацію ВГВ, нормалізувати активність печінкових амінотрансфераз та зумовлювати сероконверсію за HBeAg, що, проте, спостерігається рідше, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів. При застосуванні ламівудину або емтрицитабіну в якості монотерапії дуже швидко відбувається розвиток резистентності ВГВ. Резистентність ВГВ до тенофовіру дизопроксилу спостерігається відносно рідко. Комбінація ламівудину або емтрицитабіну з тенофовіру дизопроксидом також знижує ймовірність розвитку резистентності до них вказаних лікарських засобів.

Таким чином, усі пацієнти з ко-інфекцією ВГВ/ВІЛ у складі схем АРТ мають отримувати тенофовіру дизопроксил у поєднанні з емтрицитабіном або ламівудиним в якості НІЗТ компонентів схеми. Навіть у випадку розвитку резистентності ВІЛ до цих препаратів, невдачі лікування ВІЛ-інфекції зі зміною схеми лікування, з метою подальшого лікування ВГВ-інфекції слід зберегти прийом тенофовіру дизопроксилу та емтрицитабіну або ламівудину, розпочавши нову схему АРТ з інших активних препаратів, відповідно до цього Протоколу.

#### ***12.6.2. Лікування пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/гепатит С***

За результатами досліджень доведено, що низький показник кількості CD4-лімфоцитів та високе ВН ВІЛ прискорюють прогресування захворювань печінки. Прогресування фіброзу печінки посилюється при кількості CD4-лімфоцитів < 500 клітин/мкл. Також є докази, що АРТ уповільнює прогресування захворювань печінки та знижує пов'язану з ними смертність на 50%.

Усім пацієнтам з ко-інфекцією ВГВ/ВІЛ АРТ має призначатися при кількості CD4-лімфоцитів < 350 клітин/мкл, незалежно від наявності симптомів. Слід обмірковувати початок лікування при кількості CD4-лімфоцитів 350-500 клітин/мкл.

При хронічному гепатиті С, за наявності відповідних показань, слід проводити комбіновану протівірусну терапію ВГС-інфекції із застосуванням препаратів пегільованого інтерферону у поєднанні з рибавірином. Ефективність протівірусної терапії ХГС у інфікованих ВІЛ оцінюється у 14-73%, залежно від генотипу та ВН ВГС. Ймовірність досягнення успіху лікування ХГС є вищою при вищому показнику кількості CD4-лімфоцитів. Успіху лікування гострого гепатиту С із застосуванням пегільованого інтерферону та рибавірину вдається досягти у 70% пацієнтів. Таким чином, у пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ і кількістю CD4-лімфоцитів >350 клітин/мкл слід обміркувати можливість проведення специфічної комбінованої протівірусної терапії гепатиту С. Оптимальним є початок АРТ після завершення курсу лікування ВГС-інфекції.

#### *Призначення АРВ-препаратів при ко-інфекції ВГС/ВІЛ*

Внаслідок взаємодії з рибавірином, при одночасному проведенні лікування ВГС-інфекції із використанням специфічної комбінованої терапії слід утримуватися від призначення AZT (розвиток анемії), ddI та d4T (лактацидоз). Є дані щодо антагонізму рибавірину та АВС із зниженням ефективності АРТ.

Через ризик сумації нейротоксичних ефектів препарати пегільованого інтерферону не слід застосовувати одночасно з EFV.

### **13. Обмеження у досягненні ефективного та безпечного лікування**

#### **13.1. Взаємодії лікарських препаратів**

При призначенні та проведенні АРТ необхідно враховувати потенційні взаємодії лікарських препаратів між собою та з прийомом їжі. Пацієнт повинен радитися з лікарем, який проводить АРТ, щодо будь-якого лікарського засобу, рекомендованого йому іншими лікарями, на предмет сумісності з АРВ-препаратами.

Медичні працівники мають бути обізнані з тим, які препарати протипоказані та поєднання яких підвищує ймовірність побічних реакцій, яким чином проявляється взаємодія тих чи інших лікарських засобів. Побічні реакції таких комбінацій потребують ретельного контролю. Особливості застосування ННІЗТ та їх взаємодія з іншими препаратами наведено у Додатку 10 до Протоколу.

З особливостями застосування ІІ та їх взаємодією з іншими препаратами можна ознайомитися у Додатку 11 до Протоколу.

У Додатку 12 представлено особливості застосування НІЗТ та їх взаємодія з іншими препаратами.

Додаток 13 містить особливості застосування антагоністів CCR5 та інгібіторів інтегрази і їх взаємодія з іншими препаратами.

Додаток 14 містить особливості дозування АРВ-препаратів при нирковій та печінковій недостатності.

### ***13.1.1. Терапевтичний лікарський моніторинг антиретровірусних препаратів***

Проведення цього дослідження може надати надзвичайно цінну інформацію для оптимізації схеми АРТ. Водночас його загальна цінність та користь проведення цього дослідження не була вивчена повною мірою для пацієнтів, які отримують АРТ.

Терапевтичний моніторинг може застосовуватися в певних клінічних ситуаціях, зокрема, при веденні пацієнтів з особливих груп (наприклад, дітей, вагітних жінок, пацієнтів з високим ступенем ожиріння) або у складних клінічних ситуаціях (наприклад, ураження печінки, невдача лікування, передбачувані та непередбачувані лікарські взаємодії, синдром мальабсорбції, підозра щодо низької прихильності пацієнта до АРТ).

### **13.2. Токсичність та побічні реакції АРТ**

Важливим компонентом нагляду за хворим, який отримує АРТ, є консультування з приводу можливих побічних реакцій АРВ-препаратів та їх комбінацій, побічних реакцій лікарських засобів для профілактики та лікування ОІ, супутніх захворювань, виявлення та корекція побічних реакцій, що виникають у процесі лікування, інформування до системи фармаконагляду про будь-які побічні реакції лікарських засобів, що виникли у пацієнта під час лікування, включаючи наслідки взаємодії лікарських засобів.

Необхідно розрізняти несприятливі ефекти (побічні дії) лікарських засобів та побічні реакції. Під несприятливими ефектами (побічними діями) лікарського засобу розуміють будь-які негативні зміни у стані пацієнта на підставі скарг, результатів фізикального, лабораторного, інструментального обстеження під час прийому лікарського(-их) засобу(-ів), незалежно від того, чи є підозра на причинний зв'язок з призначеною терапією чи ні. Причинний зв'язок між прийомом лікарського засобу та будь-якими непередбачуваними побічними ефектами може бути виявлений у майбутньому.

Побічна реакція лікарського засобу – будь-яка передбачувана або непередбачувана небажана та шкідлива для організму людини реакція на підставі скарг, результатів фізикального, лабораторного, інструментального обстеження, яка виникла при застосуванні препарату у звичайних дозах з метою профілактики, лікування, діагностики захворювання.

Передбачувана побічна реакція – побічна реакція, характер або тяжкість якої узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб, наприклад, з інструкцією для медичного застосування.

Побічні реакції лікарських засобів можуть бути серйозні та несерйозні.

Серйозні побічні реакції – реакції, які сталися при застосуванні лікарського засобу, що:

- становлять загрозу для життя пацієнта;

- призвели до втрати працездатності;
- потребують госпіталізації чи продовження її термінів;
- призводять до смерті;
- викликають розвиток новоутворень;
- викликають вроджені аномалії розвитку.

Несерйозні побічні реакції – будь-які побічні реакції, які не відповідають визначенню «серйозної» побічної реакції.

Застосування стандартизованих схем АРТ дозволяє лікарю і пацієнту бути готовими до виникнення найтипівіших побічних реакцій, обумовлених АРВ-препаратами та їх комбінаціями, передбачити можливу взаємодію з іншими лікарськими засобами, які отримує пацієнт з метою профілактики та лікування ОІ, інших захворювань та станів.

**Заходи, спрямовані на профілактику та корекцію побічних реакцій АРТ, є ключовим чинником забезпечення високого рівня прихильності до лікування.**

До заходів, спрямованих на попередження та корекцію побічних реакцій АРВ-препаратів, відносяться:

- надання інформації пацієнту про поширені передбачувані побічні реакції, серйозні та несерйозні, при застосуванні препаратів призначеної йому схеми АРТ;
- надання інформації пацієнту про поширені передбачувані побічні реакції внаслідок взаємодії АРВ-препаратів з іншими лікарськими засобами, які призначені пацієнту;
- надання пацієнту чітких та зрозумілих інструкцій щодо дій, яких необхідно вжити у випадку появи симптомів побічних реакцій;
- неухильне дотримання графіка систематичного спостереження та обстеження пацієнта для своєчасного виявлення побічних реакцій та їх ризику;
- у випадку виникнення симптомів, підозрілих на прояви побічних реакцій, необхідно провести позапланове чи додаткове обстеження для з'ясування причини симптомів;
- своєчасне надання допомоги у необхідному обсязі у випадку виникнення побічних реакцій та несприятливих ефектів лікарських засобів.

Найчастіше достатньо провести консультування пацієнта та призначити симптоматичне лікування. Це стосується передусім найпоширеніших несерйозних побічних реакцій АРТ, наприклад, нетривалої нудоти і неважкої діареї. У випадку виникнення серйозних або неприйнятних для пацієнта побічних реакцій, необхідна заміна окремих препаратів АРТ на АРВ-препарати з іншим спектром передбачуваних побічних реакцій (див. Табл. 16). Можливою тактикою при виявленні непереносимості АРВ-препаратів може бути:



- застосування симптоматичної терапії (наприклад, антидіарейних препаратів або антиеметиків);
- заміна одного препарату на інший в межах одного класу (наприклад, заміна AZT на TDF або ABC у випадку розвитку анемії або розладів ШКТ, пов'язаних з AZT) з іншим спектром токсичності (AII); див. Табл. 15;
- заміна одного класу препаратів на інший (наприклад, ННІЗТ на ІП) з іншим спектром токсичності (AI), див. табл. 15, 16.

При виникненні серйозних побічних реакцій необхідним може бути негайне тимчасове переривання АРТ, відміна всієї схеми (див. табл. 16) та госпіталізація пацієнта для проведення патогенетичної і синдромальної терапії.

### ***13.2.1. Передбачувані побічні реакції класів та окремих АРВ-препаратів***

#### **Антиретровірусним препаратам, залежно від їх класу, властиві наступні побічні реакції:**

- НІЗТ: характерними є прояви мітохондріальної токсичності (ЗТС або FTC < TDF < ABC < AZT < ddI < d4T).
- ННІЗТ: найчастіше спричиняють висипку та прояви гепатотоксичності.
- ННІЗТ: типові ранні побічні реакції в перші тижні або місяці лікування, що зумовлює необхідність ретельного моніторингу в перші місяці АРТ.
- ІП можуть викликати діарею, що є ранньою побічною реакцією, проте важкі форми зустрічаються нечасто.
- ІП спричиняють порушення метаболізму ліпідів (підвищення рівнів тригліцеридів, холестерину, ЛПНЩ, ліпопротеїди дуже низької щільності (далі – ЛПДНЩ); зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (далі – ЛПВЩ) та аномальний перерозподіл жирової клітковини (накопичення вісцерального жиру, надмірні жирові відкладення в ділянці передньої черевної стінки та задньої поверхні шиї). Порівняно з іншими ІП, ATV/rtv меншою мірою впливає на метаболізм ліпідів. EFV також може спричинити гіперхолестеринемію та аномальний перерозподіл жирової клітковини (накопичення вісцерального жиру), хоча є представником класу ННІЗТ.
- ІП можуть спричинити інсулінорезистентність і цукровий діабет.
- Оскільки метаболічні порушення є пізніми побічними реакціями, потрібне систематичне тривале спостереження за пацієнтом, виявлення факторів ризику ускладнень з боку серцево-судинної системи при лікуванні ІП та НІЗТ.

Усі антиретровірусні препарати є потенційно гепатотоксичними, спричиняючи як ранні, так і відстрочені реакції гепатотоксичності. Для ННЗТ характерні ранні прояви гепатотоксичності, тому необхідним є ретельний їх моніторинг у перші місяці лікування. Успішне лікування вірусного гепатиту знижує ризик розвитку реакцій гепатотоксичності.

Окремі АРВ-препарати, навіть в межах одного класу, розрізняються за спектром передбачуваних побічних реакцій, частотою та ступенем їх проявів.

Передбачувані побічні реакції АРВ-препаратів схем АРТ першого і другого ряду, профілактика та моніторинг побічних реакцій, тактика ведення пацієнтів при їх виникненні наведено у Табл. 15.

Серйозні побічні реакції АРВ-препаратів, при розвитку яких виникає необхідність тимчасового переривання АРТ: клінічні прояви, діагностика і тактика ведення пацієнтів наведено у Табл. 16.

Таблиця 15. Поширені передбачувані реакції АРВ-препаратів схем першого і другого ряду. Тактика ведення пацієнтів при їх виникненні

| Препарат  | Побічні реакції   | Примітки  | Профілактика/моніторинг   | Дії  |
|---|---|---|---|--|
| <b>Нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази</b> |   |   |   |  |
| <b>AZT</b>  | <b>Супресія кісткового мозку:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• анемія та/або нейтропенія/або тромбоцитопенія</li> </ul> | Зазвичай анемія розвивається у перші 4-6 тижнів прийому препарату, а нейтропенія – після 12-24 тижнів лікування. У більшості пацієнтів з початковою ВІЛ-асоційованою анемією на фоні АРТ, що включає AZT, рівень гемоглобіну підвищується, але не так інтенсивно, як при застосуванні інших НІЗТ. | Уникати застосування у пацієнтів з факторами ризику; уникати застосування у поєднанні з іншими мієлосупресивними препаратами; контроль загального аналізу крові через 2 тижні від початку терапії, потім – щомісяця протягом 6 місяців, далі – 1 раз на 3 місяці (якщо ситуація стабільна). | При вираженій анемії (Hb ≤ 80 г/л) та /або лейкопенії (загальна кількість лейкоцитів ≤ 1,5-2 x 10 <sup>9</sup> /л) <b>заміна AZT на TDF або ABC</b> з урахуванням переносимості.<br>Для корекції анемії застосовувати еритропоетин; лейкопенії - гранулоцитарний або гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор. Для корекції анемії у зв'язку з токсичною дією AZT на кістковий мозок, якщо показник гемоглобіну становить 60 г/л та менше, застосовувати переливання однокрупної еритроцитарної маси. |

|            |   |  |   |  |
|------------|---|--|---|--|
|            | <b>Розлади ШКТ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нудота</li> <li>• блювання</li> <li>• діарея</li> </ul>                                  | Розлади ШКТ легкого ступеня розвиваються відносно часто, але майже завжди після першого місяця прийому препарату стан пацієнта покращується. | Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій. Рекомендації щодо дієтичного харчування. Зменшенню симптомів сприяє прийом препаратів з їжею. Іноді доцільним є прийом препаратів проти нудоти (метоклопрамід) перед прийомом зидовудину. | Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту, симптоматичне лікування. Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі – кожні 3 місяці для диференційної діагностики нудоти, блювання як проявів гепатотоксичності. |
|            | <b>Розлади ЦНС:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• головний біль</li> <li>• міалгії</li> <li>• втомлюваність</li> <li>• безсоння</li> </ul> | 90% пацієнтів здатні переносити ці побічні реакції.  | Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій.   | Якщо пацієнт не може їх переносити, замініть <b>AZT</b> на TDF або ABC з урахуванням переносимості.  |
|            | <b>Потемніння нігтьових пластинок</b>   | Немає уражень шкіри. Чорна смужка біля основи нігтів, що виникає через 2-6 тижнів від початку лікування.                                     | Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій.   | Рекомендувати спробувати не надавати цьому значення.   |
| <b>ЗТС</b> | Добре переноситься  |  |   |  |
| <b>FTC</b> | Добре переноситься  |  |   |  |

|            |                                |  |   |   |
|------------|--------------------------------|--|---|---|
| <b>d4T</b> | <b>Периферич-на нейропатія</b> | Ризик підвищується у поєднанні з ddI, поєднання <b>категорично не рекомендується.</b>  | Застосування d4T у схемах АРТ на сьогодні не є рекомендованим через високу токсичність препарату. Рекомендується заміна d4T на інші препарати класу НІЗТ, а саме –TDF або ABC або AZT з урахуванням ефективності, токсичності та лікарських взаємодій.                              | Симптоми звичайно зникають протягом 2–3 тижнів після відміни препарату. В якості патогенетичної та симптоматичної терапії рекомендоване застосування вітамінів групи В, габапентину. Призначити інший препарат класу НІЗТ, якому не властива нейротоксичність (наприклад, TDF, ABC або AZT). У випадку вираженості проявів див. Табл. 16. Серйозні побічні реакції. |
|            | <b>Ліпоатрофія</b>             | Є побічним ефектом препаратів класу НІЗТ, однак d4T з найбільшою імовірністю викликає ліпоатрофію, у другу чергу цей ефект властивий ddI і AZT, у третю - ABC, ЗТС і TDF | Застосування d4T у схемах АРТ на сьогодні не є рекомендованим через високу токсичність препарату. Рекомендується заміна d4T на інші препарати класу НІЗТ, а саме: TDF або ABC з урахуванням переносимості. Слід уникати застосування аналогів тимідину, особливо у поєднанні з EFV. | Рекомендовано заміну d4T на TDF або ABC. У ряді випадків симптоми ліпоатрофії є незворотніми.   |

|            |                                |  |  |  |
|------------|--------------------------------|--|--|--|
| <b>ddI</b> | <b>Панкреатит</b>              | Ризик підвищується у поєднанні з d4T, TDF, препаратами гідроксисечовини, рибавірином; поєднання категорично не рекомендується. Ризик підвищується при зловживанні алкоголем. | ddI не слід застосовувати у пацієнтів з панкреатитом в анамнезі; ddI не слід застосовувати у поєднанні з d4T, TDF, препаратами гідроксисечовини, рибавірином. Рутинний моніторинг амілази/ліпази у безсимптомних пацієнтів не є рекомендованим. Необхідне лікування гіпертригліцеридемії. Консультації щодо небезпеки поєднання з алкоголем. | У випадку вираженості див. Табл. 16. Серйозні побічні реакції. Призначити інший препарат класу НІЗТ, позбавлений панкреатотоксичної дії (наприклад, TDF, ABC, AZT).  |
|            | <b>Периферич-на нейропатія</b> | Ризик підвищується у поєднанні з d4T (поєднання категорично не рекомендується), у випадку розвиненої ВІЛ-інфекції, у поєднанні з препаратами гідроксисечовини, рибавірином.  | ddI не слід застосовувати у пацієнтів з факторами ризику та проявами нейропатії та не слід поєднувати з препаратами, що можуть підвищувати цей ризик. Слід опитувати пацієнтів щодо симптомів периферичної нейропатії під час кожного візиту.  | Симптоми звичайно зникають протягом 2—3 тижнів після відміни препаратів. Призначити інший препарат класу НІЗТ, позбавлений нейротоксичної дії (наприклад, TDF, ABC, AZT). У випадку вираженості див. Табл. 16. Серйозні побічні реакції. |

|            |  |   |  |   |
|------------|--|---|--|---|
| <b>ABC</b> | <b>Серцево-судинні розлади:</b><br>• інфаркт міокарда                    | Спостерігається у пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (куріння, старший вік, гіперліпідемія, гіпертензія, родинний або індивідуальний анамнез ураження коронарних судин). | При призначенні абакавіру слід проводити оцінку факторів ризику серцево-судинних захворювань. Слід рекомендувати пацієнту змінити спосіб життя з метою зменшення факторів ризику.  | У випадку наявності підвищеного ризику серцево-судинних захворювань слід надавати перевагу іншим препаратам класу НІЗТ.   |
|            | <b>Розлади ШКТ:</b><br>• нудота<br>• блювання<br>• діарея<br>• анорексія | Розлади ШКТ легкого ступеня розвиваються досить часто, але майже завжди після першого місяця прийому препарату стан пацієнта покращується.  | Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій. Рекомендації щодо дієтичного харчування. Зменшенню симптомів сприяє прийом препаратів з їжею. Іноді доцільним є прийом препаратів проти нудоти (метоклопрамід) перед прийомом абакавіру. | Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту, симптоматичне лікування, препарати ферментів підшлункової залози, у випадку діареї- препарати кальцію. Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі – кожні 3 місяці для диференційної діагностики нудоти, блювання як проявів гепатотоксичності |
|            | <b>Розлади ЦНС:</b><br>• головний біль                                   | 90% пацієнтів здатні переносити ці побічні реакції.   | Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій.  | Якщо пацієнт не може їх переносити, замініть ABC на інші НІЗТ.  |

