



# МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

## НАКАЗ

Київ

22.12.2015

№ 887

Про затвердження змін до Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків

На виконання Закону України «Про затвердження Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014-2018 роки» та відповідно до нової глобальної і регіональної стратегії ЮНЕЙДС FAST TRACK та консолідованих рекомендацій ВООЗ (2015 року) щодо стратегічної інформації з організації медичної допомоги людям, які живуть з ВІЛ, абзацу 15 підпункту 8 пункту 4 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267

### НАКАЗУЮ:

1. Затвердити зміни до Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12 липня 2010 року № 551, що додаються.

2. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, керівникам структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних та Київської міської державних адміністрацій забезпечити доведення цього наказу до відома керівників закладів охорони здоров'я, в яких проводиться профілактика та лікування ВІЛ-інфекції.

Контроль за виконанням цього наказу залишаю за собою.

Міністр

О. КВИТАШВИЛІ

Юр упр

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

*L.L.L. 2015* № *887*

### ЗМІНИ

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

#### 1. У розділі 5:

##### 1) другий абзац викласти у такій редакції:

«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. Багато пацієнтів, які починають лікування при кількості CD4-лімфоцитів <350 клітин/мкл, ніколи не досягають кількості >500 клітин/мкл після 6 років АРТ, за даними досліджень. Другим важливим стратегічним завданням ефективної АРТ є запобігання появі резистентних до АРВ препаратів штамів ВІЛ або затримання прогресування резистентності ВІЛ».

2) перший абзац пункту 5.1 після слів «Рекомендації щодо визначення кількості CD4-лімфоцитів, ВН та тестування на стійкість ВІЛ перед початком проведення АРТ» доповнити словами і цифрами:

«Рекомендації щодо визначення кількості CD4-лімфоцитів, ВН та тестування на стійкість ВІЛ перед початком проведення АРТ. Клінічна користь визначення кількості CD4-лімфоцитів при початковому обстеженні пацієнтів з ВІЛ-інфекцією є доведеною. Кількість CD4-лімфоцитів слід визначати у всіх пацієнтів під час взяття їх на диспансерний облік (AI). Оцінка кількості CD4-лімфоцитів важлива, коли пацієнт звертається за медичною допомогою та розпочинає лікування, як для визначення невідкладності початку АРТ, так і необхідності профілактики опортуністичних інфекцій (далі - OI). Хоча більшість OI з'являються у пацієнтів із кількістю CD4-лімфоцитів <200 клітин/мкл, деякі OI можуть з'являтися у пацієнтів із більшою кількістю CD4-лімфоцитів.».

##### 3) другий абзац пункту 5.1 викласти у такій редакції:

«Визначення ВН перед початком АРТ необхідне для моніторингу успіху лікування (AI). 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 стрімко».

##### 4) пункт 5.2 викласти у такій редакції:

«5.2. Ранній початок АРТ є клінічно доцільним та економічно обгрунтованим як в країнах з високим, так і в країнах з низьким та середнім рівнем економічних ресурсів. АРТ рекомендується всім ВІЛ-інфікованим пацієнтам з метою зниження ризику прогресування захворювання та

профілактики передачі ВІЛ, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів (тестування і лікування), відповідно до нової глобальної і регіональної стратегії ЮНЕЙДС FASTTRACK та консолідованим рекомендаціям ВООЗ (2015) щодо стратегічної інформації з організації медичної допомоги людям, які живуть з ВІЛ.

Основними пріоритетними клінічними показаннями до призначення АРТ є наявність в анамнезі будь-якого СНІД-індикаторного (стадія IV ВІЛ-інфекції) або ВІЛ-асоційованого (стадії II-III ВІЛ-інфекції) захворювання/стану та/або зменшення кількості CD4-лімфоцитів менше 500 клітин/мкл.

З точки зору досягнення оптимальної клінічної та імунологічної ефективності лікування, подовження прогнозованої тривалості життя пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, АРТ слід призначати пацієнтам з безсимптомною ВІЛ-інфекцією (стадія I ВІЛ-інфекції) при кількості CD4-лімфоцитів 500 клітин/мкл та нижче, спираючись на цей імунологічний критерій. Незважаючи на відсутність симптомів, в цей період відбувається активна репродукція ВІЛ та гинуть клітини CD4-лімфоцитів, відбувається поступове зниження кількості клітин CD4-лімфоцитів. Навіть за відсутності симптомів, ВІЛ-інфікована людина на будь-якій стадії інфекції може передати вірус при тісному контакті з її потенційно небезпечними біологічними рідинами.

