

**Увеличение масштабов применения  
антиретровирусной терапии в  
условиях ограниченных ресурсов**

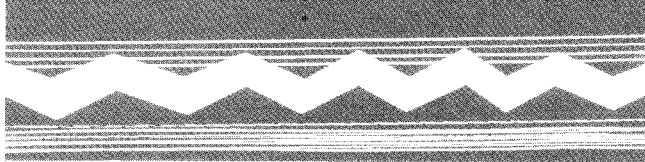


**Руководство по применению  
методов общественного  
здравоохранения**

**Резюме**



**Всемирная организация здравоохранения  
Апрель 2002 г.**



9241505670

# Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов

Руководство по применению  
методов общественного  
здравоохранения

Резюме

*Scaling up antiretroviral therapy  
in resource-limited settings*



Всемирная организация здравоохранения  
Департамент ВИЧ/СПИДа  
Кластер здоровья семьи и общины

## Данные для каталога библиотеки ВОЗ

**Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов: Руководство по применению методов государственного здравоохранения: резюме**

1. Вещества, применяемые против ВИЧ – терапевтическое применения
2. Вещества, применяемые против ВИЧ – применение и дозировка
3. ВИЧ-инфекции – медикаментозное лечение
4. Неудачное лечение
5. Группа населения, подвергающаяся риску
6. Взрослый
7. Ребенок
8. Руководящие принципы

ISBN 92 4 454 567 5 (NLM classification: QV 268.5)

Всемирная организация здравоохранения приветствует запросы на разрешение воспроизводить или переводить свои издания, частично или полностью. Заявки и запросы следует направлять по адресу: отдел изданий, Всемирная организация здравоохранения, CH-1211 Женева 27, Швейцария. По этому адресу может быть получена самая последняя информация о любых изменениях в тексте, планах по выпуску новых изданий, а также экземпляры и переводы уже имеющихся изданий.

© Всемирная организация здравоохранения, 2003 год

Публикации Всемирной организации здравоохранения пользуются защитой авторских прав в соответствии с положениями Протокола 2 Всеобщей конвенции об авторских правах. Все права охраняются.

Употребляемые обозначения и изложение материала в настоящем издании не означает выражения со стороны Секретариата Всемирной организации здравоохранения какого бы то ни было мнения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города, района или их властей, а также относительно делимитации их границ.

Упоминание конкретных компаний или продукции определенных производителей не означает, что они поддерживаются или рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения по сравнению с другими компаниями или продукцией аналогичного характера, которые не были упомянуты. За исключением ошибок и пропусков, названия патентованных товаров пишутся с заглавной буквы.

Набрано и отпечатано во Франции

## СОДЕЖАНИЕ

Сокращения _____	5
Предисловие _____	6
Введение _____	8
Цели документа _____	10
Когда начинать антиретровирусную терапию _____	12
Рекомендуемые схемы лечения первого ряда для взрослых _____	16
Причины изменения антиретровирусной терапии _____	19
Выбор схем антиретровирусного лечения второго ряда _____	20
Рассмотрение конкретных подгрупп больных _____	22
Женщины, способные рожать, или беременные женщины _____	22
Дети _____	22
Больные туберкулезом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией _____	24
Потребители инъекционных наркотиков _____	25
Соблюдение схемы антиретровирусной терапии _____	25
Контроль за резистентностью к лекарственным средствам _____	26
Клинический и лабораторный мониторинг применения антиретровирусной терапии _____	26
Приложение А: Дозировка антиретровирусных препаратов для взрослых и подростков _____	29
Приложение В: Краткая информация о составе и дозах лекарственных средств, применяемых в педиатрии _____	30

Настоящий документ увидел свет только благодаря участию в его подготовке многочисленных национальных и международных экспертов, принимавших участие в консультациях, результатом которых стала разработка данного руководства.

Руководство

«Увеличение масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов: Руководство по применению методов государственного здравоохранения»

подготовлено под редакцией:

**д-ра Скотта Хаммера (Scott Hammer)**, Колумбийский университет,  
Нью-Йорк, США,

Главный редактор; а также

**д-ра Дианы Гибб (Diana Gibb)**, Британский совет по медицинским исследованиям,  
Лондон, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии,  
редактор, глава по педиатрии;

**д-ра Дианы Хавлир (Diane Havlir)**, Калифорнийский университет, Сан-Диего, США,  
редактор, глава по сопутствующим инфекциям, связанным с ВИЧ;

**д-ра Линн Мофенсон (Lynne Mofenson)**, Национальные институты здравоохранения,  
Национальный институт охраны здоровья ребенка и гуманитарного развития,  
Бетезда, США редактор, глава по вопросам беременности;

**д-ра Ингрид ван Бик (Ingrid Van Beek)**, Сидней, Австралия,  
редактор, глава, касающаяся потребителей инъекционных наркотиков;

**д-ра Стефано Велла (Stefano Vella)**, Международное общество по СПИДу,  
Рим, Италия редактор, глава по клиническому и лабораторному мониторингу  
применения антиретровирусной терапии;

и скоординировано:

**д-ром Базил Варелдзис (Basil Vareldzis)** и **д-ром Йос Перриёнс (Jos Perriëns)**,  
Отдел по ВИЧ/СПИДу, Женева

Всемирная организация здравоохранения выражает также особую признательность следующим членам Издательского комитета: Кеннету Чебету, Марку Дыбюлу, Карло Джакинто, Элли Катабриа, Кристине Катлама, Джин Эли Малкин, Джеймсу МакИнтайру, Сулейману М'Бупу, Жаку Мохбэту, Джойа Мухерджи, Прафану Фанупаку, Мауро Шехтеру, Марко Антонио де Авила Витория.