|            |   |   |  |   |
|------------|---|---|--|---|
|            | <p><b>Реакція гіперчутливості:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• підвищення температури тіла в поєднанні з гострим порушенням дихання та розладом ШКТ</li> </ul> | <p><b>Серйозна побічна реакція!</b></p> <p>В середньому розвивається через 9 днів прийому препарату, у 90% пацієнтів- протягом перших 6 тижнів прийому. При поновленні прийому препарату у пацієнтів з реакцією гіперчутливості в анамнезі - протягом кількох годин. Асоціюється з наявністю у пацієнта HLA-B*5701.</p> | <p>Скринінг пацієнтів на HLA-B*5701 перед призначенням абакавіру.</p> <p>Не слід призначати абакавір пацієнтам з позитивним результатом скринінгу на HLA-B*5701.</p> <p>Ніколи не слід повторно призначати абакавір пацієнтам з підозрою на реакцію гіперчутливості в анамнезі, навіть у випадку негативного результату дослідження на HLA-B*5701.</p> <p>Слід попередити пацієнтів про симптоми реакції гіперчутливості та наголосити на необхідності негайного звернення по медичну допомогу у випадку їх появи.</p> | <p><b>Негайно припинити прийом ABC та всіх препаратів АРТ. При своєчасній відміні ABC симптоми реакції гіперчутливості звичайно зникають протягом 48 годин після відміни абакавіру.</b></p> <p>Див. Табл. 16. Серйозні побічні реакції.</p> |
| <b>TDF</b> | <b>Розлади ШКТ</b>  | Розлади ШКТ розвиваються нечасто, мало даних.   | Консультавання пацієнта з приводу побічних реакцій.  | Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту, симптоматичне лікування  |



|                          |  |  |   |
|--------------------------|--|--|---|
| <b>Нефротоксична дія</b> | <p>Звичайно розвивається протягом перших тижнів-місяців лікування. Частіше в осіб із попереднім ураженням нирок, початковим підвищенням рівня креатиніну сироватки крові, а також в осіб похилого віку, з низькою масою тіла, з низькою кількістю CD4.</p> <p><b>Рідко: побічна реакція може бути серйозною</b> (тубулярна недостатність). Лабораторно спостерігається підвищення рівня креатиніну сироватки крові, протеїнурія, гіпофосфатемія, глюкозурія, гіпокаліємія, метаболічний ацидоз. Клінічно перебіг від безсимптомного до</p> | <p>Враховувати анамнез захворювань нирок. Визначати кліренс креатиніну перед початком схеми АРТ, яка містить TDF. Уникати застосування у поєднанні з іншими нефротоксичними препаратами. Забезпечити моніторинг рівня креатиніну у сироватці крові, а також показників загального аналізу сечі. У пацієнтів з підвищеним ризиком-додатково здійснювати моніторинг показників натрію і фосфору у сироватці крові.</p> | <p>Контролювати рівні креатиніну в крові, кліренс креатиніну, враховувати анамнез. Проводити симптоматичну терапію. В разі необхідності зробити корекцію дози: TDF через день (потрібне визначення кліренсу креатиніну). <b>Відміна TDF</b> необхідна у випадку важкої ниркової тубулярної недостатності). Див. Табл. 16. Серйозні побічні реакції. На підставі результатів спостереження кількох хворих є повідомлення про необхідність гемодіалізу у випадку виникнення ускладнень.</p> |
|--------------------------|--|--|---|

| <b>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</b> |  |  |   |  |
|---|--|--|---|--|
| <b>EFV</b>  | <b>Розлади ЦНС:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• запаморочення</li> <li>• безсоння</li> <li>• патологічні сновидіння</li> <li>• зміни особистості</li> </ul> | За даними досліджень, токсичні прояви з боку ЦНС спостерігаються у 52% пацієнтів, а у 2-5% випадків зумовлюють необхідність заміни препарату. Зазвичай послаблюються і зникають протягом 2-3 тижнів. | Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій. Не рекомендовано приймати перед сном важку їжу з високим вмістом жирів. | Рекомендувати прийом препарату перед сном. У випадку важких або тривалих розладів ЦНС, важкої депресії, суїцидальних тенденцій показана <b>заміна EFV на NVP або LPV/rtv або інший посилений ІІІ</b> в межах основних або альтернативних схем. |

|  |              |   |   |   |
|--|--------------|---|---|---|
|  | <b>Висип</b> | Виникає в 15-27% випадків, клінічні прояви виникають в середньому протягом 11 днів від початку лікування. Відміна необхідна в 1,7% випадків. Рідкісні випадки синдрому Стивенса-Джонсона. | Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій. | Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту. Необхідно диференціювати з алергічною реакцією на інші препарати (котримоксазол, антибіотики та ін.) При появі макульозної, папульозної висипки або сухого лущення шкіри прийом EFV можна продовжувати та призначити антигістамінні засоби. При появі пухирців, виразок, мокнучих ділянок з лущенням або вогнищ ураження слизових оболонок, або лихоманки слід припинити АРТ, див. Табл. 16. Серйозні побічні реакції. В подальшому <b>заміна EFV на LPV/rтv або інший посилений ІІІ в межах основних або альтернативних схем.</b> |
|--|--------------|---|---|---|

|            |                                |   |   |  |
|------------|--------------------------------|---|---|--|
|            | <b>Токсична дія на печінку</b> | У 2-8% пацієнтів спостерігається підвищення АЛТ у 5 разів вище норми. Частота при ко-інфекції або застосування інших гепатотоксичних препаратів зростає. Може розвиватися гепатит, зумовлений гіперчутливістю до препарату. | Консультація пацієнта з приводу побічних реакцій. Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі – кожні 3 місяці за відсутності клінічних ознак гепатиту та нормальних біохімічних показників. | Якщо АЛТ підвищується > норми в 3-8 разів – рекомендувати застосування гепатопротекторів. Якщо АЛТ підвищується > норми в 8-10 разів, необхідно <b>тимчасово припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів</b> , доки АЛТ не знизиться до прийняттого рівня, <b>потім розпочати нову схему АРТ на підставі LPV/rтv або іншого посиленого ІІ в межах основних або альтернативних схем.</b> |
| <b>NVP</b> | <b>Токсична дія на печінку</b> | Реєструється у 12,5% пацієнтів, які приймають NVP. При наявності у пацієнта вірусних гепатитів В і С ризик гепатотоксичних ефектів значно зростає.  | Консультація пацієнта з приводу побічних реакцій. Визначати рівень АЛТ через 2 тижні, потім щомісячно протягом 6 місяців від початку терапії, надалі – кожні 3 місяці.  | Приймати початкову дозу протягом перших двох тижнів (1 таблетка на день), після чого збільшити її до терапевтичної. Якщо АЛТ підвищується > норми в 8-10 разів, необхідно <b>тимчасово припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів</b> , доки АЛТ не  |

|  |              |   |  |   |
|--|--------------|---|--|---|
|  |              |   |  | <p>знизиться до прийняттого рівня, <b>потім розпочати нову схему АРТ на підставі ІІІ.</b> Можна спробувати схему з <b>EFV.</b></p> <p>Для корекції порушень застосовувати гепатопротектори.</p>   |
|  | <b>Висип</b> | <p>Виникає в 15-30% випадків.<br/>Відміна необхідна в 7% випадків.<br/>Рідкісні випадки синдрому Стивенса-Джонсона.</p> | <p>Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій.</p> | <p>Пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту. Необхідно диференціювати з алергічною реакцією на інші препарати (котримоксазол, антибіотики та ін.)</p> <p>При появі макульозної, папульозної висипки або сухого лущення шкіри прийом NVP слід продовжувати, але не збільшувати дозу до зникнення висипки.</p> <p>При появі пухирців, виразок, мокнучих ділянок з лущенням або вогнищ ураження слизових оболонок, або лихоманки слід припинити АРТ,<br/>див. Табл. 17. Серйозні побічні реакції,</p> |

|            |              |  |   |   |
|------------|--------------|--|---|---|
|            |              |  |   | в подальшому <b>заміна NVP на ІІІ.</b>  |
| <b>ETR</b> | <b>Висип</b> | <p>Зустрічається у 17% пацієнтів.</p> <p>Висип найчастіше виникав на 2-му тижні лікування, тривав в середньому 11 днів та зникав самостійно (лише у 2% випадків виникала необхідність перервати лікування). Частіше спостерігався у жінок.</p> | Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій. | <p>У разі виникнення висипу слід диференціювати з алергічною реакцією на інші препарати та здійснювати ретельний моніторинг.</p> <p>У разі розвитку синдрому Стивенса-Джонсона слід негайно відмінити препарат.</p> <p>У разі виникнення важких побічних ефектів показана заміна препарату на препарат з іншим профілем токсичності (наприклад, посилений ІІІ).</p> |

|                            |   |   |  |   |
|----------------------------|---|---|--|---|
|                            | <p><b>Розлади ШКТ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нудота</li> <li>• діарея</li> </ul> | <p>Нудота реєструвалася у 14% пацієнтів, діарея у 15%. Дані про безпечність препарату у пацієнтів з помірним або важким ураженням печінки, нирок, пацієнтів похилого віку недостатні.</p> | <p>Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій. Рекомендації щодо дієтичного харчування. Зменшенню симптомів сприяє прийом препаратів з їжею. Іноді доцільним є прийом препаратів проти нудоти (метоклопрамід) або протидіарейних препаратів (лоперамід) перед прийомом <b>ETR</b>.</p> | <p>Зменшенню побічних ефектів з боку ШКТ та поліпшення всмоктування препарату сприяє його призначення після їжі</p> |
| <b>Інгібітори протеази</b> |   |   |  |   |

|  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|---|
| <p><b>III:</b><br/><b>ATV/rtv,</b><br/><b>DRV/rtv,</b><br/><b>FPV/rtv,</b><br/><b>LPV/rtv,</b><br/><b>NFV та</b><br/><b>інші</b></p> | <p><b>Розлади ШКТ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• діарея</li> <li>• нудота, блювання</li> <li>• біль у животі</li> </ul> | <p>Виникнення симптомів з боку ШКТ найчастіше спостерігається вже після прийому перших доз препаратів. Найчастіше діарея спостерігається при застосуванні NFV. Частота виникнення діареї дещо відрізняється у різних препаратів класу, проте важка діарея зустрічається рідко. Специфічні фактори ризику відсутні. Дана група побічних ефектів може спостерігатися у всіх пацієнтів.</p> | <p>Консультування пацієнта з приводу побічних реакцій. Рекомендації щодо дієтичного харчування. Зменшенню симптомів сприяє прийом препаратів з їжею. Іноді доцільним є прийом препаратів проти нудоти (метоклопрамід) або протидіарейних препаратів (лоперамід) перед прийомом ІП.</p> | <p>З метою зменшення нудоти рекомендується застосовувати протинудотні засоби перед прийомом чергової дози препарату. Для зменшення діареї можна застосовувати препарати на основі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• насіння подорожника (<i>Plantago ovata</i>);</li> <li>• кальцію;</li> <li>• речовин, що зменшують перистальтику (лоперамід);</li> <li>• ферментів підшлункової залози;</li> <li>• L-глутамату (глутамінової кислоти).</li> </ul> <p>У випадку діареї-приймати достатньо рідини, не допускати зневоднення, застосовувати антидіарейні препарати.</p> |
|--|--|--|--|---|



|  |   |   |  |   |
|--|---|---|--|---|
|  | <p><b>Гепатотоксичність</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Підвищення активності печінкових трансаміназ</li> <li>• жовтяниця</li> </ul> | <p>Звичайно розвивається через кілька тижнів-місяців прийому препарату. Клінічно виражені форми гепатиту спостерігалися при застосуванні ІП з різним ступенем важкості. Звичайно ураження печінки перебігає безсимптомно, проте може проявлятися анорексією, схудненням, жовтяницею тощо. Підвищення непрямого білірубіну зустрічається у 50% пацієнтів, які приймають ATV.</p> | <p>До факторів ризику належать наступні:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ко-інфекції ВГВ, ВГС/ВІЛ;</li> <li>• зловживання алкоголем;</li> <li>• одночасний прийом інших гепатотоксичних препаратів;</li> <li>• початкове підвищення активності АЛТ, АСТ.</li> </ul> <p>Рекомендований контроль активності печінкових трансаміназ кожні 3 місяці або частіше- у пацієнтів з наявністю факторів ризику та/або показань.</p> | <p>У випадку виникнення проявів ураження печінки слід перш за все виключити інші причини, окрім реакції гепатотоксичності (гострий вірусний гепатит, алкогольний гепатит, загострення хронічного вірусного гепатиту як прояв СВІС тощо). У симптоматичних пацієнтів та/або пацієнтів з підвищенням активності амінотрансфераз &gt;8-10 разів ВМН слід обміркувати можливість/доцільність припинення АРТ або у разі її продовження забезпечити ретельний моніторинг та гепатопротекторну терапію, а також здійснити заміну одного ІП на інший в межах основних і альтернативних схем. Якщо при прийомі ATV рівень білірубіну підвищується &gt; норми в 5-6 разів, необхідно відмінити ATV та замінити препарат на інший ІП в межах основних і альтернативних схем.</p> |
|--|---|---|--|---|

|  |   |  |   |   |
|--|---|--|---|---|
|  | <p><b>Порушення обміну ліпідів:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>гіперліпідемія.</li> </ul> | <p>Є характерним для усіх препаратів класу. Звичайно розвивається через кілька місяців від початку лікування. Для усіх ІІ характерним є ↑ рівнів ЛПНЩ, загального холестерину, ТГ, Також ↓ ЛПВЩ – при застосуванні ATV, DRV, FPV, LPV, SQV, посилених RTV. Для LPV/r, FPV/r-диспропорційне ↑ТГ. ↑ ЗХ і ТГ у 1,7-2,3 рази частіше виникає у пацієнтів, які отримують ІІ (не ATV), за даними Швейцарської когорти.</p> | <p>Початкова гіперліпідемія є фактором ризику. Перед початком лікування слід оцінити ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Показники ліпідного обміну натщесерце рекомендується визначати перед початком лікування та кожні 6 місяців під час лікування.</p> | <p>З метою зменшення впливу на ліпідний обмін рекомендовано корекцію способу життя (дієта, фізичні вправи, відмова від куріння). Слід розглянути можливість заміни препарату ІІ на інший ІІ з меншим впливом на ліпідний обмін в межах основних і альтернативних схем. Іноді необхідно призначити препарати для зниження ліпідів, проте слід врахувати лікарські взаємодії.</p> |
|--|---|--|---|---|

|  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
|  | <p><b>Ліподистрофія:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ліпогіпертрофія.</li> </ul> | <p>Проявами ліпогіпертрофії є збільшення жирової клітковини у ділянці живота, розміру грудної клітки, спинно-шийної жирової «подушки». Частота розвитку зростає зі збільшенням тривалості застосування препарату. Остаточну частоту виникнення даного побічного ефекту не встановлено; відрізняється для різних схем.</p> | <p>Фактором ризику є початково низький ІМТ. Ступінь вираженості і частота виникнення зменшуються у разі застосування програм дієтичного харчування/фізичних вправ перед початком лікування.</p> | <p>З метою корекції проявів ліпогіпертрофії рекомендовано застосування:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>дієти і фізичних вправ;</li> <li>ліпосакції жирової клітковини у ділянці спинно-шийної жирової «подушки» (проте частими є рецидиви);</li> <li>застосування рекомбінантного людського гормону росту (під медичним спостереженням).</li> </ul> |
|--|---|---|---|---|

|  |   |  |   |   |
|--|---|--|---|---|
|  | <b>Інсулінорезистентність і цукровий діабет</b> | <p>Розвивається після тривалого застосування препаратів (місяці). Клінічними проявами є поліурія, полідипсія, поліфагія, загальна слабкість; підвищення рівня глюкози у крові.</p> | <p>Фактором ризику є родинна схильність до цукрового діабету. Рекомендується визначати рівень глюкози натщесерце перед початком лікування, через 1-3 місяці після його початку та кожні 3-6 місяців у подальшому або частіше за наявності показань.</p> | <p>З метою корекції рекомендуються наступні заходи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дієта і фізичні вправи;</li> <li>• заміна ІІІ на препарат того ж класу з меншим впливом на вуглеводний обмін або ННІЗТ;</li> <li>• медикаментозна терапія цукрового діабету (під спостереженням ендокринолога).</li> </ul> |
|--|---|--|---|---|

|  |  |   |   |  |
|--|--|---|---|--|
|  | <p><b>Серцево-судинні захворювання:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• інфаркт міокарда;</li> </ul> <p><b>Порушення мозкового кровообігу (інсульт)</b></p> | <p>Розвиваються через кілька місяців-років лікування.<br/>Проявами є ранній розвиток ІХС або ураження судин мозку.<br/>Частота виникнення ІМ- 3-6 на 1000 пацієнто-років; інсультів – 1 на 1000 пацієнто-років.</p> | <p>Ймовірність розвитку даних побічних ефектів підвищується у випадку наявності інших факторів ризику: куріння, літній вік, гіперліпідемія, гіпертензія, цукровий діабет, родинна схильність до ІХС.<br/>З метою попередження рекомендується:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• проводити оцінку факторів ризику серцево-судинних захворювань;</li> <li>• здійснювати моніторинг з метою виявлення пацієнтів з гіперліпідемією та гіпертригліцеридемією;</li> <li>• коригувати стиль життя (харчування, фізичні вправи, відмова від куріння).</li> </ul> | <p>Необхідною є своєчасна діагностика та медикаментозна терапія інших факторів ризику серцево-судинних захворювань: гіпертензії, гаперліпідемії, цукрового діабету/інсулінорезистентності, корекція стилю життя.<br/>Слід обміркувати можливість заміни препарату на ІІ з меншим впливом на ліпідний обмін в межах основних і альтернативних схем або ННІЗТ.</p> |
|  | <p><b>Кровотечі</b></p>  | <p>Препарати класу ІІІ можуть підвищувати ризик кровотечі у пацієнтів з гемофілією:</p>   | <p>Для пацієнтів з гемофілією власне застосування ІІІ є фактором ризику.<br/>Слід утримуватися від застосування ІІІ у пацієнтів з гемофілією, віддаючи перевагу</p>   | <p>У пацієнтів з гемофілією при виникненні кровотеч може бути необхідним застосування препаратів на основі фактора зсідання крові VIII.<br/>При наявності гемофілії або</p>  |

|  |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
|  |  | крововиливи у суглоби, м'язи, м'які тканини, гематурія.  | схемам АРТ на основі ННІЗТ.   | серйозних порушеннях зсідання крові слід здійснити заміну ІП на препарат іншого класу.   |
| <b>Інгібітори інтегрази</b>                  |  |  |   |  |
| <b>RAL</b>                                   | <b>Загальні симптоми:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• головний біль;</li> <li>• підвищення температури тіла;</li> </ul> <b>Розлади ШКТ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нудота;</li> <li>• діарея або закріп, здуття живота</li> </ul> | Більшість побічних ефектів за результатами досліджень були легкими. Частота та вираженість побічних реакцій при застосуванні RAL, за даними досліджень, були порівнюваними як при застосуванні плацебо. Віддалені побічні реакції вивчені недостатньо. | Слід інформувати пацієнтів про найбільш типові побічні реакції.   | У більшості випадків побічні реакції є легкими. Для зменшення побічних ефектів з боку ШКТ можна застосовувати патогенетичні засоби, за показаннями (регулятори моторики, антифлатуленти, прокінетики, антидіареїні засоби тощо). Для зменшення головного болю та нормалізації температури тіла можуть застосовуватися препарати групи нестероїдних протизапальних засобів. |
| <b>Блокатори хемокінових рецепторів CCR5</b> |  |  |   |  |
| <b>MVC</b>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Інфекції верхніх дихальних шляхів (до 20%)</li> </ul>   | Серйозні побічні реакції (в т.ч. серцево-судинні ускладнення) спостерігаються у <  | Слід інформувати пацієнтів про найпоширеніші побічні реакції маравіроку та мотивувати звернутися до лікаря у разі появи будь-яких | Необхідною є своєчасна діагностика та медикаментозна терапія інфекцій верхніх дихальних шляхів, герметичної інфекції.  |

|  |   |   |  |   |
|--|---|---|--|---|
|  | <p>пацієнтів);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кашель;</li> <li>• серцево-судинні захворювання;</li> <li>• запаморочення;</li> <li>• гострий біль у животі;</li> <li>• гепатотоксичність;</li> <li>• симптоми з боку м'язів та кісток (некроз кісток - 9,6%);</li> <li>• висип.</li> </ul> | <p>2% випадків.</p> <p>Інші з зазначених побічних реакцій визначено як найбільш поширені, які спостерігалися у &gt;8% випадків.</p> <p>У 6,8% пацієнтів спостерігалася реактивація герпетичної інфекції.</p> <p>Підвищений ризик розвитку реакцій гепатотоксичності спостерігався у пацієнтів з тривалим анамнезом АРТ.</p> <p>Віддалені побічні реакції вивчені недостатньо.</p> | <p>незвичних проявів при застосуванні препарату.</p> <p>У пацієнтів слід здійснювати моніторинг АЛТ, АСТ, загального білірубіну до початку лікування, через 1-3 міс. від початку та кожні 3-6 місяців у подальшому.</p> <p>Ймовірність розвитку побічних ефектів з боку серцево-судинної системи підвищується у разі наявності інших факторів ризику: куріння, літній вік, гіперліпідемія, гіпертензія, цукровий діабет, родинна схильність до ішемічної хвороби серця (далі – ІХС).</p> | <p>Оцінка ризику серцево-судинних захворювань: гіпертензії.</p> <p>При появі висипу слід пояснити причину та розповісти про особливості цього побічного ефекту.</p> <p>Необхідно диференціювати з алергічною реакцією на інші препарати (котримоксазол, антибіотики та ін.)</p> |
|--|---|---|--|---|