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

- 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 (AI). Для жінок репродуктивного віку після пологів необхідно рекомендувати безперервно продовжувати АРТ;

- 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 (AI). 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 необхідними є вибір оптимального лікарського засобу класу НІЗТ та 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: рекомендовано застосовувати комбінацію двох препаратів класу НІЗТ з подвійною активністю проти ВІЛ та ВГВ: тенофовіру дизопроксилу (TDF) в сполученні з емтрицитабіном (FTC), або тенофовіру дизопроксилу (TDF) в сполученні з ламівудином (3ТС), в складі трьохкомпонентних стандартних високоактивних схем АРТ

для наївних пацієнтів, що забезпечує попередження негативних наслідків розвитку резистентності ВІЛ та ВГВ (АII);

– пацієнти з важкими неврологічними або нейрокогнітивними порушеннями;

– пацієнти із злоякісними ВІЛ-асоційованими та не ВІЛ-асоційованими новоутвореннями;

– пацієнти з високим ризиком передачі ВІЛ внаслідок особливостей життя: які перебувають в серодискордантних парах (один з партнерів є інфікованим ВІЛ, а другий – ні), з метою зниження ризику передачі ВІЛ при гетеросексуальних контактах (AI);

– пацієнти з інших груп ризику передачі ВІЛ (AIII).

Призначення АРТ доцільно рекомендувати пацієнтам з кількістю CD4-лімфоцитів  $\geq$  репар 500 клітин/мкл (див.Розділ 5.2.1. Переваги і ризику початку АРТ у безсимптомних пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів  $\geq$  репар 500 клітин/мкл).

Пацієнти, які починають АРТ, повинні мати бажання та можливість приймати  $\geq$  репара, розуміти її переваги та ризику, важливість прихильності. Необхідність дотримання прихильності до тривалого безперервного прийому схеми АРТ має бути обговорена між  $\geq$  репара і пацієнтом (AIII). Потенційні перешкоди до правильного та чіткого прийому  $\geq$  репаратів необхідно виявити та усунути до початку лікування (додаток 1, додаток 2)

Відповідно до рекомендацій ВООЗ (2012, WHO policy on collaborative TB/HIV activities: Guidelines for national programmes and other stakeholders Section C.5, page 29):

– АРТ слід призначати всім хворим на ТБ та ВІЛ-інфекцію, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів (сильна рекомендація, низька якість доказів);

– АРТ слід розпочати протягом перших 8 тижнів протитуберкульозного лікування, як тільки буде можливо (сильна рекомендація, середня якість доказів);

При глибокій імуносупресії (CD4-лімфоцитів  $<$  50 кл/мкл) пацієнтам з ТБ/ВІЛ слід розпочати АРТ через 2 тижні після початку протитуберкульозного лікування».

5) Підпункт 5.2.1. пункту 5.2 викласти у такій редакції:

«Переваги і ризику початку АРТ у безсимптомних пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів більше 500 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 500 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 злякисних новоутворень й інфекцій;

зниження ризику передачі ВІЛ від інфікованої особи, що має позитивний вплив на громадське здоров'я. Потенційні ризики раннього початку лікування:

– розвиток та сумація побічних реакцій і токсичності у зв'язку з прийомом АРВ-препаратів та інших необхідних лікарських засобів;

– 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 та доступу до ефективніших, менш токсичних та/або краще вивчених комбінацій АРВ-препаратів;

передача резистентного вірусу від пацієнтів, у яких не підтримується повна вірусна супресія».

2. Пункт 11.2 розділу 11 викласти у такій редакції:

«11.2. Якщо протягом вагітності жінка отримувала АРТ з метою попередження передачі ВІЛ від матері до дитини, розпочала АРТ під час вагітності при CD4-лімфоцитів >500 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. Якщо прийнято рішення щодо припинення АРТ, усі препарати схеми відмінюються одночасно. Слід зауважити, що оптимальною стратегією для збереження здоров'я жінки та профілактики передачі ВІЛ, є безперервне продовження АРТ після пологів та в подальшому, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів на початку АРТ».

3. 1) У розділі XII абзаци два, три, чотири у підпункті 12.6.1 пункту 12.6 викласти у такій редакції:

«Усім пацієнтам, які одночасно потребують і АРТ, і лікування гепатиту В, слід призначати тенофовіру дизопроксил в сполученні з ламівудином (або емтрицитабіном) 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 в сполученні з ламівудином (або емтрицитабіном), розпочавши нову схему АРТ з інших активних препаратів, відповідно з цим Протоколом.