Таблиця 16. Серйозні побічні реакції АРВ-препаратів, при розвитку яких виникає необхідність припинити прийом препарату: клінічні прояви, діагностика і тактика ведення пацієнтів

| Побічна реакція   | Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію   | Клінічні прояви  | Тактика ведення пацієнта  |
|---|--|--|---|
| Гострий гепатит, некроз печінки (становить загрозу для життя) | NVP (2%), частіше якщо CD4-лімфоцити >250 мкл <sup>-1</sup> у жінок та >400 мкл <sup>-1</sup> у чоловіків, рідше EFV; ще рідше AZT, ddI, d4T (<1%); з найменшою частотою - інгібітори протеази (ІІ). | Жовтяниця, гепатомегалія, симптоми розладів ШКТ, втомлюваність, втрата апетиту; підвищення АЛТ/АСТ у 10 разів і вище, порівняно з ВМН. Гепатит, спричинений прийомом NVP, може супроводжуватися симптомами алергічної реакції (висипка, загальні симптоми, лихоманка, еозинофілія). Зазвичай розвивається в перші 6-18 тижнів лікування, зрідка – через 48 тижнів. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Слід регулярно визначати рівень АЛТ, АСТ, білірубину – через два тижні після початку лікування, потім щомісячно протягом 6 місяців, потім – кожні 3 місяці або частіше за наявності показань. <b>Негайно припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів, а також усіх інших потенційно гепатотоксичних препаратів, до зникнення симптомів.</b></li> <li>• Патогенетична і симптоматична терапія.</li> <li>• Слід здійснити заміну NVP і ніколи не поновлювати його застосування. В подальшому, коли клінічний стан хворого та лабораторні показники повернуться до норми, розпочати нову схему АРТ на основі посиленого ІІ в межах основних і альтернативних схем.</li> <li>• Безпечність призначення інших ННІЗТ (в тому числі ефавірензу, етравірину) у пацієнтів з анамнезом серйозних побічних реакцій з боку печінки</li> </ul> |



| Побічна реакція                          | Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію   | Клінічні прояви   | Тактика ведення пацієнта  |
|--|--|---|---|
| Гострий панкреатит                       | ddI + d4T > ddI > d4T<br><br>ddI – 1-7%, рідше за умов підбору дози;<br>ризик підвищується при зловживанні алкоголем, одночасному застосуванні з d4T, препаратами гідроксисечовини, рибавірином або TDF. | Може розвиватися від кількох тижнів до кількох місяців від початку АРТ.<br>Нудота, блювання, біль в животі, підвищений рівень ліпази і амілази у сироватці крові. | невідома.<br><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• ddI не слід застосовувати у пацієнтів з панкреатитом в анамнезі, а також одночасно з препаратами, що підвищують ризик розвитку панкреатиту.</li> <li>• Слід визначити рівень панкреатичних амілази і ліпази у сироватці крові.</li> <li>• <b>Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів.</b></li> <li>• Патогенетична і симптоматична терапія, знеболення, парентеральне харчування.</li> <li>• Після поліпшення клінічного стану хворого слід розпочати нову схему АРТ з новим НІЗТ, який не чинить токсичної дії на підшлункову залозу (наприклад, TDF, ABC;AZT).</li> </ul> |
| Лактацидоз (становить загрозу для життя) | ddI + d4T > ddI > d4T > AZT > ABC<br><br>Всі нуклеозидні інгібітори зворотної  | Перші клінічні прояви лактацидозу можуть бути найрізноманітнішими: у продромальному періоді можуть розвиватися загальна слабкість та втомлюваність, розлади ШКТ   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Контроль рівня молочної кислоти за наявності клінічних симптомів.</li> <li>• Додатковий контроль рівня ЛДГ, АЛТ, електролітів за наявності симптомів.</li> <li>• <b>Слід припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до</b></li> </ul>  |

| Побічна реакція | Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію | Клінічні прояви   | Тактика ведення пацієнта   |
|-----------------|--|---|--|
|                 | транскриптази (НІЗТ).                            | <p>(нудота, блювання, діарея, біль в животі, гепатомегалія, втрата апетиту і немотивована втрата ваги), розлади дихання (прискорене дихання, задишка) або неврологічні симптоми (включаючи м'язову слабкість), панкреатит, поліорганні ураження. Лабораторними проявами є наступні: підвищення рівня лактату у сироватці крові (звичайно &gt; 5 ммоль/л), підвищення активності сироваткових амінотрансфераз, протромбінового часу, рівня білірубіну, амілази і ліпази (у пацієнтів з панкреатитом), зниження рівня альбуміну. Ризик підвищується при одночасному застосуванні ddI і d4T, тривалому застосуванні НІЗТ, у жінок, пацієнтів з ожирінням, під час вагітності, при одночасному застосуванні ddI з препаратами гідроксисечовини або рибавірином.</p> | <p>зникнення симптомів та нормалізації стану хворого; після повного припинення АРТ симптоми можуть зберігатися тривало (місяці) або посилюватися.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Патогенетична синдромальна терапія (бікарбонат натрію, інфузійна терапія, ШВЛ при вираженій дихальній недостатності, гемодіаліз).</li> <li>• Тіамін і рибофлавін в/в.</li> <li>• При поновленні АРТ заміна на інші НІЗТ: АВС TDF, ЗТС, FTC (за умов ретельного моніторингу рівня лактату після поновлення НІЗТ) або призначення схеми, що не містить НІЗТ (посилений ІІІ + ННІЗТ або посилений ІІІ + ІІ або посилений ІІІ + ННІЗТ + ІІ).</li> </ul> |

| Побічна реакція  | Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію | Клінічні прояви  | Тактика ведення пацієнта  |
|--|--|--|---|
|  |  | <p>1-10 на 1 000 пацієнто-років для ddI та d4T.</p> <p>Летальність може сягати 50%, особливо у пацієнтів з рівнем лактату у сироватці крові &gt; 10 ммоль/л.</p>   |   |
| <p>Реакція гіперчутливості (становить загрозу для життя)</p> | <p>ABC та NVP</p>                                | <p><b>ABC:</b> <u>Гострий початок</u>: спектр клінічних проявів включає підвищення температури, втомлюваність, міалгії, нудоту й блювання, діарею, біль в животі, фарингіт, кашель, задишку; може з'являтися висипка; оскільки такі симптоми характерні для більшості поширених інфекційних захворювань, розвиток реакції гіперчутливості перш за все слід припустити у випадку, коли після початку прийому ABC гостро виникають порушення дихання, що супроводжуються розладом ШКТ. При продовженні прийому препарату розвивається гіпотензія, респіраторний дистрес-синдром, судинний колапс.</p> <p>90% реакцій виникають у перші 6</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• З метою попередження розвитку реакції гіперчутливості на абакавір перед початком лікування рекомендовано провести скринінг на HLA-B*5701. У разі отримання позитивного результату дослідження слід взагалі утримуватися від застосування абакавіру у даного пацієнта та зробити відповідний запис про наявність медикаментозної алергії у медичній документації.</li> <li>• Не починайте разом з іншими препаратами, які можуть спричинити висипку (ННІЗТ).</li> <li>• Нагляд за станом шкірних покривів.</li> <li>• <b>Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів.</b> На фоні прийому препарату реакція гіперчутливості посилюється і може призвести до <b>смерті</b> хворого.</li> </ul> |

| Побічна реакція                     | Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію | Клінічні прояви  | Тактика ведення пацієнта   |
|-------------------------------------|--|--|--|
|                                     |  | <p>тижнів лікування, середній термін виникнення становить 9 днів від початку лікування. При повторному призначенні – протягом кількох годин, більш вираженіші, ніж первинна реакція, подібні до анафілаксії.</p> <p><b>NVP:</b> <u>загальні симптоми:</u> підвищення температури, міалгії, артралгії, гепатит, еозинофілія, можлива висипка.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Призначити підтримуючу терапію (антигістамінні препарати, кортикостероїди).</li> <li>• <b>Не можна ніколи</b> надалі поновлювати прийом АВС (або NVP) через небезпеку анафілактичних реакцій та смерті хворих. Прийом АВС не слід поновлювати у подальшому навіть у пацієнтів з негативним результатом дослідження на HLA-B*5701: на сьогодні описано випадки гіперчутливості у негативних за HLA-B*5701 пацієнтів.</li> <li>• Після зникнення симптомів поновлюють АРТ, змінивши АВС на інший НІЗТ: TDF, AZT, якщо реакція гіперчутливості пов'язана з АВС.</li> <li>• Якщо реакція гіперчутливості пов'язана з NVP, слід здійснити заміну NVP на ПІ в межах основних та альтернативних схем, або призначити схему на основі НІЗТ (3 НІЗТ).</li> </ul> |
| Виражена висипка/ синдром Стивенса- | Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази | Висипка звичайно з'являється в перші 2-4 тижні лікування. Характерна еритематозна, макулопапульозна висипка із   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Припинити прийом усіх антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів.</b></li> <li>• Моніторинг стану шкіри, температури</li> </ul>   |

| Побічна реакція   | Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію   | Клінічні прояви  | Тактика ведення пацієнта   |
|---|--|--|--|
| Джонсона, токсичний епідермальний некроліз  | (ННІЗТ):<br>NVP>EFV > ETR<br>NVP – 1%<br>EFV – 0,1%<br>ETR < 0,1   | злиттям елементів, найбільш виражена на тулубі та руках, може супроводжуватися сверблячкою. Ураження слизових оболонок супроводжується утворенням виразок. Може швидко прогресувати з утворенням пухирів і бул та з епідурмальним відшаруванням та/або некрозом. Температура підвищується не у всіх пацієнтів. Синдром Стивенса-Джонсона чи токсичний епідермальний некроліз, що становить загрозу для життя хворого, розвивається в 1% хворих, які отримують NVP. | тіла, внутрішньовенна гідратація, парентеральне харчування, знеболення, зниження температури тіла, емпіричне призначення антибіотиків широкого спектра дії.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>● Слід здійснити заміну NVP і ніколи не поновлювати його застосування.</li> <li>● Після зникнення симптомів відновити АРТ, призначивши препарати іншого класу (2 НІЗТ і 1 посилений ІП в межах основних і альтернативних схем). Не слід повторно застосовувати препарати класу ННІЗТ.</li> </ul> |
| Важка периферична нейропатія (може бути незворотною, якщо не припинити прийом цих препаратів) | ddI, d4T<br>У 10% випадків виникає через кілька місяців лікування. Після декількох років лікування із застосуванням ddI - 12-34%; d4T - 52%. | Може спостерігатися інтенсивний біль, втрата чутливості дистальних відділів верхніх та нижніх кінцівок, втрата периферичних рефлексів, м'язова слабкість. Верхні кінцівки уражуються рідше. Може бути незворотною навіть після відміни препаратів, які зумовили її розвиток. Ризик розвитку зростає  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Здійснювати контроль стану периферичної нервової системи.</li> <li>● Призначити нейралгін.</li> <li>● Призначити лідокаїн місцево.</li> <li>● Призначити антидепресанти.</li> <li>● Призначити тіамін і рибофлавін.</li> <li>● При відновленні лікування призначити інший препарат. <ul style="list-style-type: none"> <li>● Може виникнути необхідність припинити прийом усіх</li> </ul> </li> </ul>   |

| Побічна реакція                                  | Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію                    | Клінічні прояви  | Тактика ведення пацієнта  |
|--|---|--|---|
|  |   | з подовженням тривалості лікування, за попередньої наявності у пацієнта периферичної нейропатії, у випадку розвиненої ВІЛ-інфекції та при одночасному застосуванні з іншими лікарськими препаратами, які можуть зумовлювати периферичну нейропатію.  | антиретровірусних препаратів до зникнення симптомів.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Слід здійснити заміну ddI або d4T на препарат класу НІЗТ, позбавлений нейротоксичної дії (TDF, ABC).</li> <li>• За наявності стійких виражених симптомів нейропатії слід розглянути можливість призначити схему АРТ без НІЗТ.</li> </ul>   |
| Підвищення рівня трансаміназ > норми в 5-6 разів | Всі ННІЗТ (особливо NVP)<br>Більшість НІЗТ<br>Всі ІІІ<br>Маравірок. | Звичайно перебігає безсимптомно або з неспецифічними симптомами.<br>Може розвиватися при відміні препаратів TDF і FTC/3TC у пацієнтів з ко-інфекцією ВГВ/ВІЛ внаслідок загострення ВГВ-інфекції.<br>AZT, ddI, d4T можуть зумовлювати реакції гепатотоксичності, асоційовані з лактацидозом, з мікро- або макровезикулярним стеатозом печінки внаслідок мітохондріальної токсичності.<br>Ризик розвитку підвищується за | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Здійснювати контроль АЛТ через два тижні після початку лікування, потім щомісяця протягом 6 місяців, потім кожні 3 місяці або частіше при наявності відхилень у біохімічних показниках крові.</li> <li>• Виключити інші причини порушення: прийом гепатотоксичних лікарських препаратів, наркотиків; загострення або гостру ВГВ або ВГС-інфекцію.</li> <li>• Слід здійснити заміну ННІЗТ на посилені ІІІ в межах основних і альтернативних схем або призначити схему на основі 3 НІЗТ, а також здійснити відміну інших потенційно гепатотоксичних не АРВ -препаратів.</li> </ul> |

| Побічна реакція                       | Препарат(и), які викликають таку побічну реакцію              | Клінічні прояви   | Тактика ведення пацієнта  |
|---------------------------------------|---|---|---|
|                                       |   | наявності ко-інфекції ВГВ або ВГС/ВІЛ, алкоголізму, зловживання алкоголю, одночасного прийому інших гепатотоксичних лікарських засобів (рифампіцин).  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• У ряді випадків, за умови ретельного лабораторного моніторингу, можливе індивідуальне рішення щодо продовження прийому ІІ.</li> </ul>  |
| Важка тубулярна ниркова недостатність | TDF. Частіше в осіб із попереднім ураженням нирок в анамнезі. | <p>Розвивається протягом перших тижнів-місяців від початку лікування.</p> <p>Лабораторно проявляється підвищенням рівня креатиніну сироватки крові, протеїнурією, глюкозурією, гіпокаліємією, метаболічним ацидозом. Клінічні прояви можуть бути відсутні або нагадувати Синдром Фанконі зі слабкістю та міалгіями.</p> <p>Факторами ризику є старший вік, низька маса тіла і низька кількість CD4- лімфоцитів.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Відміна TDF</b> та інших препаратів схеми АРТ необхідна у випадку важкої ниркової тубулярної недостатності.</li> <li>• Призначення патогенетичної терапії із введенням розчинів електролітів.</li> <li>• На підставі результатів спостереження кількох хворих є повідомлення про необхідність гемодіалізу у випадку виникнення ускладнень.</li> <li>• Кількість відомостей лишається недостатньою.</li> </ul> |

### 13.3. Моніторинг токсичності АРТ та побічних реакцій АРВ-препаратів

Планові медичні огляди і обстеження пацієнтів, які отримують АРТ, проводяться не рідше одного разу на 3 місяці або частіше, залежно від клінічної ситуації. Варто зазначити, що в перші шість місяців терапії оптимальним є щомісячні огляди і лабораторно-інструментальні дослідження.

При застосуванні схеми АРТ, яка містить AZT, загальноклінічний аналіз крові повинен бути проконтрольований через 2 тижні лікування, у подальшому щомісячно протягом перших 6 місяців.

Схеми на основі ННІЗТ також потребують щомісячного контролю біохімічних показників в перші шість місяців лікування.

При кожному плановому візиті пацієнта до ЗОЗ має проводитися збір скарг, уточнення анамнезу, об'єктивне фізикальне обстеження, оцінка прихильності та адекватності соціальної і психологічної підтримки.

Через рік після початку АРТ у випадку її ефективності та хорошої переносимості планові медичні огляди і обстеження пацієнтів можна проводити кожні 3-6 місяців, але не рідше 1 разу на 6 місяців.

Таблиця 17. Плановий лабораторний моніторинг побічних реакцій АРВ-препаратів

| Оцінка                                      | Тижні |                 |   |   | Місяці |                 |                 |   |   |   |   |    |    |    |
|---|-------|-----------------|---|---|--------|-----------------|-----------------|---|---|---|---|----|----|----|
|   | 0     | 2               | 4 | 8 | 3      | 4               | 5               | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Лабораторні дослідження:                    | x     | x               | x | x | x      |                 |                 | x |   |   |   |    |    | x  |
| гемоглобін                                  | x     | x <sup>15</sup> | x | x | x      |                 |                 | x |   |   | x |    |    | X  |
| лейкоцити та формула                        | x     | X <sup>17</sup> | x | x | x      |                 |                 | x |   |   | x |    |    | X  |
| тромбоцити                                  | x     |                 |   |   | x      |                 |                 | x |   |   | x |    |    | x  |
| білірубін, АЛТ, АСТ                         | x     |                 | x | x | x      | x <sup>16</sup> | X <sup>18</sup> | x |   |   | x |    |    | x  |
| сечовина, креатинін                         | x     |                 |   |   | x      |                 |                 | x |   |   | x |    |    | x  |
| кліренс креатиніну (перед призначенням TDF) | x     |                 |   |   |        |                 |                 |   |   |   |   |    |    |    |
| глюкоза крові <sup>17</sup>                 | x     |                 |   |   |        |                 |                 | x |   |   |   |    |    | x  |
| білок та білкові фракції                    | x     |                 |   |   |        |                 |                 | x |   |   |   |    |    | x  |
| ліпідний профіль (ЗХ,                       | x     |                 |   |   |        |                 |                 | x |   |   |   |    |    | x  |

<sup>15</sup> При застосуванні AZT

<sup>16</sup> При застосуванні ННІЗТ

<sup>17</sup> При застосуванні ІП або наявності в анамнезі цукрового діабету або порушення толерантності вуглеводів визначення глюкози крові доцільно проводити частіше.



|                              |   |  |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |  |   |
|------------------------------|---|--|--|---|--|--|---|--|--|---|--|--|--|---|
| тригліцериди, ЛПВЩ,<br>ЛПНЩ) |   |  |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |  |   |
| загальний аналіз сечі        | x |  |  | x |  |  | x |  |  | x |  |  |  | x |

Особливості моніторингу побічних реакцій окремих АРВ- препаратів та тактика обстеження пацієнтів при виникненні конкретних клінічних ситуацій наведені у табл. 15 та 16.

Згідно з *Порядком здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, затвердженим наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 р. № 898*, про усі випадки виникнення побічних реакцій, включаючи передбачувані, які наведені в інструкції до медичного застосування лікарського засобу, лікар зобов'язаний повідомляти до Державного фармакологічного центру МОЗ України за стандартною формою повідомлення про побічні реакції, визначені у вищезазначеному наказі.

Метою фармакологічного нагляду є виявлення, оцінка та аналіз виявлених побічних реакцій для контролю якості лікарських засобів. Своєчасне виявлення та повідомлення про побічні реакції АРВ-препаратів є важливою умовою для формування безпечних практик застосування препаратів та розвитку національних рекомендацій щодо застосування тих або інших АРВ-препаратів.

#### 13.4. Прихильність до АРТ

Прихильність до АРТ чітко корелює із досягненням максимальної супресії вірусу, зниженням ризику розвитку мутацій резистентності, поліпшенням виживаності та якості життя пацієнта.

У зв'язку з тим, що оптимальним є початок АРТ на підставі імунологічних показників, до виникнення клінічних ознак захворювання необхідним є позитивний прийом АРВ-препаратів (з урахування доз, схем, частоти прийому), питання прихильності залишається серйозним викликом як для самого пацієнта, так і для системи надання допомоги. Цей документ зосереджується лише на базових питаннях формування, оцінки та поліпшення прихильності.

Прихильність до терапії означає, що пацієнт свідомо, ретельно та постійно дотримується режиму лікування, а саме:

- вчасно приймає ліки;
- приймає їх у необхідних, призначених лікарем комбінаціях та дозі;
- дотримується рекомендованої кратності прийому ліків, виключаючи пропуски (переривання) прийому АРВ- препаратів;
- дотримується рекомендацій щодо дієти та інших спеціальних рекомендацій.

Фактично прихильність до лікування може бути забезпеченою тільки у випадку, коли лікування є пріоритетною та невід'ємною частиною життя пацієнта.

Недостатнє дотримання режиму лікування, низька прихильність загрожують вкрай несприятливими наслідками для ВІЛ-інфікованої особи: підвищується ймовірність неефективного лікування, є ризик виникнення стійкості ВІЛ до ліків, ускладнюється проведення АРТ у майбутньому (складніший вибір ефективної схеми, обмеження терапевтичного вибору, більше невідомих токсичних ефектів та ін.), можливе подальше прогресування захворювання, знижується виживання пацієнта та підвищується ризик смерті.

Низький або недостатній рівень прихильності до АРТ небезпечний не лише для пацієнта, а й для громадського здоров'я. Розповсюдження стійкого до ліків вірусу підвищує ймовірність передачі резистентності до нових ВІЛ-інфікованих осіб, що ускладнюватиме їх лікування.

З економічної точки зору, високий рівень поширення резистентних штамів ВІЛ призведе до необхідності визначення профілю резистентності перед початком лікування кожного пацієнта та застосування нових дорожчих схем лікування.

Низький рівень прихильності корелює з підвищеним ризиком прогресування захворювання, таким чином, збільшує витрати на лікування ОІ, госпіталізацію, непрацездатність, догляд за важкохворими.

#### ***13.4.1. Перешкоди до забезпечення високої прихильності***

Визначено декілька груп чинників, які можуть впливати на ступінь прихильності до лікування: з боку пацієнта та його найближчого оточення; з боку системи надання медичної допомоги та організації супроводу АРТ; а також з боку схеми лікування.

Інформація, яка надається пацієнту, повинна бути надана йому у зрозумілій формі та зрозумілою мовою. Розуміння інформації є критичним для забезпечення високої прихильності лікування.

##### *Чинники з боку пацієнта та його найближчого оточення*

Роль самих пацієнтів для забезпечення успіху лікування є надзвичайно важливою. Дослідження довели, що такі фактори, як стать, раса, вік, соціально-економічний статус, рівень освіти та вживання наркотиків у минулому, не є надійними прогностичними критеріями високої прихильності. До того ж рівень прихильності окремої особи з плином часу може змінюватися. Згідно з досвідом, більшість ЛЖВ, які отримують лікування, принаймні одноразово демонструють низьку прихильність.

Ймовірні причини низького рівня прихильності:

- низький рівень інформованості та нерозуміння пацієнтом мети та режиму лікування;
- психічні захворювання та розлади, зокрема депресія, тривожність;
- страх або негативний досвід побічних реакцій препаратів;
- недостатня підтримка хворого з боку сім'ї та близького оточення;
- страх викриття ВІЛ-статусу, занепокоєність, що прийом препаратів може сприяти розголошенню діагнозу;
- хибні погляди та переконання;
- активне споживання наркотиків та алкоголю відбивається на здатності хворого пристосовуватися до рутинного прийому препаратів та дотримуватися режиму лікування.

*Чинники з боку системи надання медичної допомоги та організації супроводу АРТ*

Ймовірні причини низького рівня прихильності:

- відсутність в ЗОЗ стратегії формування та підтримки прихильності;
- недоліки в організації надійного та зручного для пацієнта доступу до медичної допомоги або лікарських препаратів;
- непартнерські стосунки між лікарем і пацієнтом; недооцінка активної ролі пацієнта у прийнятті рішень стосовно лікування;
- дискримінація та осуджуюче ставлення до пацієнта з боку медичного персоналу;
- брак знань та навичок медичних та соціальних працівників щодо формування високого рівня прихильності;
- відсутність комплексності послуг, зосереджених на потребах пацієнта;
- незадовільне партнерство з іншими організаціями, які можуть сприяти формуванню та підтримці високого рівня прихильності.

*Чинники, пов'язані зі схемою АРТ*

Кожен пацієнт має свої індивідуальні потреби та уподобання стосовно дози, кількості таблеток, режиму прийому, дієтичних рекомендацій. Пацієнти по-різному сприймають побічні реакції лікарських препаратів. Те, що легко вдається одному, може становити серйозні труднощі для іншого.

Ймовірні причини низького рівня прихильності:

- токсичність та побічні реакції лікування;
- негативна взаємодія препаратів АРТ між собою, а також з лікарськими засобами для лікування ОІ та інших станів;
- необхідність прийому препаратів частіше, ніж двічі на добу;
- велика кількість таблеток/капсул або їх великий розмір;
- складні дієтичні вимоги, складний режим прийому ліків (наприклад, один препарат схеми натщесерце, а інший - після їжі);

- особливі умови зберігання препаратів (необхідність зберігання у холодильнику).

Історичні дослідження, які вивчали прихильність, свідчили, що тільки суворе дотримання пацієнтом режиму лікування (прихильність більше 95% або пропуск не більше 2 доз препарату за місяць) сприяє успіху лікування. У той же час недавні дослідження з вивчення посиленних інгібіторів протеази та EFV свідчать, що такі суворі вимоги можуть бути пом'якшені для препаратів з тривалим періодом напіввиведення та високим генетичним бар'єром резистентності. Проте формування та підтримка прихильності залишається актуальним та важливим питанням антиретровірусної терапії.

#### **13.4.2. Оцінка прихильності**

На сьогодні не існує «золотого стандарту» для оцінки прихильності пацієнта до лікування. Є декілька підходів та інструментів для її визначення.

Незважаючи на те, що опитування пацієнта визнається більшістю дослідників як такий метод, що перебільшує прихильність на 20%, саме його рекомендують використовувати для оцінки прихильності. Якщо пацієнт навіть під час опитування показує низьку або помірну прихильність – ситуація вимагає термінового втручання саме через завищену самооцінку пацієнта. При цьому найважливішим фактором є дружня, неосуджуюча форма опитування та стандартизована методика, яка включає детальні питання про схему лікування, здатність ідентифікувати лікарські засоби, які приймає пацієнт, режим лікування (кратність та час прийому), пропуск доз препаратів протягом останніх 3 діб або тижня.

Моніторинг своєчасності та пропуску візитів пацієнта до ЗОЗ, підрахунок таблеток також повинні використовуватися для оцінки прихильності як доповнення до опитування пацієнта.

Прогностичні чинники високого рівня прихильності:

- здатність хворих включити прийом ліків у режим свого повсякденного життя;
- усвідомлення важливості лікування та прийому всіх доз препаратів;
- усвідомлення того, що недотримання режиму лікування призводить до формування резистентності збудника до ліків;
- регулярне дотримання графіка відвідування ЗОЗ;
- можливість впоратися з незручностями при прийомі ліків;
- наявність емоційної і практичної підтримки.

Дуже важливою є оцінка прихильності на початковому етапі лікування, який має специфічні характеристики, у тому числі:

- рівень стресу, який відчуває пацієнт, та ефективність його подолання;
- віра в ефективність терапії;

- баланс між усвідомленими перевагами лікування та наявністю обмежень, які накладає його дотримання;
- важливість соціально-психологічної підтримки.

Пацієнти, які звертаються до ЗОЗ, можуть перебувати на різних стадіях готовності до АРТ: обмірковування призначення АРТ, підготовка до початку АРТ, дотримання режиму лікування. Першим кроком є оцінка цієї стадії та здійснення втручань щодо підтримки прихильності, відповідно до ступеня готовності. Систематичне спостереження пацієнта від моменту встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції є передумовою хорошої підготовки пацієнта до АРТ та запорукою високої прихильності.

Випадки пізнього (CD4-лімфоцити <200 кл/мкл) або дуже пізнього (CD4-лімфоцити <50 кл/мкл) звернення пацієнтів до ЗОЗ ускладнюють формування прихильності. У таких випадках необхідно докласти зусиль для виявлення найсуттєвіших перешкод до прихильності та забезпечити пацієнту підтримку, необхідну для максимально швидкого початку АРТ.

#### ***13.4.3. Заходи щодо підвищення прихильності.***

Перед призначенням першої схеми лікування необхідно оцінити готовність пацієнта до прийому ліків та визначити чинники (див. Розділ 13.4.1. Перешкоди до забезпечення високої прихильності), які потребуватимуть пильної уваги та допомоги або додаткової підтримки пацієнта.

Необхідно надати пацієнту в письмовій формі щоденну схему лікування із зазначенням назви кожного препарату, його дози, кількості таблеток (капсул) на один прийом, часу прийому, узгодження прийому препаратів з прийомом їжі, можливих побічних реакцій, імовірних порушень стану, що потребують термінового звернення до ЗОЗ, дати особливі вказівки щодо використання та зберігання ліків. Перед початком лікування потрібно обов'язково показати пацієнту, як виглядають призначені препарати. Пацієнт повинен розуміти та вірити, що перша схема це зазвичай найкращий, найпростіший та найпотужніший варіант лікування, який повинен забезпечити максимальну супресію вірусу та покращити якість життя. Необхідно визначити коло осіб, які сприятимуть дотриманню високої прихильності лікування.

Індивідуалізація лікування разом із залученням пацієнта до процесу прийняття рішень про призначення лікування є ключовою складовою успіху лікування, забезпечення прихильності. Найголовнішим принципом успішного лікування є обговорення зрозумілого для пацієнта плану лікування, обстеження та погодження цього плану з пацієнтом. Створення довірливих відносин медичного та іншого персоналу з пацієнтом та підтримка партнерських стосунків протягом тривалого часу сприятимуть підвищенню прихильності, а отже, і результатів лікування.

Наріжним каменем високої прихильності до лікування є фокусування на інтересах та потребах пацієнта. Результати мета-аналізу 19 досліджень з питань

прихильності свідчать, що пацієнти, які залучалися до програм з формування прихильності у 1,5 разу частіше демонстрували прихильність вище 95%.

Успішними визнані такі заходи підвищення прихильності :

- індивідуальне консультування та формування навичок;
- групи формування та підтримки прихильності;
- консультації за принципом «рівний-рівному»;
- поведінкові інтервенції;
- когнітивно-поведінкові та нагадувальні стратегії;
- залучення кейс-менеджерів та навчання оточення.

Для успішного формування та підтримки прихильності рекомендовано впроваджувати мультидисциплінарний підхід.

Таблиця 18. Стратегії та підходи для забезпечення високої прихильності до лікування

| Стратегії  | Приклади  |
|--|---|
| Впровадження командного мультидисциплінарного підходу. Створення доступної для пацієнта команди медичних та немедичних працівників, що забезпечує довіру пацієнта. | Лікарі, медичні сестри, кейс-менеджери, соціальні працівники, консультанти, психологи об'єднані в мультидисциплінарну команду (далі – МДК).   |
| Створення атмосфери взаємної довіри та поваги.   | Впровадження командного мультидисциплінарного підходу. Обираються члени МДК, які забезпечують позитивне емоційне сприйняття пацієнтом ЗОЗ, де він отримує допомогу, у тому числі АРТ.   |
| Забезпечення готовності до початку АРТ.  | Впровадження командного мультидисциплінарного підходу. Організація систематичного спостереження, догляду та підтримки. Навчання та інформування пацієнта.   |
| Виявлення потенційних перешкод до прихильності перед початком АРТ  | Соціально-психологічні аспекти.<br>Активне вживання психоактивних речовин або високий ризик рецидиву вживання наркотиків.<br>Низький рівень інформованості.<br>Скептичне ставлення до АРТ.<br>Страх розголошення діагнозу.<br>Напружений графік роботи та/або часті відраджень. |

|  |   |
|--|---|
|  | Перебої у забезпеченні препаратами та складнощі при їх отриманні.   |
| Забезпечення доступу пацієнта до необхідних «ресурсів».              | Організація лікування психіатричних захворювань та/або хімічної залежності.<br>Організація зручного для пацієнта графіка обстеження, відвідувань лікаря, отримання лікарських засобів.<br>Доступ до необхідного лабораторного та інструментального супроводу.<br>Наявність допоміжних засобів підтримки прихильності (контейнери для ліків, флаєри, буклети та ін.)       |
| Залучення пацієнта до вибору схеми лікування                         | Для кожної з потенційних схем слід обговорити і обміркувати прийнятність для пацієнта передбачуваних побічних реакцій, частоти прийому ліків, кількості таблеток, вимог до зберігання препаратів, вимог до харчування.<br>Важливо сприяти усвідомленню наслідків недостатньої прихильності.<br>Визнання провідної ролі самого пацієнта у прийнятті рішень щодо лікування. |
| Оцінка прихильності під час кожного візиту до ЗОЗ, що проводить АРТ. | Оцінка рівня прихильності пацієнта членами МДК.<br>Використання відкритих питань під час опитування (наприклад: «Скажіть, будь ласка, як Ви приймали препарати протягом останніх трьох днів? У який час?»).<br>Впровадження простого оціночного опитувальника, який пацієнт може заповнити під час очікування медичного огляду у ЗОЗ.                                     |
| Встановлення причини низької прихильності.                           | Проблеми, пов'язані з прийомом препаратів.<br>Неспроможність приймати визначені дози препаратів у належний час.<br>Недотримання вимог щодо прийому їжі.   |
| Виявлення причин низької прихильності                                | Побічні реакції препаратів.<br>Невідповідність між режимом лікування та режимом дня.<br>Незручна форма випуску.<br>Забудькуватість, нейрокогнітивні розлади.<br>Нерозуміння рекомендацій щодо дози препаратів.<br>Недостатнє розуміння проблеми медикаментозної стійкості та її зв'язку з прихильністю.<br>Втома від прийому ліків.                                       |

|                          |  |
|--------------------------|--|
|                          | Переоцінка інших потенційних перешкод.                 |
| Оцінка і спрощення схеми | Впровадження командного мультидисциплінарного підходу. |

#### **13.4.4. Організація соціально-психологічного супроводу**

Супровід пацієнтів є комплексним процесом, зосередженим на індивідуальних потребах пацієнта, який має здійснюватись з моменту встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції та тривати протягом всього життя. Супровід включає постійний контроль стану здоров'я пацієнта, попередження та лікування опортуністичних інфекцій, інших ко-інфекцій та супутніх захворювань, моніторинг імунного статусу та ВН, підготовку до АРТ та її проведення, консультування, підтримку прихильності до лікування, психологічну та соціальну підтримку, забезпечення спадковості та послідовності надання допомоги в повному обсязі.

Найкращою підтримкою для ЛЖВ є мережа спеціалізованих закладів з необхідною кількістю фахівців та спеціалістів. Для організації супроводу наказом по закладу створюються мультидисциплінарні команди, до складу яких входять лікар, медичні сестри, кейс-менеджери, соціальні працівники, психологи. До команди медичних працівників поряд з лікарем-інфекціоністом доцільно, за потребою, включати фтизіатра, офтальмолога, невропатолога, гінеколога, дерматолога, психіатра, нарколога. Необхідним є залучення до МДК соціальних працівників та психологів державних установ або забезпечення додаткового немедичного штату ЗОЗ для здійснення супроводу. Керівництво ЗОЗ повинно створити умови для ефективного партнерства з ВІЛ-сервісними НУО та організаціями ЛЖВ. Саме така модель соціально-психологічного супроводу ВІЛ-інфікованого пацієнта є найефективнішою.

Командна робота є важливим та ефективним методом організації надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим. Для організації своєї роботи у кожній команді повинен бути розроблений план та графік роботи. Організує роботу команди лікар або кейс-менеджер. Щонайменше один раз на 10 днів проводяться робочі зустрічі команди для обговорення проблемних питань та досягнень у роботі з пацієнтами.

## **14. Попередження подальшої передачі вірусу**

### **14.1. Консультування пацієнта**

Консультування є важливою складовою супроводу пацієнта. Воно має проводитися вже при первинному обстеженні ВІЛ-інфікованого пацієнта та включати оцінку та обговорення соціальних умов життя, що допоможе у визначенні готовності пацієнта до співробітництва та прогнозування обсягу допомоги, якої він потребує.

Консультування повинно охоплювати такі теми:



- стиль життя та проблеми, які можуть заважати лікуванню (наприклад, вживання алкоголю або наркотиків, умови проживання тощо);
- проблеми/труднощі у родині, з дітьми, у школі, яку відвідують діти;
- робота (її наявність, графік та години роботи, відрядження, фінансова забезпеченість);
- можливість безпечного зберігання медикаментів, в тому числі у холодильнику (за необхідності);
- хто з близького оточення пацієнта має знати про його ВІЛ-позитивний статус;
- з ким медичні та соціальні працівники можуть говорити на теми, пов'язані зі станом здоров'я пацієнта.

Лікар, який супроводжує хворого на ВІЛ-інфекцію, повинен провести з пацієнтом розмову та переконатися у розумінні ним наступної інформації:

- шляхи передачі ВІЛ та надійні засоби попередження інфікування;
- значення показника кількості лімфоцитів CD4-лімфоцитів і ВН;
- які інші дослідження необхідні та з якою метою вони проводяться.

З пацієнтом необхідно обговорити шляхи попередження або зменшення ризикованої поведінки (наприклад, необхідність використання презервативів для попередження передачі ВІЛ іншим особам). Важливо зазначити, що незахищений статевий контакт з ВІЛ-позитивними партнерами сприяє суперінфекції іншим штамом ВІЛ. Це може суттєво погіршити ситуацію, якщо останній відрізняється стійкістю до АРВ-препаратів. Необхідно обговорити необхідність захисту від ПСШ.

У разі негативних результатів серологічного обстеження на інфікування токсоплазмою (IgG), необхідно пояснити шляхи передачі токсоплазмозу. Особливий наголос необхідно зробити на шляхи передачі та профілактику інфікування вірусами гепатитів А, В та С.