Пацієнтам за наявності показань до лікування гепатиту В слід призначати АРТ, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів, 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. Ентекавір слід використовувати лише у поєднанні із

комбінованою АРТ, оскільки монотерапія швидко зумовлює розвиток мутації M184V, що також зумовлює резистентність до ламівудину та емтрицитабіну».

2). Абзаци два, три, чотири у підпункті 12.6.2. пункту 12.6 викласти у такій редакції:

«Усім пацієнтам з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ АРТ має призначатися при кількості CD4-лімфоцитів <500 клітин/мкл, незалежно від наявності симптомів. Доцільним є рекомендувати початок АРТ пацієнтам з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ й при кількості CD4-лімфоцитів >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 або комбіновану протівірусну терапію ВГС-інфекції із застосуванням протівірусних препаратів прямої дії (ППД), відповідно до клінічних рекомендацій щодо лікування ВГС-інфекції. Ефективність протівірусної терапії ХГС із застосуванням препаратів пегільованого інтерферону у поєднанні з рибавірином у хворих на ВІЛ-інфекцію оцінюється у 14-73%, залежно від генотипу та ВН ВГС, ефективність ПВТ із застосуванням ППД є значно вищою. Ймовірність досягнення успіху лікування вірусного гепатиту С є вищою при вищому показнику кількості CD4-лімфоцитів.

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. При ПВТ вірусного гепатиту С із застосуванням ППД необхідно враховувати лікарські взаємодії з препаратами АРТ».

Директор Департаменту  
громадського здоров'я



С. Остащенко

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>• будь-яке ВІЛ-асоційоване захворювання або стан (АІ);</li><li>• кількість CD4-лімфоцитів менше 350 клітин/мкл (АІ), незалежно від наявності симптомів;</li><li>• кількість CD4-лімфоцитів 350-500 клітин/мкл (АІІ), 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) та збереження здоров'я жінки;</li><li>• ВІЛ-асоційована нефропатія<sup>1</sup> (АІ), при будь-яких ранніх ознаках ниркової дисфункції, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів;</li><li>• пацієнти з ко-інфекцією ВГВ/ВІЛ, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів, із застосуванням лікарських засобів з подвійною активністю проти ВІЛ та ВГВ (АІІ);</li><li>• пацієнти з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ, незалежно від наявності цирозу печінки, які отримують лікування вірусного гепатиту С,</li></ul>	<p><u>Слід розпочинати АРТ</u></p>
--	------------------------------------

<sup>1</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 канальців і інтерстиційної тканини.

- та яким лікування вірусного гепатиту С є недоступним, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів (BII);
- пацієнти з важкими неврологічними або нейрокогнітивними порушеннями (AI), незалежно від кількості CD4-лімфоцитів;
  - пацієнти із лімфомою Ходжкіна, асоційованим з папилома-вірусом та не ВІЛ-асоційованими злоякісними новоутвореннями, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів;
  - пацієнти з високим ризиком передачі ВІЛ внаслідок особливостей життя: які перебувають в серодискордантних парах (один з партнерів є інфікованим ВІЛ, а другий – ні), з метою зниження ризику передачі ВІЛ при гетеросексуальних контактах (AI), незалежно від кількості CD4-лімфоцитів;
  - пацієнти з інших груп ризику передачі ВІЛ (AIII).



Додаток 2  
Клінічного протоколу  
антиретровірусної терапії  
ВІЛ-інфекції у дорослих  
та підлітків (розділ 5)

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

<p><u>Пацієнти з кількістю CD4-лімфоцитів більше 500 клітин/мкл (ВІІІ), які не відповідають жодному з зазначених вище критеріїв</u></p>	<p>Рекомендувати 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>• вік пацієнта понад 50 років (ВІІІ);</li><li>• наявність факторів ризику не асоційованих з ВІЛ захворювань (ішемічна хвороба серця в анамнезі або високий кардіоваскулярний ризик (&gt; 20% у наступні 10 років), злоякісні новоутворення).</li></ul>
---	--

АРТ слід розпочинати також у всіх пацієнтів з активним туберкульозом, незалежно від кількості CD4-лімфоцитів, після досягнення задовільної переносимості ефективної протитуберкульозної терапії.

Оптимальний час початку АРТ у безсимптомних пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів вище 500 клітин/мкл остаточно не визначено.