Для пацієнтів, які вживають наркотики, треба наголосити на важливості відмови від наркотиків. Якщо пацієнт не може або не хоче припинити вживання наркотиків, слід обговорити методи, які можуть призвести до зменшення кількості частоти вживання наркотику, зміни ін'єкційного способу споживання або припинення сумісного використання голок, шприців та інших засобів споживання наркотиків. У разі вживання пацієнтом опіатів необхідно надати інформацію про діючі у регіоні програми замісної підтримуючої терапії бупренорфіном та метадоном.

Інформація, надана пацієнту лікарем, повина бути докладною та підтримана при консультуванні медичною сестрою, психологом, соціальним працівником, консультантом за принципом «рівний-рівному».

#### **14.2. Роль антиретровірусної терапії як методу профілактики**

Антиретровірусна терапія відіграє важливу роль у попередженні передачі ВІЛ. Максимальна супресія реплікації ВІЛ та досягнення невизначального рівня ВН ВІЛ асоціюється зі зниженням концентрації вірусу у генітальних секретах (спермі, вагінальних виділеннях). Опубліковані дослідження підтвердили значне зниження рівня передачі ВІЛ статевим шляхом, за відсутності ІПСШ, серед дискортантних пар у разі максимальної супресії ВІЛ під впливом АРТ.

Велика кількість досліджень демонструють пряму залежність між рівнем вірусного навантаження та можливістю передачі ВІЛ. Яскравим прикладом успішної стратегії використання АРТ, як ефективного методу профілактики, є успішність програм попередження передачі ВІЛ від матері до дитини. Саме запровадження комбінованої АРТ для вагітних сприяло зниженню рівня передачі ВІЛ від матері до дитини нижче порога 2% у розвинених країнах. При безумовній важливості профілактичних програм, спрямованих на поведінкові зміни та зниження ризикованої поведінки, розширення доступу до АРТ відіграє ключову профілактичну роль у попередженні поширення епідемії.

Ефективний та безперервний прийом АРТ з максимальною супресією вірусу у поєднанні з використанням презервативів, безпечною статевою поведінкою, діагностикою та лікуванням ОІ та ко-інфекцій, а також впровадження безпечних ін'єкційних практик та розширення доступу до програм ЗПТ є складовими попередження передачі ВІЛ через кров, статевим та перинатальним шляхами.

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

**Додаток 1 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків**

**Переглянута клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та  
підлітків, ВООЗ, 2006 р.**

Офіційно зареєстровані випадки захворювання на ВІЛ-інфекцію на момент взяття ВІЛ-інфікованих осіб під диспансерний нагляд та випадки смерті ВІЛ-інфікованих хворих кодуються відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я десятого перегляду (МКХ-10).

| <b>Клінічна класифікація стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків</b>  | <b>Код за МКХ-10</b> |
|---|----------------------|
| <b>ГОСТРА ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ</b>  |                      |
| Безсимптомна  | Z. 21                |
| Гострий ретровірусний синдром   | B 23.0               |
| <b>КЛІНІЧНА СТАДІЯ I</b>  |                      |
| Рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, середній отит, тонзиліт, фарингіт – 2 або більше епізодів протягом 6 місяців)              | B 20.1               |
| Оперізувальний лишай  | B.20.3               |
| Ангулярний хейліт   | B.23.8               |
| Рецидивуючий афтозний стоматит (два або більше епізодів протягом 6 місяців)   | B.23.8               |
| Папульозний сверблячий дерматит   | B.23.8               |
| Себорейний дерматит   | B.23.8               |
| Грибкові ураження нігтів  | B.20.5               |
| <b>КЛІНІЧНА СТАДІЯ III</b>  |                      |
| Немотивована хронічна діарея тривалістю понад 1 міс   | B.22.7               |
| Рецидивуючий кандидоз (молочниця) ротової порожнини (два або більше епізодів протягом 6 місяців)  | B.20.4               |
| Волосиста лейкоплакія язика   | B.23.8               |
| Важкі бактеріальні інфекції (пневмонія, менінгіт, емпієма, гнійний міозит, артрит або остеомиєліт, бактеріємія, важкі запальні захворювання малого таза та ін.) | B.20.1               |
| Гострий некортизуючий виразковий стоматит, гінгівіт або некротизуючий виразковий періодонтит  | B.22.7               |
| <b>КЛІНІЧНА СТАДІЯ IV</b>   |                      |
| Легеневий туберкульоз   | B 20.0               |

|  |                  |
|--|------------------|
| Позалегеновий туберкульоз (в тому числі лімфатичних вузлів)  | V 20.0           |
| Нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція або дисемінований нетуберкульозний мікобактеріоз   | V 20.0           |
| Пневмоцистна пневмонія   | V 20.6           |
| Рецидивуючі бактеріальні пневмонії (два або більше епізодів протягом одного року)  | V 20.1           |
| Рецидивуюча сальмонельозна бактеріємія, викликана нетифоїдними сальмонелами  | V.20.1           |
| Цитомегаловірусний ретиніт ( $\pm$ коліт)  | V 20.2           |
| Хронічна або персистуюча інфекція, викликана вірусом простого герпесу тривалістю понад 1 міс.  | V 20.3           |
| Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)  | V 20.3           |
| Токсоплазмоз   | V 20.8           |
| Вісцеральний лейшманіоз  | V 20.8           |
| Криптоспоридіоз (з діареєю тривалістю понад 1 міс.)  | V.20.8           |
| Хронічний ізоспороз  | V.20.8           |
| Дисеміновані мікози (кандидоз, кокцидіомікоз, гістоплазмоз)  | V 20.4<br>V.20.5 |
| Криптококовий менінгіт   | V 20.5           |
| Саркома Капоші і ВІЛ-асоційовані злоякісні новоутворення (лімфома головного мозку, інвазивний рак шийки матки, карцинома прямої кишки) | V 21.0<br>V.21.8 |
| Т-клітинна лімфома Ходжкіна <sup>18</sup>  | V.21.3           |
| ВІЛ-асоційована енцефалопатія  | V 22.0           |
| ВІЛ-асоційована кардіоміопатія   | V 23.8           |
| ВІЛ-асоційована нефропатія   | V 23.8           |
| Синдром виснаження (ВІЛ-кахексія)  | V 22.2           |
| Немотивована втрата ваги (понад 10% протягом 6 місяців)  | V.22.2           |

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

<sup>18</sup> Віднесення до 4 клінічної стадії розглядається у випадку отримання достатньої доказової бази.

**Додаток 2 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків**

**Визначення випадку ВІЛ-інфекції/СНІДу для здійснення епідеміологічного  
нагляду (ВООЗ, 2007)**

Випадок ВІЛ-інфекції визначається як особа з ВІЛ-інфекцією, незалежно від клінічної стадії.

Останній перегляд ВООЗ визначення випадку ВІЛ-інфекції включає: гостру ВІЛ-інфекцію, хронічну ВІЛ-інфекцію (стадії 1 і 2), розвинену ВІЛ-інфекцію (стадія 3) і СНІД (стадія 4).

Усі виявлені випадки ВІЛ-інфекції вимагають підтвердження діагнозу за результатами лабораторних досліджень, проведених відповідно до діючих чинних нормативних документів України.

Звітування за випадками ВІЛ-інфекції, що включає гостру та хронічну ВІЛ-інфекцію, повинно здійснюватись відповідно до стандартного визначення випадку на основі клінічних та/або імунологічних критеріїв.

Для забезпечення визначення випадку ВІЛ-інфекції, звітування та епідеміологічного нагляду дитиною визначено особу 0-14 років включно, дорослим – особу віком понад 15 років і старші.

Таблиця 19. Стадії ВІЛ-інфекції ВООЗ для здійснення епідеміологічного нагляду:

| Стадія ВІЛ-інфекції <sup>19</sup> | Абсолютна та відносна кількість CD4-лімфоцитів              |
|-----------------------------------|---|
| Гостра ВІЛ-інфекція               |   |
| Хронічна ВІЛ-інфекція             |   |
| Стадія 1 (ВІЛ-інфекція)           | ≥ 500 кл/мкл  |
| Стадія 2 (ВІЛ-інфекція)           | 350-499 кл/мкл  |
| Стадія 3 (Розвинена ВІЛ-інфекція) | 300-349 кл/мкл  |
| Стадія 4 (СНІД)                   | Абсолютна кількість <200 кл/мкл або відносна кількість <15% |

**Гостра ВІЛ-інфекція**

<sup>19</sup> Для дорослих та дітей старше 5 років.

Стандартного визначення гострої ВІЛ-інфекції немає. Водночас звітування про випадки гострої ВІЛ-інфекції, якщо такий діагноз встановлено і задокументовано, може бути корисним, а тому має заохочуватися. Гостра ВІЛ-інфекцію встановлюється у новонароджених, дітей, підлітків та дорослих. Вона може бути безсимптомною або супроводжуватися розвитком гострого ретровірусного синдрому різного ступеня вираженості.

Звичайно гостра ВІЛ-інфекція проявляється гострим захворюванням з лихоманкою через 2-4 тижні після контакту з вірусом, часто з лімфаденопатією, фарингітом, макуло-папульозним висипом, орогенітальними виразками і менінгоенцефалітом. Крім того, іноді спостерігаються транзиторна лімфопенія, в тому числі значне зниження показника CD4-лімфоцитів, та опортуністичні інфекції, які, проте, не слід плутати з клінічними станами, властивими розвиненій ВІЛ-інфекції, і захворюваннями, вказаними у класифікації клінічних стадій хронічної ВІЛ-інфекції.

**Гостру ВІЛ-інфекцію можна визначити на основі нещодавнього виникнення антитіл до ВІЛ або визначення компонентів (РНК-ВІЛ або ДНК-ВІЛ або/та ультрачутливий антиген p24 ВІЛ) з негативним (або частково реактивним) результатом дослідження на антитіла до ВІЛ.**

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

**Додаток 3 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків**

**Антиретровірусні препарати та їх форми випуску для дорослих та  
підлітків в Україні**

| Міжнародна генерична назва препарату   | Скорочена назва | Форма випуску  |
|--|-----------------|--|
| <b>Нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)</b>   |                 |  |
| Зидовудин  | AZT             | капс. 100 мг<br>табл. 250 мг<br>табл. 300 мг                             |
| Ламівудин  | 3TC             | табл. 150 мг   |
| Ставудин   | d4T             | капс. 30 мг  |
| Диданозин  | ddI             | капс. 400 мг<br>капс. 250 мг   |
| Абакавір   | ABC             | табл. 300 мг   |
| Тенофовіру дизопроксил   | TDF             | табл. 300 мг   |
| Комбінація Тенофовіру дизопроксил + Емтрицитабін   | TDF + FTC       | таб. Тенофовіру дизопроксил 300 мг / Емтрицитабін 200 мг                 |
| Комбінація Зидовудин + Ламівудин   | AZT + 3TC       | табл. Зидовудин 300 мг/<br>Ламівудин 150 мг                              |
| Комбінація Зидовудин + Ламівудин + Абакавір  | AZT + 3TC + ABC | табл. Зидовудин 300 мг/<br>Ламівудин 150 мг/Абакавір 300 мг              |
| <b>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)</b>  |                 |  |
| Ефавіренз (ефавіренц)  | EFV             | капс., табл. 200 мг<br>табл. 600 мг                                      |
| Невірапін  | NVP             | табл. 200 мг   |
| Етравірін  | ETR             | табл. 100 мг   |
| <b>Комбіновані лікарські форми нуклеозидних/нуклеотидних і ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (2 НІЗТ + ННІЗТ)</b> |                 |  |
| Комбінація Тенофовіру дизопроксил + Емтрицитабін + Ефавіренз   | TDF + FTC + EFV | табл. Тенофовіру дизопроксил 300 мг / Емтрицитабін 200 мг/<br>EFV 600 мг |
| <b>Інгібітори протеази (ІІ)</b>  |                 |  |
| Комбінація Лопінавір + Ритонавір   | LPV/rtv         | табл. Лопінавір 200 мг/ Ритонавір 50 мг                                  |

|                                  |     |                              |
|----------------------------------|-----|------------------------------|
| Нелфінавір                       | NFV | табл. 250 мг                 |
| Ритонавір                        | RTV | капс. 100 мг                 |
| Атазанавір                       | ATV | капс. 200 мг<br>капс. 150 мг |
| Фосампренавір                    | FPV | капс. 700 мг                 |
| Дарунавір                        | DRV | табл.400 мг<br>табл.600 мг   |
| <b>Інгібітори інтегрази (II)</b> |     |                              |
| Ралтегравір                      | RAL | табл.400 мг                  |

Торгову назву препаратів не вказано. Наразі в Україні зареєстровані різні торгові назви патентованих та генеричних препаратів.

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**



Додаток 4 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків

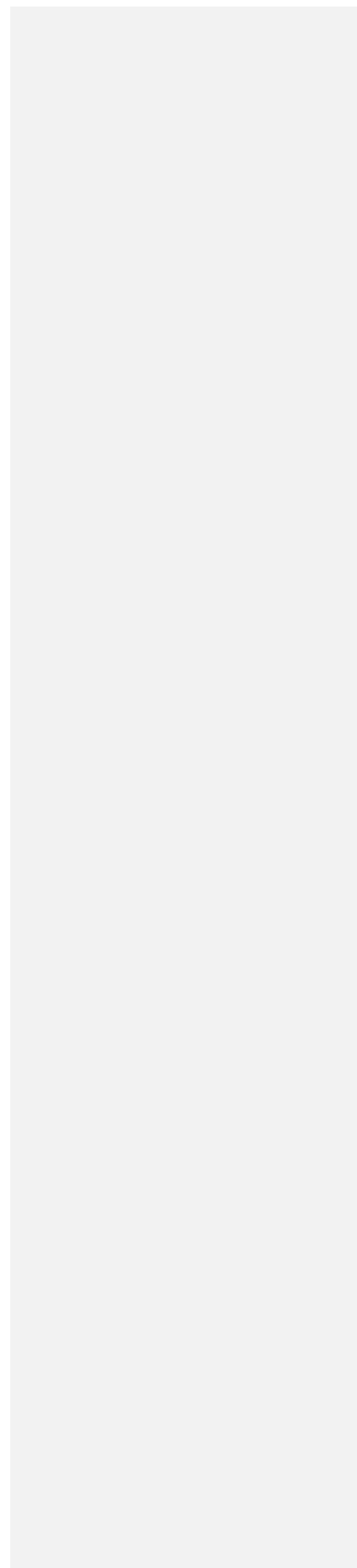
Особливості застосування окремих препаратів у схемах АРТ для naïвних  
пацієнтів

| Рекомендації         | Препарат   | Особливості застосування в окремих групах пацієнтів  |
|----------------------|------------|--|
| ННІЗТ                |            |  |
| Основний ННІЗТ       | EFV (AI)   | Не використовувати: протягом 1-го триместру вагітності, у жінок з високою ймовірністю вагітності.<br>Застосовувати з обережністю: за наявності нестабільних психічних захворювань.   |
| Альтернативний ННІЗТ | NVP (BI)   | Не застосовувати: <ul style="list-style-type: none"> <li>у пацієнтів з помірним та важким ураженням печінки (клас В або С за шкалою Чайлд-Пью)</li> <li>у жінок з кількістю CD4-лімфоцитів до початку АРТ &gt; 250 клітин/мкл, у чоловіків &gt;400 клітин/мкл.</li> </ul> Застосовувати з обережністю: <ul style="list-style-type: none"> <li>у пацієнтів, які отримують TDF/FTC (ЗТС) через наявність даних про ранню вірусологічну невдачу лікування при застосуванні цієї схеми (СІІ).</li> </ul> |
| ІІІ                  |            |  |
| Основний ІІІ         | LPV/r (AI) | Не застосовувати однократний прийом препарату у вагітних жінок.  |

|                                |                                    |  |
|--------------------------------|------------------------------------|--|
| Альтернативні ІІ               | ATV+rtv (1 раз на добу), AI        | Не застосовувати у пацієнтів, яким показаний прийом високих доз інгібіторів протонної помпи (далі – ІІІ) (>20 мг омепразолу на добу або еквівалентних доз інших препаратів). З обережністю застосовувати у пацієнтів, які приймають будь-які дози ІІІ, Н2-блокатори або антациди.  |
|                                | FPV+rtv (1 або 2 рази на добу), BI | Прийом 1 раз на добу прийнятний лише для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ. Всмоктування препарату не залежить від прийому їжі. Даних щодо безпечності застосування у вагітних жінок недостатньо.  |
| 2 НІЗТ                         |                                    |  |
| Основна комбінація 2НІЗТ       | TDF+FTC (або 3TC), AI              | З обережністю застосовувати: <ul style="list-style-type: none"> <li>• у комбінації з NVP через дані про ранню вірусологічну невдачу лікування;</li> <li>• у пацієнтів з нирковою недостатністю.</li> </ul>   |
| Альтернативна комбінація 2НІЗТ | AZT/3TC (BI)                       | З обережністю застосовувати у випадку наявної анемії або/і нейтропенії (перебіг може погіршуватися або поліпшуватися на фоні прийому зидовудину).  |
|                                | ABC/3TC (BI)                       | Не застосовувати у пацієнтів з позитивними результатами дослідження на HLA-B*5701.<br>З обережністю застосовувати при: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ВН ВІЛ &gt; 100,000 копій/мл (вища частота вірусологічної неефективності - АСТГ 5202);</li> <li>• високому ризику серцево-судинних захворювань.</li> </ul> |
| Прийнятна комбінація           | ddI+3TC, BI                        | Не використовувати у пацієнтів з панкреатитом або периферичною нейропатією в анамнезі.   |

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**



Додаток 5 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків

**Переваги та недоліки антиретровірусних препаратів, що застосовуються у  
схемах АРТ для наївних пацієнтів**

| Клас АРВ                                   | АРВ-препарат | Переваги   | Недоліки   |
|--|--------------|--|--|
| ННІЗТ<br>(у<br>алфавітн<br>ому<br>порядку) |              | <p>Переваги класу ННІЗТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• зберігають ПІ для терапевтичного вибору у майбутньому;</li> <li>• тривалий період напівжиття.</li> </ul>                 | <p>Недоліки класу ННІЗТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• низький генетичний бар'єр до формування резистентності ⇒ вищий ризик розвитку резистентності у випадку невдачі або переривання лікування;</li> <li>• потенціал перехресної резистентності;</li> <li>• шкірний висип;</li> <li>• ймовірність взаємодії з СУР450;</li> <li>• частіша передача мутацій резистентності іншим пацієнтам.</li> </ul> |
|  | Ефавіренц    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• висока вірусологічна ефективність;</li> <li>• найменша кількість таблеток на добу (1);</li> <li>• фіксована лікарська форма (EFV/TDF/FTC).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• нейропсихіатричні побічні ефекти;</li> <li>• посилення ефекту при прийомі жирних страв;</li> <li>• тератогенний вплив (вади розвитку нервової системи) при застосуванні у першому триместрі вагітності).</li> </ul>   |

| Клас АРВ                    | АРВ-препарат | Переваги   | Недоліки   |
|-----------------------------|--------------|--|--|
|                             | Невірапін    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• відсутній вплив прийому їжі;</li> <li>• менш виражений вплив на ліпідний обмін, ніж у EFV.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• вища ймовірність виникнення шкірного висипу, у тому числі серйозних реакцій гіперчутливості (синдром Стивенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз);</li> <li>• висока частота реакцій гепатотоксичності, у тому числі випадки некрозу печінки;</li> <li>• протипоказаний пацієнтам з помірним або важким ураженням печінки (класи В і С за шкалою Чайлд-Пью);</li> <li>• високий ризик ускладнень з боку печінки у жінок з кількістю CD4-лімфоцитів до початку АРТ &gt; 250 кл/мкл, у чоловіків &gt;400 кл/мкл</li> </ul> |
| ІІІ (в алфавітному порядку) |              | <p>Переваги класу ІІІ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• зберігають ННІЗТ для терапевтичного вибору у майбутньому;</li> <li>• високий генетичний бар'єр до формування резистентності;</li> <li>• формування резистентності малоімовірна навіть за умови невдачі схеми АРТ на їх основі посилених ІІІ</li> </ul> | <p>Недоліки класу ІІІ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• метаболічні ускладнення <ul style="list-style-type: none"> <li>• дисліпідемія,</li> <li>• інсулінорезистентність,</li> <li>• гепатотоксичність);</li> </ul> </li> <li>• побічні ефекти з боку ШКТ;</li> <li>• часті лікарські взаємодії через вплив на CYP3A4</li> </ul>   |

| Клас АРВ | АРВ-препарат          | Переваги  | Недоліки   |
|----------|-----------------------|---|--|
|          | Атазана-вір+ритонавір | <ul style="list-style-type: none"> <li>• менший вплив на обмін ліпідів, ніж у інших ІІ;</li> <li>• однократний прийом;</li> <li>• невелика кількість таблеток (2 таблетки на добу);</li> <li>• добра переносимість з боку ШКТ.</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• висока ймовірність розвитку гіпербілірубінемії та жовтяниці;</li> <li>• вимоги до прийому їжі;</li> <li>• на всмоктування впливає їжа та низький рН шлункового соку (взаємодія з ІІІ), Н<sub>2</sub>-антагоністами, антацидами);</li> <li>• при застосуванні з тенофовіру дизопроксилем обов'язкове посилення ритонавіром.</li> </ul> |
|          | Дарунавір+ритонавір   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Висока вірусологічна ефективність;</li> <li>• збереження ефективності у пацієнтів з анамнезом застосування посиленних ІІ та частковою резистентністю;</li> <li>• високий генетичний бар'єр до резистентності.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Необхідність одночасного прийому ритонавіру в якості бустера, що підвищує кількість таблеток та зумовлює необхідність зберігання препарату у холодильнику;</li> <li>• необхідність прийому з їжею;</li> <li>• висока вартість лікування.</li> </ul>   |

| Клас АРВ | АРВ-препарат                | Переваги   | Недоліки   |
|----------|-----------------------------|--|--|
|          | Лопінавір/<br>ритонавір     | Наявність комбінованої лікарської форми; однократне або двократне дозування для найвних пацієнтів; відсутній зв'язок з їжею; є рекомендованим ІІІ для вагітних жінок (лише 2 рази на добу); більш значне підвищення кількості CD4-лімфоцитів, ніж у EFV (ACTG 5142). | Зниження концентрації у вагітних жінок: у третьому триместрі може знадобитися модифікація дози; однократне дозування протягом доби не рекомендовано у вагітних жінок; однократне дозування протягом доби забезпечує нижчу концентрацію, ніж двократне.                       |
|          | Фосампренавір+<br>ритонавір | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ефективність, порівняльну з лопінавіром/ритонавіром;</li> <li>• можливе однократне дозування з ритонавіром;</li> </ul> відсутній вплив прийому їжі.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• шкірний висип;</li> <li>• гіперліпідемія;</li> </ul> вірусологічна невдача схеми АРТ з наявністю мутацій резистентності до фосампренавіру може призвести до субоптимальної відповіді на використання дарунавіру в схемах порятунку. |
| 2НІЗТ    |                             | Переваги класу НІЗТ (2НІЗТ): визнана основа для схем комбінованої АРТ.   | Недоліки класу НІЗТ (2НІЗТ): повідомлення про рідкі, проте серйозні випадки лактацидозу зі стеатозом печінки (d4T>ddI=ZDV>TDF=ABC = 3TC = FTC).  |

| Клас АРВ | АРВ-препарат          | Переваги   | Недоліки   |
|----------|-----------------------|--|--|
|          | Абакавір + ламівудин  | За вірусологічною ефективністю є порівнюваним до AZT+3ТС та характеризується кращою імунологічною відповіддю; однократний прийом протягом доби; наявність комбінованої форми; відсутній зв'язок з їжею; немає кумулятивного ефекту резистентності, зумовленої ТАМ. | Ризик реакцій гіперчутливості у пацієнтів з HLA-B*5701; потенціал підвищення ризику серцево-судинних ускладнень, особливо за наявності факторів ризику з боку серцево-судинної системи (далі – ССС); нижча вірусологічна ефективність порівняно з TDF/FTC у випадку ВН ВІЛ > 100,000 копій/мкл (ACTG5202). |
|          | Диданозин + ламівудин | Однократний прийом протягом дня; немає кумулятивного ефекту резистентності, зумовленої ТАМ.  | Периферична нейропатія, панкреатит; зв'язок з їжею: вимагає прийому натщесерце; вимагає прийому окремо від деяких ІІ; підвищення токсичності при одночасному застосуванні з рибавірином, TDF, d4T.   |



| Клас АРВ | АРВ-препарат  | Переваги   | Недоліки  |
|----------|---|--|---|
|          | Тенофовір у дизопроксил/емтрици-табін або ламівудин | Краща вірусологічна відповідь порівняно з AZT+3ТС; краща вірусологічна відповідь при порівнянні з ABC+3ТС у пацієнтів з ВН ВІЛ > 100,000 копій/мл (ACTG5202); однократний прийом протягом дня; відсутній зв'язок з їжею; наявність комбінованих лікарських форм TDF/FTC та TDF/FTC/EFV; немає кумулятивного ефекту резистентності, зумовленої ТАМ. | Ризик порушення функції нирок; рання вірусологічна невдача схем NVP + TDF + (FTC або 3ТС), за результатами досліджень; ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини.  |
|          | Зидовудин/ ламівудин                                | Є рекомендованим 2НІЗТ компонентом схем для вагітних жінок. Наявність комбінованих лікарських форм зидовудин + ламівудин та зидовудин+ ламівудин+ абакавір; відсутній зв'язок з їжею (проте з їжею переносимість покращується).  | Пригнічення кісткового мозку, особливо анемія, при застосуванні зидовудину; непереносимість з боку ШКТ; мітохондріальна токсичність, в тому числі – ліпоатрофія, лактацидоз, стеатоз печінки; поступається TDF/FTC у комбінації з EFV; слабша імунологічна відповідь (менший приріст кількості CD4-лімфоцитів) порівняно з ABC/3ТС. |

Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам

С.О. Черенько

Додаток 6 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків

**АРВ-препарати і комбінації, не рекомендовані для початкової схеми**

| Антиретровірусний препарат або комбінація<br>(в алфавітному порядку) | Обґрунтування недоцільності застосування у складі початкової схеми АРТ  |
|--|---|
| Абакавір/ламівудин/зидовудин (ЗНІЗТ) (ВІ)                            | Нижча вірусологічна активність.   |
| Абакавір+диданозин (ВІІІ)  | Недостатньо доказових даних серед наївних пацієнтів.  |
| Абакавір+тенофовіру дизопроксил (ВІІІ)                               | Недостатньо доказових даних серед наївних пацієнтів.  |
| Дарунавір (посилений ритонавіром)                                    | Зважаючи на ефективність DRV+rtv проти ВІЛ з множинною лікарською стійкістю, той факт, що DRV+rtv є єдиним препаратом класу ІІІ, чутливість ВІЛ до якого зберігається навіть за наявності резистентності до інших посиленних ІІІ, а також високу вартість лікування, доцільним є збереження DRV+rtv для пацієнтів з невдачею лікування схемами АРТ на основі посиленних ІІІ в анамнезі. |
| Диданозин+тенофовіру дизопроксил (ВІІ)                               | Висока частота ранньої вірусологічної невдачі.<br>Швидка селекція мутацій резистентності.<br>Ймовірність відсутності імунологічної відповіді/зниження CD4-лімфоцитів.   |
| Етравірин (ВІІІ)   | Недостатньо доказових даних серед наївних пацієнтів.  |
| Індінавір (посилений ритонавіром) (ВІІІ)                             | Висока частота розвитку нефролітіазу.   |
| Нелфінавір (ВІ)  | Нижча вірусологічна ефективність.   |
| Ралтегравір (ВІІІ)   | Недостатньо доказових даних серед наївних пацієнтів.  |
| Ритонавір в терапевтичній дозі (ВІІІ)                                | Велика кількість таблеток;<br>Непереносимість з боку ШКТ.   |

| <b>Антиретровірусний препарат або комбінація<br/>(в алфавітному порядку)</b> | <b>Обґрунтування недоцільності застосування у складі початкової схеми АРТ</b>   |
|--|---|
| Ставудин+ламівудин (ВІ)  | Високий ступінь токсичності, а саме: ліпоатрофія, периферична нейропатія, гіперлактатемія, в тому числі симптоматичний і смертельний лактацидоз; стеатоз печінки, панкреатит. |

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

**Додаток 7 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків**

**Схеми АРТ, не рекомендовані до застосування**

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Схема АРТ                        | Обґрунтування недоцільності застосування в якості початкової схеми АРТ.   |
| Монотерапія НІЗТ                 | Не демонструє потужної та постійної противірусної активності і не рекомендується до застосування (АІ). Для ППВМД монотерапія AZT рекомендується до застосування у жінок з ВН < 1000 копій/мкл, хоча основною опцією є застосування комбінованої потрійної терапії (АІІ).                        |
| Монотерапія посиленням ІІІ       | Знаходяться на етапі досліджень і на сьогодні не є рекомендованими.   |
| Подвійна терапія НІЗТ            | Не рекомендуються через відсутність потужної і стійкої противірусної активності порівняно з потрійними схемами АРТ (АІ).  |
| Потрійна терапія НІЗТ            | За винятком схеми АВС/ЗТС/AZT та, можливо, AZT/ЗТС + TDF, схеми на основі 3 НІЗТ не слід застосовувати у рутинній практиці через недостатню вірусологічну активність або нестачу даних (АІ).  |
| <b>Комбінації АРВ-препаратів</b> |   |
| Диданозин + ставудин             | Застосування ставудину не є рекомендованим. Одночасне застосування диданозину і ставудину в якості НІЗТ основи схеми АРТ може зумовити високу частоту побічних ефектів, зокрема периферичної нейропатії, панкреатиту і лактацидозу. Таким чином, вона не є рекомендованою до застосування (АІ). |
| Емтрицитабін та ламівудин        | Обидва препарати мають близький профіль резистентності та не мають здатності до сумачії противірусної активності. Їх не слід застосовувати одночасно (АІІ).   |
| Ставудин + зидовудин             | Застосування d4T не є рекомендованим. Окрім того, зазначені препарати демонструють антагонізм <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> , тому не повинні застосовуватися одночасно (АІ).  |

|   |   |
|---|---|
| Комбінація 2 ННІЗТ  | Застосування комбінації 2 ННІЗТ, за даними досліджень, асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку побічних ефектів. Окрім того, EFV і NVP індукують метаболізм ETR, зумовлюючи зниження його концентрації. Комбінація 2 ННІЗТ не рекомендується до застосування у складі будь-якої схеми (A1).  |
| Ефавіренз у першому триместрі вагітності, а також у жінок з високою ймовірністю вагітності.               | Асоціюється з виникненням вад розвитку нервової системи у плода (A1). Слід утримуватися від його застосування під час вагітності, особливо протягом першого триместру, а також у жінок з високим потенціалом вагітності, тобто тих, які намагаються завагітніти або не використовують на постійній основі надійних засобів контрацепції (AIII). |
| Етравірін та непомілений ІІ   | ETR може посилити метаболізм та значно знизити концентрацію непомілених ІІ. Необхідні дози ІІ не визначені (AII).   |
| Невірапін у жінок з кількістю CD4-лімфоцитів до початку АРТ > 250 клітин/мкл, у чоловіків >400 клітин/мкл | При застосуванні NVP у цій групі пацієнтів спостерігається підвищений ризик симптоматичних, потенційно летальних ускладнень з боку печінки. NVP не слід призначати у даній групі пацієнтів (B1), за винятком випадків, коли переваги однозначно перевищують ризики.   |

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

**Додаток 8 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків**

**Загальна інформація про окремі класи препаратів:**

**Інгібітори інтегрази**

Клас інгібіторів інтегрази ВІЛ на сьогодні представлений двома препаратами: ралтегравір (GS9137) і елвітегравір (МК-0518).

*Ралтегравір (RAL)*

**Форма випуску:** таблетки 400 мг.

**Дозування:** 400 мг 2 рази на добу.

**Вимоги до прийому їжі:** спеціальні застереження та рекомендації відсутні.

**Період напіввиведення:** приблизно 9 годин.

**Метаболізм:** глюкуронізація у печінці

**Резистентність:** резистентність до ралтегравіру може розвиватися двома шляхами з домінуванням мутації N155H або Q148K/R/H, та розвивається достатньо швидко після вірусологічної невдачі лікування.

**Вимоги до зберігання:** кімнатна температура.

**Побічні ефекти:**

- нудота;
- головний біль;
- діарея;
- підвищення температури тіла.

**Антагоністи рецептора CCR5**

*Маравірок (MVC)*

**Клас препаратів:** антагоніст рецептора CCR5 (наявність тропного до CCR5-рецептора вірусу є характерною особливістю ранніх стадій ВІЛ-інфекції, тоді як при прогресуванні ВІЛ-інфекції починають переважати тропні до рецептора CXCR4 віруси. Для призначення маравіроку має проводитися дослідження тропізму ко-рецепторів).

**Форма випуску:** таблетки 150 мг, 300 мг.

**Дозування:** 150 мг 2 рази на добу при застосуванні з сильними інгібіторами СУР3А (з або без індукторів СУР3А), включаючи ПІ (за винятком типранавіру/ритонавіру);

300 мг 2 рази на добу при застосуванні з НІЗТ, енфурвітидом, типранавіром/ритонавіром, невірапіном або іншими препаратами, що не є сильними інгібіторами СУР3А);

600 мг 2 рази на добу при застосуванні з індукторами СУР3А, включаючи EFV, етравирин, рифампіцин тощо (без інгібітора СУР3А).

**Вимоги до прийому їжі:** немає зв'язку з прийомом їжі.

**Період напіввиведення:** 14-18 годин.

**Метаболізм:** є субстратом ферментативної системи цитохрому Р450 (СУР3А). Має клінічно значущу взаємодію з багатьма лікарськими засобами, в тому числі АРВ-препаратами. Інгібітори СУР3А, а саме: ПІ (окрім типранавіру) значно підвищують сироваткову концентрацію маравіроку. Індуктори СУР3А, а саме: EFV, можуть значно знизити сироваткову концентрацію маравіроку, якщо застосовуються без потужного інгібітора СУР3А. Для маравіроку не характерно впливати на зміну концентрацій інших лікарських препаратів.

**Резистентність:** маравірок неефективний при застосуванні у випадку інфекції, спричиненої тропним до CXCR4 ВІЛ або вірусом зі змішаною або подвійною тропністю. Існуючі на сьогодні методи дослідження не дозволяють виявити усі випадки подвійного або змішаного тропізму: за результатами наукових досліджень, у приблизно 8% пацієнтів, у яких під час скринінгу було виявлено лише тропний до CCR5 вірус, через 4-6 тижнів виявлялися віруси з подвійним або змішаним тропізмом. Це може бути результатом як прояву попередньо невиявленого тропізму до CXCR4 або зміни тропізму вірусу. Змішаний/подвійний тропізм виявлявся у 65% пацієнтів з невдачею лікування, порівняно з 5% у групі плацебо. Таким чином, було зроблено висновок, що невдача лікування із застосуванням маравіроку зумовлена переважно зміною тропізму вірусу, а не розвитком мутацій резистентності.

**Вимоги до зберігання:** кімнатна температура.

**Побічні ефекти:**

- біль у животі;
- кашель;
- запаморочення;
- симптоми з боку м'язів та кісток;
- підвищення температури тіла;
- висип;
- інфекції верхніх дихальних шляхів;

- гепатотоксичність;
- ортостатична гіпотензія.

### **ННІЗТ нової генерації**

#### *Етравірин (ТМС-125)*

**Клас препаратів:** препарат класу ННІЗТ, ефективний як проти дикого типу ВІЛ, так і у випадку наявності резистентності до ННІЗТ.

**Форма випуску:** таблетки 100 мг та 25 мг (для застосування у педіатричній практиці).

**Рекомендації до застосування:** 200 мг двічі на день з їжею: прийом без їжі зменшує концентрацію препарату приблизно на 50%.

**Фармакокінетика:** етравірин є індуктором цитохрому Р 450 3А4 та має клінічно значущу взаємодію з іншими АРВ- препаратами. З типранавіром/ритонавіром: зона під кривою АUC для етравірину зменшується на 76%. Застосування у комбінації з ралтегравіром не потребує модифікації дози жодного з препаратів. Без зміни дози етравірин може застосовуватися з аторвастатином, метадоном, пероральними контрацептивами на основі етиніл естрадіолу і норетиндрону, омепразолом, рифібутином і антагоністом Н2 рецептору ранітидином.

**Період напіввиведення** 41±20 годин.

**Резистентність:** етравірин відрізняється вищим за інші ННІЗТ генетичним бар'єром до резистентності, що потребує селекції не менше 3 мутацій, до яких не належить спільна для ННІЗТ мутація К103N.

#### **Побічні ефекти:**

- висип (під час проведення клінічних досліджень був причиною відміни препарату у 2% пацієнтів);
- можливий розвиток синдрому Стивенса-Джонсона;
- нудота.

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**



**Додаток 9 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків**

**Шкала Таннера для визначення стадії періоду статевого дозрівання  
підлітків**

**Дівчатка**

| <b>Стадія</b> | <b>Розвиток молочних залоз, ознаки</b>                                | <b>Ріст волосся на лобку, ознаки</b>   |
|---------------|---|--|
| I             | Передпубертатний; збільшення тільки соска                             | Препубертатне, відсутність волосся   |
| II            | Помітне або пальпується ущільнення молочних залоз; збільшення ареол   | Рідке волосся, довге, пряме або ледь кучеряве, мінімум пігментованого волосся, в основному на статевих губах |
| III           | Подальше збільшення молочних залоз та ареол без виділення їх контурів | Темніше та грубше волосся, поширюється на лобок  |
| IV            | Ареола та сосок вистоять над молочною залозою                         | Густе, дорослого типу волосся, не поширюється на медіальну поверхню стегон                                   |
| V             | Дорослі контури молочних залоз з вистоянням тільки сосків             | Волосся дорослого типу, поширюється у формі класичного трикутника  |

**Хлопчики**

| <b>Стадія</b> | <b>Розвиток геніталій, ознаки</b>  | <b>Ріст волосся на лобку, ознаки</b>   |
|---------------|--|--|
| I             | Передпубертатна довжина яєчок менше 2,5 см                                       | Препубертатне, відсутність волосся   |
| II            | Яєчко більше 2,5 см в довжину. Калитка (мошонка) тонка і червонувата             | Рідкий ріст ледь пігментованого та ледь кучерявого волосся, переважно біля кореня статевого члена. |
| III           | Ріст статевого члена у довжину та ширину і подальший ріст яєчок                  | Товстіше та кучеряве волосся з поширенням на лобок   |
| IV            | Подальше збільшення статевого члена, яєчка великі, пігментація калитки (мошонки) | Дорослий тип оволосіння, який не поширюється на медіальну поверхню стегон                          |

| <b>Стадія</b> | <b>Розвиток геніталій, ознаки</b>                       | <b>Ріст волосся на лобку, ознаки</b>                                |
|---------------|---|---|
| V             | Статеві органи дорослого чоловіка за розміром та формою | Оволосіння дорослого типу, поширюється на медіальну поверхню стегон |

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

**Додаток 10 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків**

**Особливості застосування ННІЗТ та їх взаємодія з іншими препаратами.**

| <b>Назва препарату або класу препаратів</b> | <b>ННІЗТ</b> | <b>Вплив на концентрацію ННІЗТ або препарату, що застосовується одночасно з ним</b>   | <b>Рекомендації щодо дозування препаратів та клінічні коментарі</b>                     |
|---|--------------|---|---|
| <i>Противірибкові засоби</i>                |              |   |   |
| Флуконазол                                  | EFV          | Значний вплив відсутній.  |   |
|   | ETR          | ↑ ETR   | Необхідності в корекції дози немає.   |
|   | NVP          | ↑ Максимальної концентрації (далі – C <sub>max</sub> ), площі під кривою концентрації (далі – AUC), мінімальної концентрації (далі – C <sub>min</sub> ) NVP 100%. | Підвищений ризик гепатотоксичності, що потребує ретельного моніторингу функції печінки. |
| Ітраконазол                                 | NVP          | Немає даних. Ймовірна двобічна взаємодія.   | За можливості – моніторинг рівнів ННІЗТ і ітраконазолу.                                 |
|   | EFV          | ↓ C <sub>max</sub> , AUC, C <sub>min</sub> ітраконазолу і ОН-ітраконазолу 34-44%.   | Може бути потрібна корекція дози ітраконазолу. Рекомендовано моніторинг його рівня.     |
|   | ETR          | ↑ ETR<br>↓ ітраконазолу.  | Може бути потрібна корекція дози ітраконазолу. Рекомендовано моніторинг його рівня.     |
| Кетоконазол                                 | EFV          | Немає даних.  |   |

|                                   |     |  |   |
|-----------------------------------|-----|--|---|
|                                   |     | 151  |   |
|                                   | ETR | ↑ ETR<br>↓ кетоконазолу.                           | Може бути потрібна корекція дози кетоконазолу залежно від того, які інші препарати одночасно отримує пацієнт.   |
|                                   | NVP | ↓ кетоконазолу 63%                                 | <b><u>Одночасне застосування не рекомендовано.</u></b>  |
| Вориконазол                       | EFV | ↑ NVP 15-30%.<br>↑ EFV 44%<br>↓ вориконазолу 77%.  | <b><u>Комбінація протипоказана у стандартних дозах.</u></b><br>Рекомендовані дози: вориконазол – 400 мг 2 рази на добу, EFV – 300 мг на добу.                                   |
|                                   | ETR | ↑ ETR<br>↑ вориконазолу.                           | Може бути потрібна корекція дози вориконазолу залежно від того, які інші препарати одночасно отримує пацієнт.   |
|                                   | NVP | Немає даних.                                       | Рекомендовано моніторинг його рівня. Можлива індукція метаболізму вориконазолу і пригнічення метаболізму NVP. Слід здійснювати моніторинг токсичності і протигрибкового ефекту. |
| <b><i>Протисудомні засоби</i></b> |     |  |   |
| Карбамазепін                      | EFV | Карбамазепін + EFV: ↓AUC                           | Рекомендований моніторинг рівнів протисудомних засобів.   |
| Фенобарбітал                      |     | відповідно 27% і 36% при одночасному застосуванні. | За неможливості слід застосовувати альтернативні протисудомні засоби.   |
| Фенітоїн                          |     | Фенітоїн + EFV: ↓ концентрації EFV.                |   |

|                                       |     |   |   |
|---------------------------------------|-----|---|---|
|                                       | ETR | Немає даних.<br>Ймовірно ↓<br>концентрацій ETR<br>і протисудомних<br>засобів.                             | <b><u>Не слід застосовувати<br/>одночасно.</u></b> Обміркувати<br>призначення<br>альтернативних<br>протисудомних засобів.   |
|                                       | NVP | Немає даних.  |   |
| <b><i>Антибактеріальні засоби</i></b> |     |   |   |
| Кларитроміцин                         | EFV | ↓ кларитроміцину<br>39%.  | Слід здійснювати<br>моніторинг<br>ефективності або<br>обміркувати<br>призначення<br>альтернативного<br>антибактеріального<br>засобу (наприклад,<br>азитроміцину). |
|                                       | ETR | ETR ↑ AUC 42%;<br>кларитроміцин ↓<br>AUC 39%, C <sub>min</sub><br>53%, ОН-<br>кларитроміцин ↑<br>AUC 21%. | Слід обміркувати<br>призначення<br>альтернативного<br>антибактеріального<br>засобу (наприклад,<br>азитроміцину).  |
|                                       | NVP | NVP ↑ 26%,<br>Кларитроміцин ↓<br>30%.   | Здійснювати моніторинг<br>ефективності або<br>призначити<br>альтернативний<br>препарат.   |
| Рифабутин                             | EFV | рифабутин ↓ 35%.  | Рекомендовані дози:<br>рифабутин 450-600 мг<br>один раз на добу, або<br>600 мг 3 рази на<br>тиждень, якщо EFV не<br>застосовується<br>одночасно з ІІІ.            |

|     |  |  |
|-----|--|--|
| ETR | ETR ↓ AUC 37% і<br>↓ C <sub>min</sub> 35%;<br>Рифабутин ↓ AUC<br>17% і ↓ C <sub>min</sub> 24%. | Рекомендовані дози:<br>рифабутин 300 мг один<br>раз на добу, якщо ETR<br>застосовується не<br>одночасно з ІІ,<br>посиленим ритонавіром.<br>Якщо ETR<br>застосовується<br>одночасно з DRV/г або<br>SQV/г та є необхідність<br>призначити рифабутин,<br>слід обміркувати<br>призначення<br>альтернативного ETR<br>антиретровірусного<br>препарату.<br>Якщо ETR<br>застосовується<br>одночасно з LPV/г, слід<br>застосовувати<br>рифабутин у дозі 150 мг<br>через день або тричі на<br>тиждень. Повідомлялося<br>про випадки розвитку<br>резистентності до<br>рифабутину у пацієнтів з<br>недостатнім його<br>рівнем, коли він<br>призначався у дозі 150<br>мг двічі на добу при<br>одночасному<br>застосуванні з ІІ,<br>посиленим ритонавіром.<br>Слід здійснювати<br>моніторинг рівня<br>препарату та коригувати<br>його дозу відповідно до<br>результатів.<br>Необхідності в корекції<br>дози немає. |
| NVP | ↓ NVP<br>↑ рифабутину.   |  |

|                              |               |   |   |
|------------------------------|---------------|---|---|
| Рифампіцин                   | EFV           | 154<br>↓ EFV 25%.   | Слід підтримувати дозу EFV 600 мг/добу та здійснювати моніторинг вірусологічної відповіді. Деякі експерти рекомендують підвищувати дозу EFV до 800 мг/добу у пацієнтів з масою тіла > 60 кг.  |
|                              | ETR           | Можливість значного ↓ рівня ETR.  | <b><u>Не слід застосовувати одночасно.</u></b>  |
|                              | NVP           | ↓ NVP 20-58%.   | <b><u>Не слід застосовувати одночасно.</u></b>  |
| <b><i>Бензодіазепіни</i></b> |               |   |   |
| Алпразолам                   | NVP, EFV, ETR | Немає даних.  | Здійснювати моніторинг терапевтичної ефективності алпразоламу.  |
| Діазепам                     | EFV, NVP, ETR | Немає даних.<br>↑ діазепаму.  | Може бути потрібно зменшити дози діазепаму.   |
| Лоразепам                    | ETR, NVP, EFV | Немає даних.<br>Лоразепам ↑ C <sub>max</sub> 16%, відсутність значного впливу на AUC. | Необхідності в корекції дози немає.   |
| Мідазолам                    | EFV           | Немає даних.<br>Можливо ↑ мідазоламу.   | Не слід застосовувати одночасно з пероральною формою мідазоламу. Парентеральну форму мідазоламу слід застосовувати з обережністю, однократно, за умови ретельного моніторингу, для досягнення седативного ефекту перед процедурами. |

|                                     |                 |  |  |
|-------------------------------------|-----------------|--|--|
| Тріазолам                           | ETR, NVP<br>EFV | Немає даних.<br>Немає даних.<br>Можливо ↑<br>тріазоламу.           | <b><u>Не слід застосовувати одночасно.</u></b>   |
|                                     | ETR, NVP        | Немає даних.   |  |
| <b>Пероральні контрацептиви</b>     |                 |  |  |
| Гормональні контрацептиви           | EFV             | ↑ етиніл-естрадіолу.   | Слід використовувати альтернативні або додаткові методи. Дані щодо інших компонентів відсутні. Необхідності в корекції дози немає.   |
|                                     | ETR             | ↑ етиніл-естрадіолу.<br>Відсутність впливу на рівні нонретиндрону. |  |
|                                     | NVP             | ↓ етиніл-естрадіолу 20%.   | Слід використовувати додаткові або альтернативні методи.   |
| <b>Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази</b> |                 |  |  |
| Аторвастатин                        | EFV             | Аторвастатин ↓<br>AUC 37-43%                                       | Слід коригувати дозу аторвастатину відповідно до ефективності з боку ліпідного обміну, проте не перевищувати максимальну рекомендовану дозу. Рекомендована доза: стандартна, корекція дози відповідно до ефективності з боку ліпідного обміну. |
|                                     | ETR             | Аторвастатин ↓<br>AUC 37%  | Рекомендована доза: стандартна, корекція дози відповідно до ефективності з боку ліпідного обміну.  |
|                                     | NVP             | Відсутність даних.<br>Можлива індукція метаболізму аторвастатину.  | Рекомендована доза: стандартна, корекція дози відповідно до ефективності з боку ліпідного обміну.  |
| Флувастатин                         | EFV, NVP<br>ETR | Немає даних.<br>↑ флувастатину.                                    | Може бути необхідною корекція дози флувастатину.   |



|                           |            |  |  |
|---------------------------|------------|--|--|
| Ловастатин<br>Симвастатин | EFV        | 156<br>Симвастатин ↓<br>AUC 68%.         | Слід коригувати дозу відповідно до ефективності з боку ліпідного обміну, проте не перевищувати максимально рекомендованої дози.  |
|                           | ETR        | ↓ симвастатин<br>↓ ловастатин            | Слід коригувати дозу відповідно до ефективності з боку ліпідного обміну, проте не перевищувати максимально рекомендованої дози. При одночасному застосуванні з ІІ, посиленням ритонавіром, слід уникати призначення симвастатину та ловастатину. |
| Правастатин               | NVP<br>EFV | Немає даних.<br>Правастатин ↓<br>AUC 44% | Слід коригувати дозу відповідно до ефективності з боку ліпідного обміну, проте не перевищувати максимально рекомендованої дози.  |
|                           | ETR        | Відсутність впливу.                      | Рекомендована доза: стандартна.  |
| <b>Метадон</b><br>Метадон | EFV        | Метадон ↓ 60%                            | Ризик виникнення абстинентного синдрому. Часто необхідне ↑ дози метадону.  |
|                           | ETR        | Відсутність впливу.                      | Рекомендована доза: стандартна.  |
|                           | NVP        | ↓ метадону.<br>Відсутність впливу на NVP | Часто розвивається абстинентний синдром та необхідне ↑ дози метадону.  |

**Пероральні антикоагулянти**

|   |               |                          |  |
|---|---------------|--------------------------|--|
| Варфарин                                  | EFV, NVP      | Немає даних.             | Можливе підвищення або зниження рівнів варфарину, тому рекомендовано здійснювати моніторинг.   |
|   | ETR           | ↑ варфарину              | Слід здійснювати моніторинг рівнів варфарину та корекцію дози на основі його результатів.  |
| <b>Специфічні взаємодії окремих ННІЗТ</b> |               |                          |  |
| ETR                                       | Антиаритмічні | ↓ антиаритмічних засобів | З антиаритмічними засобами слід застосовувати з обережністю. За можливості – проводити моніторинг їх рівнів.   |
|   | Дексаметазон  | ↓ ETR                    | Системне застосування дексаметазону потребує обережності. Для довготривалого застосування слід обміркувати альтернативний препарат кортикостероїдних гормонів. |
|   | Силденафіл    | ↓ силденафілу            | Залежно від клінічного ефекту може бути потрібно збільшити дозу силденафілу. Рівні: силденафіл ↓ AUC 57%.  |

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

**Додаток 11 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків**

**Особливості застосування ІІІ та їх взаємодія з іншими препаратами**

| <b>Назва препарату або класу препаратів</b>              | <b>ІІІ</b>                           | <b>Вплив на концентрацію ІІІ або препарату, що застосовується одночасно з ним</b> | <b>Рекомендації щодо дозування препаратів та клінічні коментарі</b>   |
|--|--------------------------------------|---|---|
| Препарати для зниження шлункової кислотності<br>Антациди | ATV+rtv                              | Немає даних.  | При одночасному прийомі очікується ↓ ATV. ATV слід приймати як мінімум за 2 години до або через 1 годину після прийому антацидів або препаратів, що містять буферні речовини. |
|  | FPV+rtv<br>LPV/rtv<br>DRV+rtv<br>NFV | Немає даних.  |   |

H2-блокатори    ATV+rtv    ↓ ATV

Доза блокаторів H2-рецепторів не має перевищувати дозу, еквівалентну 40 мг фамотидину двічі на добу для наївних до лікування пацієнтів або 20 мг двічі на добу для пацієнтів з анамнезом лікування.

ATV 300 мг + RTV 100 мг мають призначатися одночасно з і/або  $\geq 10$  годин після H2-блокатора.

У пацієнтів з анамнезом лікування, якщо застосовується TDF з H2-блокатором, слід застосовувати ATV 400 мг + RTV 100 мг.

LPV/rtv    Не має впливу.

DRV+rtv

FPV+rtv    Не має даних.

NFV

Блокатори протонної помпи    ATV+rtv    ↓ ATV

Доза блокаторів протонної помпи не має перевищувати дозу, еквіваленту омепразолу 20 мг/добу для наївних до лікування пацієнтів. Блокатори протонної помпи слід приймати за  $\geq 12$  годин до прийому ATV/г.

**Блокатори протонної помпи не рекомендують застосовувати у пацієнтів з анамнезом лікування.**

|                       |         |   |  |
|-----------------------|---------|---|--|
|                       | DRV+rtv | Немає впливу.   |  |
|                       | FPV+rtv |   |  |
|                       | LPV/rtv |   |  |
|                       | NFV     | NFV AUC ↓ 36%<br>M8 AUC ↓ 92%   | <b>Не слід застосовувати блокатори протонної помпи у поєднанні з прийомом NFV.</b><br>Слід здійснювати моніторинг побічних ефектів SQV.  |
|                       | SQV+rtv | SQV AUC ↑ 82%   |  |
| Противірибкові засоби |         |   |  |
| Флуконазол            | ATV+rtv | Немає впливу.   |  |
|                       | DRV+rtv | Немає даних.  |  |
|                       | FPV+rtv |   |  |
|                       | LPV/rtv |   |  |
|                       | NFV     |   |  |
|                       | SQV+rtv | Немає даних з посиленням RTV.<br>SQV AUC ↑ 50%,<br>Cmax ↑ 56% з SQV<br>1200 мг тричі на добу. |  |
| Ітраконазол           | NFV     | Немає даних.  | Можливий двобічний інгібуючий вплив між ітраконазолом і ПП. Слід обміркувати можливість здійснення моніторингу рівня ітраконазолу для корекції дози. Високі дози ітраконазолу (> 200 мг/добу) не є рекомендованими.<br>Не слід перевищувати дозу ітраконазолу 200 мг/добу або застосувати моніторинг рівня ітраконазолу. |
|                       | ATV+rtv | Немає даних.  |  |
|                       | DRV+rtv |   |  |
|                       | FPV+rtv |   |  |
|                       | LPV/rtv | ↑ ітраконазолу  |  |

|             |                    | 161   |   |
|-------------|--------------------|---|---|
|             | SQV+rtv            | Спостерігалася двобічна взаємодія.                          | Рекомендовану дозу не визначено, проте може бути доцільним застосування зниженої дози ітраконазолу. Слід обміркувати можливість моніторингу рівня ітраконазолу. |
|             | NFV                | Немає даних.  | Можливим є двобічний інгібуючий вплив між ітраконазолом і ПП. Для корекції дози слід обміркувати можливість моніторингу рівня ітраконазолу.                     |
| Кетоконазол | ATV+rtv<br>FPV+rtv | ↑ кетоконазолу  | Слід застосовувати з обережністю. Не перевищувати дозу кетоконазолу 200 мг/добу.  |
|             | DRV+rtv            | DRV AUC ↑ 42%<br>↑ кетоконазолу у 3 рази                    |   |
|             | LPV/rtv            | Можливе ↑ або ↓ LPV,<br>↑ кетоконазолу у 3 рази             | Можливість двобічної взаємодії між кетоконазолом і SQV/г.   |
|             | SQV+rtv            | SQV ↑ у 3 рази (у випадку застосування з не посиленням SQV) |   |
|             | NFV                |   | Немає необхідності в корекції дози.   |

|                                      |   |  |   |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Вориконазол                          | ATV+rtv<br>FPV+rtv<br>LPV/rtv<br>DRV+rtv<br>SQV+rtv | Вориконазол AUC ↓<br>82% з ритонавіром у дозі 400 мг 2 рази на добу та ↓ 39% з ритонавіром у дозі 100 мг 2 рази на добу. | Призначення вориконазолу у поєднанні з ритонавіром у дозі 100 мг 1 або 2 рази на добу не є рекомендованим за винятком випадків, коли користь переважає ризик. Слід обміркувати можливість моніторингу рівня вориконазолу.<br>Призначення вориконазолу у поєднанні з ритонавіром у дозі 400 мг 2 рази на добу або вищій є протипоказаним.                              |
|                                      | NFV   |  |   |
| <b><i>Протисудомні препарати</i></b> |   |  |   |
| Карбамазепін                         | ATV+rtv   | Карбамазепін ↑   | Слід обміркувати можливість призначення альтернативних антиконвульсантів або здійснювати моніторинг рівнів обох препаратів. Слід здійснювати моніторинг рівня антиконвульсанта і відповідну корекцію дози. Не рекомендується змінювати дозу FPV/г. Слід обміркувати можливість призначення іншого антиконвульсанта або здійснювати моніторинг рівнів обох препаратів. |
| Фенобарбітал                         | LPV/rtv   | ПІ ↓   |   |
| Фенітоїн                             | DRV+rtv<br>SQV+rtv                                  |  |   |
|                                      | FPV+rtv   | ↓ фенітоїну<br>↑ APV   |   |
|                                      | LPV/rtv   | ↓ фенітоїну<br>↓ фенобарбіталу<br>↓ LPV/г<br>Може ↓ рівні інших ПІ.  |   |

NFV

↓ фенітоїну.

Слід здійснювати моніторинг рівня антиконвульсанта. Слід обміркувати можливість призначення альтернативного антиконвульсанта.

### *Антимікобактеріальні препарати*

Кларитроміцин ATV +rtv Кларитроміцин AUC ↑ 94%.

Може зумовити подовження інтервалу QT за даними ЕКГ. Знизити дозу кларитроміцину на 50%. Обміркувати можливість призначення альтернативної терапії.

LPV/rtv DRV/г кларитроміцин AUC ↑ 57%.  
 DRV+rtv LPV/г кларитроміцин AUC ↑ 77%.  
 SQV+rtv SQV кларитроміцин AUC ↑ 45%.  
 Кларитроміцин ↑ SQV 177%.

Знизити дозу кларитроміцину на 50% у пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв. Знизити дозу кларитроміцину на 75% у пацієнтів з кліренсом креатиніну <30 мл/хв

NFV

Немає даних.



|                                     |  |   |  |
|-------------------------------------|--|---|--|
| Рифабутин                           | ATV +rtv<br>FPV+rtv<br>LPV/rtv<br>DRV+rtv<br>SQV+rtv | ATV ↑ AUC<br>рифабутину у 2,5 разу<br>FPV/r, DRV/r: немає<br>фармакокінетичних<br>даних, очікується ↑<br>рифабутину.<br>LPV/r ↑ AUC<br>рифабутину у 3 рази,<br>↑ 25-О-дезацетил<br>метаболіту у 47,5<br>разу.<br>Рифабутин ↓ не<br>посилений SQV на<br>40%. | Рифабутин 150 мг через<br>день або 3 рази на<br>тиждень.<br>Є повідомлення про<br>випадки набуті<br>стійкості до<br>рифампіцину у<br>пацієнтів з недостатніми<br>рівнями рифабутину<br>при його застосуванні у<br>дозі 150 мг 2 рази на<br>тиждень у поєднанні з<br>ІІ, посиленням<br>ритонавіром.<br>Слід обміркувати<br>можливість моніторингу<br>рівнів препарату і<br>здійснення відповідної<br>корекції дози. |
|                                     | NFV  | ↑ рифабутину у 2 рази<br>↓ NFV 32%.   | Рифабутин 150 мг<br>щоденно або 300 мг 3<br>рази на тиждень.   |
| Рифампіцин                          | Усі ІІІ  | ↓ концентрацій ІІІ<br>приблизно > 75%.  | Не слід одночасно<br>застосовувати<br>рифампіцин і ІІІ.  |
| <b>Бензодіазепіни</b>               |  |   |  |
| Алпразолам<br>Діазепам              | Усі ІІІ  | Можуть ↑ рівні<br>бензодіазепінів.  | Слід обміркувати<br>можливість призначення<br>альтернативних<br>бензодіазепінів,<br>наприклад, лоразепаму,<br>оксазепаму або<br>темазепаму.  |
| Лоразепам<br>Оксазепам<br>Темазепам | Усі ІІІ  | Немає даних.  | Метаболізм даних<br>бензодіазепінів без<br>участі CYP450 знижує<br>лікарські взаємодії<br>порівняно з іншими<br>бензодіазепінами.  |
| Мідазолам                           | Усі ІІІ  | ↑ мідазоламу<br>SQV/r ↑ мідазоламу<br>(пероральної форми)   | Не слід призначати<br>пероральну форму<br>мідазоламу у поєднанні   |

|                                     |   |  |   |
|-------------------------------------|---|--|---|
|                                     |   | 165<br>AUC ↑ 144%, ↑ C <sub>max</sub><br>327%.                 | з П.<br>Парентерально<br>мідазолам може<br>застосовуватися з<br>обережністю,<br>однократно, під<br>наглядом, для<br>досягнення седативного<br>ефекту перед<br>проведенням процедур. |
| Тріазолам                           | Усі П                                   | Немає даних. Можуть<br>значно ↑<br>концентрацію<br>тріазоламу. | Не слід застосовувати<br>тріазолам у поєднанні з<br>П.  |
| <b>Блокатори кальцієвих каналів</b> |   |  |   |
| Дигідропіридин                      | ATV +rtv                                | Немає даних.   | Застосовувати ATV<br>необхідно з<br>обережністю. Слід<br>розглянути можливість<br>титрування дози, а<br>також моніторингу ЕКГ   |
|                                     | DRV+rtv;<br>FPV+rtv;<br>NFV             | Немає даних.   |   |
|                                     | LPV/rtv<br>SQV+rtv                      | ↑ дигідропіридину  | Слід застосовувати з<br>обережністю.<br>Рекомендується<br>ретельний клінічний<br>моніторинг пацієнтів.  |
| Дилтіазем                           | ATV+rtv                                 | дилтіазем ↑ AUC<br>125%  | Знизити дозу дилтіазему<br>на 50%. Рекомендується<br>моніторинг ЕКГ.  |
|                                     | DRV+rtv;<br>FPV+rtv;<br>LPV/rtv;<br>NFV | Немає даних  | Можливе ↑ рівня<br>дилтіазему.  |

SQV+rtv ↑ дилтіазему

Слід застосовувати із обережністю.  
Рекомендується ретельний клінічний моніторинг пацієнтів.

**Гормональні контрацептиви**

Гормональні контрацептиви ATV+rtv ↓ етиніл естрадіолу  
↑ прогестину

Пероральні контрацептиви повинні містити не менше 35 мкг етиніл естрадіолу. Пероральні контрацептиви, які містять інші прогестини, ніж норетиндрон або норгестимат, не вивчалися.

DRV+rtv Немає даних.

Через можливість взаємодії слід використовувати альтернативний або додатковий метод. Слід використовувати альтернативний або додатковий метод.

FPV+rtv ↓ етиніл естрадіолу AUC 37%  
↓ норетиндрону AUC 34%  
APV: без змін

Слід використовувати альтернативний або додатковий метод.

LPV/rtv ↓ етиніл естрадіолу 42%

Слід використовувати альтернативний або додатковий метод.

SQV+rtv ↓ етиніл естрадіолу

Слід використовувати альтернативний або додатковий метод.

NFV ↓ етиніл естрадіолу 47%  
↓ норетиндрону 18%

Слід використовувати альтернативний або додатковий метод.

**Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази**

Аторвастатин Усі ІІІ ↑ аторвастатину;  
DRV/г + аторвастатин 10 мг подібно до аторвастатину 40 мг;  
FPV ↑ AUC

Слід використовувати якомога нижчу початкову дозу з ретельним моніторингом або

|                |   |   |   |
|----------------|---|---|---|
|                |   | аторвастатину 150%;<br>LPV ↑ AUC<br>аторвастатину у 5,88<br>разу;<br>NFV ↑ AUC 74%;<br>SQV/r ↑ рівні<br><br>аторвастатину 450%.   | обміркувати можливість<br>застосування іншого<br>інгібітора ГМГ-КоА-<br>редуктази з меншим<br>потенціалом взаємодії.  |
| Ловастатин     | Усі ІІІ   | Значне ↑ рівня<br>ловастатину.  | <b>Протипоказаний. Не<br/>слід застосовувати.</b><br>Слід застосовувати<br>найменшу можливу<br>початкову дозу з<br>ретельним<br>моніторингом.<br>Немає необхідності в<br>корекції дози.<br>Немає необхідності в<br>корекції дози.   |
| Правастатин    | DRV+rtv   | Середнє ↑ AUC<br>правастатину 81% і<br>до 5 разів у деяких<br>пацієнтів.  |   |
|                | LPV/rtv   | ↑ правастатину  |   |
| Симвастатин    | NFV;<br>SQV+rtv                                     | ↓ правастатину  |   |
|                | Усі ІІІ   | NFV ↑ AUC<br>симвастатину 505%  |   |
| <b>Метадон</b> |   |   |   |
| Метадон        | ATV+rtv<br>FPV+rtv<br>LPV/rtv<br>DRV+rtv<br>SQV+rtv | ↓ рівнів метадону:<br>ATV/r ↓ AUC R-<br>метадону 16%;<br>DRV/r ↓ AUC R-<br>метадону 16%<br>LPV/r ↓ AUC R-<br>метадону 26-53%<br>FPV/r ↓ AUC R-<br>метадону 18%<br>SQV/r ↓ AUC R-<br>метадону 19%. | Розвиток синдрому<br>відміни опіатів є<br>малоймовірним, але<br>можливим. Звичайно<br>немає необхідності у<br>корекції дози метадону,<br>однак рекомендовано<br>здійснювати моніторинг<br>синдрому відміни<br>опіатів з підвищенням<br>дози метадону за<br>клінічними<br>показаннями.<br>R-метадон є активною<br>формою метадону. |

|     |     |                           |  |
|-----|-----|---------------------------|--|
| NFV | 168 | NFV ↓ AUC метадону на 40% | Іноді виникає синдром відміни опіатів. Слід здійснювати моніторинг і титрування дози відповідно до клінічних показань. Може знадобитися ↑ дози метадону. |
|-----|-----|---------------------------|--|

***Інгібітори фосфодіестерази 5 типу***

|            |         |   |   |
|------------|---------|---|---|
| Силденафіл | Усі ІІІ | ↑ силденафілу;<br>APV ↑ AUC<br>силденафілу у 2-11 разів<br>DRV/г + силденафіл 25 мг подібно до силденафілу 100 мг;<br>LPV/г ↑ силденафіл у 11 разів;<br>NFV ↑ силденафіл у 2-11 разів | Силденафіл: слід починати застосування з дози 25 мг кожні 48 годин і здійснювати моніторинг побічних ефектів силденафілу. |
|------------|---------|---|---|

***Специфічна взаємодія окремих препаратів***

|         |                         |                              |  |
|---------|-------------------------|------------------------------|--|
| DRV+rtv | Пароксетин<br>Сертралін | ↓ пароксетину<br>↓ сертралін | Слід здійснювати ретельний моніторинг антидепресантного ефекту. Слід здійснювати ретельне титрування дози інгібіторів зворотного захоплення серотоніну на основі клінічного спостереження. |
|---------|-------------------------|------------------------------|--|

**Голова Комітету з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

Додаток 12 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків

**Особливості застосування НІЗТ та їх взаємодія з іншими препаратами.**

| Назва препарату або класу препаратів | НІЗТ | Вплив на концентрацію НІЗТ або препарату, що застосовується одночасно з ним  | Рекомендації щодо дозування препаратів та клінічні коментарі  |
|--------------------------------------|------|--|---|
| <b>Противірусні</b>                  |      |  |   |
| Ганцикловір (GCV)<br>Валганцикловір  | ddI  | ↑ ddI AUC 50-111%<br>↓ GCV AUC 21% при прийомі ddI за 2 години до перорального прийому GCV. При в/в введенні GCV зміни концентрації не спостерігалися. | Належні дози для поєднаного застосування ddI і GCV встановлено не було. Слід здійснювати моніторинг побічних ефектів ddI.               |
|                                      | TDF  | Немає даних.   | Може відбуватися підвищення сироваткових концентрацій TDF і цих препаратів. Слід здійснювати моніторинг дозо-залежних побічних ефектів. |
| Рибавірин                            | AZT  | Відсутні значні фармакокінетичні ефекти.   | Можливе посилення токсичного впливу на систему кровотворення.   |
|                                      | ddI  | ↑ внутрішньоклітинної концентрації ddI.  |   |
|                                      | AZT  | Рибавірин пригнічує фосфорилування AZT.  |   |
| <b>Метадон</b>                       |      |  |   |

|             |     |   |   |
|-------------|-----|---|---|
| Метадон     | ABC | ↓ метадону. <sup>170</sup>  | Слід здійснювати моніторинг синдрому відміни опіатів і титрування дози метадону. Може знадобитися ↑ дози метадону.  |
|             | d4T | ↓ d4T   | Немає потреби у корекції дози.  |
|             | AZT | AZT ↑ AUC 43%.  | Слід здійснювати моніторинг побічних ефектів AZT.   |
| <b>НІЗТ</b> |     |   |   |
| ddI         | d4T | Немає значного впливу.  | Слід уникати одночасного застосування. При поєднаному застосуванні цих препаратів спостерігаються периферична нейропатія, лактацидоз і панкреатит.                                  |
|             | TDF | ↑ ddI-EC AUC і C <sub>max</sub> 48-60%.                                     | При кліренсі креатиніну >60 мл/хв: ddI-EC 250 мг/добу, якщо вага пацієнта >60 кг і ddI-EC 200 мг/добу, якщо вага пацієнта <60 кг. Слід здійснювати моніторинг побічних ефектів ddI. |
| <b>ІІІ</b>  |     |   |   |
| ATV         | ddI | Одночасне застосування ddI-EC + ATV (з їжею) ↓ ddI AUC 34%, ATV – без змін. | ATV (з їжею) має призначатися за 2 години до або через 1 годину після прийому диданозину.   |

|         |     |   |   |
|---------|-----|---|---|
|         |     | 171   |   |
|         | TDF | ↓ ATV AUC 25% і C <sub>min</sub> 23%-40% (вища C <sub>min</sub> з RTV ніж без нього).<br>↑ TDF AUC 24%-30%. | Доза: ATV/г 300/100 мг/добу при поєднаному застосуванні з TDF 300 мг/добу. Слід уникати застосування без ритонавіру. Слід здійснювати моніторинг токсичності TDF. |
|         | AZT | ↓ AZT C <sub>min</sub> 30 %, немає змін AUC.  | Клінічне значення невідоме.   |
| DRV     | TDF | ↑ TDF AUC 22%, C <sub>max</sub> 24%, C <sub>min</sub> 37%.  | Немає необхідності в корекції дози.   |
| LPV/rtv | TDF | ↓ LPV/г AUC 15%<br>↑ TDF AUC 34%.   | Клінічне значення невідоме. Слід здійснювати моніторинг токсичності TDF.  |

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**



Додаток 13 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків

**Особливості застосування антагоністів CCR5 та інгібіторів інтегрази і їх  
взаємодія з іншими препаратами**

| Назва препарату або класу препаратів       | Антагоніст CCR5 / інгібітори інтегрази | Вплив на концентрацію ННЗТ або препарату, що застосовується одночасно з ним | Рекомендації щодо дозування препаратів та клінічні коментарі   |
|--|--|---|--|
| <i><b>Противірибкові засоби</b></i>        |  |   |  |
| Флуконазол                                 | MVC                                    | Немає даних.  | Рекомендована доза MVC – 150 мг 2 рази на день.  |
| Ітраконазол                                | MVC                                    | Немає даних.<br>Можливе ↑ рівнів MVC.                                       |  |
| Кетоконазол                                | MVC                                    | ↑ MVC AUC у 5 разів.  | Рекомендована доза MVC – 150 мг 2 рази на день.  |
| Вориконазол                                | MVC                                    | Немає даних.<br>Можливе ↑ рівнів MVC.                                       | Обміркувати можливість зниження дози MVC до 150 мг 2 рази на день.   |
| <i><b>Протисудомні засоби</b></i>          |  |   |  |
| Карбамазепін                               | MVC                                    | Немає даних.  | У випадку застосування без сильного інгібітора CYP3A MVC слід призначати у дозі 600 мг 2 рази на добу або застосовувати альтернативний антиконвульсантний засіб. |
| Фенобарбітал                               |  | Можливе ↓ рівнів MVC.   |  |
| Фенітоїн                                   |  |   |  |
| <i><b>Протимікобактеріальні засоби</b></i> |  |   |  |
| Кларитроміцин                              | MVC                                    | Немає даних.<br>Можливе ↑ рівнів MVC.                                       | Рекомендована доза MVC 150 мг 2 рази на добу.  |
| Рифабутин                                  | MVC                                    | Немає даних.<br>Можливе ↓ рівнів MVC.                                       | У випадку застосування без сильного інгібітора CYP3A MVC слід призначати у дозі 300 мг 2 рази на добу. У разі  |

Рифампіцин MVC ↓ MVC AUC 64%.

застосування з сильним інгібітором СУРЗА MVC призначають у дозі 150 мг на добу.

У разі застосування без сильного інгібітора СУРЗА MVC слід призначати у дозі 600 мг 2 рази на добу. У разі застосування з сильним інгібітором СУРЗА MVC призначають у дозі 300 мг на добу.

***Гормональні контрацептиви***

Гормональні MVC Немає значного контрацептиви ефекту.

Безпечна для застосування комбінація.

***Антимікобактеріальні засоби***

Рифампіцин RAL ↓ RAL AUC 40%, C<sub>min</sub> 61%.

Доза: RAL 800 мг 2 рази на добу.

**Голова Комітету з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

**Додаток 14 до Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у  
дорослих та підлітків**

**Корекція дозування АРВ-препаратів при нирковій та печінковій  
недостатності**

| Назва препарату   | Дозування при нирковій недостатності                                       |  |   | Дозування при печінковій недостатності. |
|---|--|--|---|---|
|   | <i>Кліренс креатиніну 30-59 мл/хв</i>                                      | <i>Кліренс креатиніну 10-29 мл/хв</i>                                      | <i>Кліренс креатиніну &lt; 10 мл/хв</i>   |   |
| <b>Нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази</b> |  |  |   |   |
| Абакавір, АВС   | Стандартне дозування   |  |   | Стандартне дозування.                   |
| Диданозин, ddI  | > 60 кг: 200 мг/добу<br>< 60 кг: 125 мг/добу                               | > 60 кг: 125 мг/добу<br>< 60 кг: 100 мг/добу                               | > 60 кг: 125 мг/добу<br>< 60 кг: 75 мг/добу   | Стандартне дозування.                   |
| Емтрицитабін, FTC у комбінації з TDF                              | 200 мг кожні 48 годин<br>120 мг 1 раз на добу (р-н для прийому внутрішньо) | 200 мг кожні 72 години<br>80 мг 1 раз на добу (р-н для прийому внутрішньо) | 200 мг кожні 96 годин <sup>20</sup><br>60 мг 1 раз на добу (р-н для прийому внутрішньо) | Стандартне дозування.                   |
| Зидовудин, AZT  | 300 мг 2 рази на добу  | 300 мг 2 рази на добу  | 300 мг 1 раз на добу  | Стандартне дозування.                   |
| Ламівудин, 3ТС  | 150 мг 1 раз на добу   | 150 мг однократно, далі – 100 мг 1 раз на добу                             | 150 мг однократно, далі 25-50 мг 1 раз на добу <sup>202020</sup>                        | Стандартне дозування.                   |
| Ставудин, d4T   | > 60 кг: 20 мг кожні 12 год.<br>< 60 кг: 15                                | > 60 кг: 20 мг кожні 24 год.<br>< 60 кг: 15                                | > 60 кг: 20 мг кожні 24 год.<br>< 60 кг: 15   | Стандартне дозування.                   |

Відформатовано: Знак виноски, російська

Відформатовано: Знак виноски, російська

<sup>20</sup> Слід приймати після діалізу.

|   | мг кожні 12 год.      | мг кожні 24 год.         | мг кожні 24 год. <sup>202020</sup>            |   |
|---|-----------------------|--------------------------|---|---|
| Тенофовіру дизопроксил, TDF                             | 300 мг кожні 48 годин | 300 мг 2 рази на тиждень | 300 мг 1 раз на тиждень <sup>21</sup>         | Стандартне дозування.   |
| <b>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</b> |                       |                          |   |   |
| Ефавіренз (ефавіренц), EFV                              | Стандартне дозування. |                          |   | Необхідно частіше контролювати стан пацієнта. Рішення про заміну препарату приймають індивідуально. <sup>22</sup> |
| Етравірін, ETR  | Стандартне дозування. |                          |   | Клас С по ШЧП: немає даних.<br>Клас А і В по ШЧП: стандартне дозування.   |
| Невірапін, NVP  | Стандартне дозування. |                          | Стандартне дозування. Приймати після діалізу. | Не призначати при захворюваннях печінки помірного і важкого ступеня важкості.                                     |
| <b>Інгібітори протеази</b>                              |                       |                          |   |   |
| Атазанавір, ATV   | Стандартне дозування. |                          |   | ШЧП <sup>23</sup> 7-9 балів: 300 мг 1 раз на добу;<br>ШЧП > 9 балів: не застосовувати.                            |

Відформатовано: Знак виноски, російська

Відформатовано: Знак виноски, російська

<sup>21</sup> Приймати з обережністю. Деякі експерти рекомендують взагалі утриматися від використання в таких випадках.

<sup>22</sup> Невірапін не рекомендується призначати в якості початкової схеми лікування жінкам з кількістю CD4-лімфоцитів >250 кл/мкл і чоловікам з кількістю CD4-лімфоцитів >400 кл/мкл через високий ризик розвитку медикаментозного гепатиту (11% у жінок і 6% у чоловіків).

<sup>23</sup> ШЧП- Шкала Чайлд-Пью (шкала оцінки важкості печінкової недостатності).

|                                    |   |   |
|------------------------------------|---|---|
| Дарунавір, DRV                     | Стандартне дозування.                         | Легкий/помірний ступінь важкості: стандартна доза; важка печінкова недостатність: не застосовувати. |
| Лопінавір/ритонавір, LPV/rtv       | Стандартне дозування.                         | Застосовувати з обережністю <sup>24</sup> .   |
| Нелфінавір, NFV                    | Стандартне дозування.                         | Застосовувати з обережністю.  |
| Ритонавір, RTV                     | Стандартне дозування.                         | Застосовувати з обережністю.  |
| Саквінавір, SQV                    | Стандартне дозування.                         | Застосовувати з обережністю.  |
| Фосампренавір, FPV                 | Стандартне дозування.                         | ШЧП 5-8 балів: 700 мг 2 рази на добу; ШЧП > 9 балів: не застосовувати.                              |
| <b>Інгібітори злиття</b>           |   |   |
| Енфувіридин, ENF                   | Стандартне дозування.                         | Стандартне дозування.   |
| <b>Антагоністи рецепторів CCR5</b> |   |   |
| Маравірок, MVC                     | Стандартне дозування. Приймати після діалізу. | Стандартне дозування, концентрація ↑.   |
| <b>Інгібітори інтегрази</b>        |   |   |
| Ралтегравір, RAL                   | Стандартне дозування. Приймати після діалізу. | Стандартне дозування.   |

**Голова Комітету з питань протидії  
ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим  
соціально небезпечним хворобам**

**С.О. Черенько**

<sup>24</sup> Необхідно контролювати стан пацієнта. Рішення про зміну дози або заміну препарату приймають індивідуально, враховуючи ризик розвитку резистентності при застосуванні недостатньої дози препарату.