Всемирная организация здравоохранения благодарит также за их комментарии многочисленных экспертов, включая: Сузанну Кроу, Кевина де Кока, Жана Эммануэля, Чарльза Джилкса, Дж. Голца, Джулина Голда, Грегга Гонсальвеса, Иана Грубба, Винсента Хабиямбере, Ханса Хогерзейля, Арату Кочи, Эрика ван Праага, С.С. Ли, Пола Нанна, Марка Хэррингтона, Роберта Солица, Ив Лакриц, Габри Веркаутерен, и Бернарда Швартлендера.

ВОЗ выражает благодарность за поддержку, оказанную Бюро по исследованию СПИДа, Национальные институты здравоохранения, США, в разработке этих материалов.

## СОКРАЩЕНИЯ

<b>АБК</b>	Абакавир
<b>СПИД</b>	Синдром приобретенного иммунодефицита
<b>АПВ</b>	Ампренавир
<b>АРВ</b>	Антиретровирусный
<b>АРТ</b>	Антиретровирусная терапия
<b>d4T</b>	Ставудин
<b>ddC</b>	Залситабин
<b>ДДИ</b>	Диданозин
<b>ДЛВ</b>	Делавирдин
<b>ЭФЗ</b>	Эфавиренз, имеющий также сокращение ЭФВ
<b>ИФА</b>	Иммуноферментный анализ (тест на антитела к ВИЧ)
<b>ВИЧ</b>	Вирус иммунодефицита человека
<b>ИДВ</b>	Индинавир
<b>ЛПВ</b>	Лопинавир
<b>ПМР</b>	Передача ВИЧ от матери ребенку
<b>НФВ</b>	Нелфинавир
<b>НИЗ</b>	Национальные институты здравоохранения, США
<b>NNRTI</b>	Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
<b>NsRTI</b>	Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы аналогов нуклеозида
<b>NtRTI</b>	Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы аналогов нуклеотида
<b>НВП</b>	Невирапин
<b>ОИ</b>	Связанная с ВИЧ оппортунистическая инфекция
<b>ПЦП</b>	Пневмония, вызванная <i>Pneumocystis carinii</i> /Пневмоцистная Пневмония
<b>ПЦР</b>	Полимеразная цепная реакция
<b>ИП</b>	Ингибитор протеазы
<b>РТВ,р</b>	Ритонавир
<b>ИП-РТВ</b>	Ингибитор протеазы с использованием ритонавира
<b>СКВ</b>	Сакинавир
<b>ОК</b>	Обеспечение качества
<b>ОТ</b>	Обратная транскриптаза
<b>ИППП</b>	Инфекция, передаваемая половым путем
<b>ТБ</b>	Туберкулез
<b>ТДФ</b>	Тенофовир дисопроксил fumarat
<b>ООН</b>	Организация Объединенных Наций
<b>ЮНЭЙДС</b>	Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу
<b>ДКТ</b>	Добровольное консультирование и тестирование на ВИЧ
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>ЗДВ</b>	Зидовудин, также известный как АЗТ

## ПРЕДИСЛОВИЕ

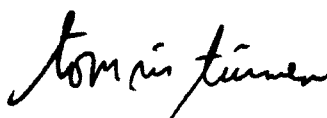
**М**ене десяти лет тому назад у людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, было мало надежды. Вместе с ВИЧ-инфекцией неуклонно и неумолимо наступало полное разрушение иммунной системы и смерть. Для сотен тысяч людей, имеющих доступ к развитой системе здравоохранения, положение коренным образом изменилось с появлением в 1996 году высокоактивной антиретровирусной терапии. Хотя их применение и не приводит к излечению от ВИЧ/СПИДа, антиретровирусные (АРВ) препараты резко снижают смертность и заболеваемость, продлевают жизнь и повышают качество жизни многих людей, живущих с ВИЧ/СПИДом.

Сегодня мы вновь подошли к такому поворотному пункту - на этот раз в отношении развивающихся стран. Благодаря усилиям сотен активистов в неправительственных организациях, правительствах, учреждениях ООН и частном секторе цены на АРВ-препараты начали снижаться, и мы сейчас в состоянии рассмотреть возможность расширения доступа в условиях ограниченных ресурсов.

При отсутствии четкого государственного подхода в области здравоохранения, который содействовал бы рациональному и безопасному применению этих эффективных и ценных медикаментов, расширить доступ будет невозможно. Такой подход, содействующий применению стандартизированных схем лечения и упрощенного мониторинга, представлен в данных технических руководящих принципах, разработанных при поддержке Национальных институтов здравоохранения США. В них рекомендованы стандарты для крупномасштабного внедрения АРВ-препаратов, исключаяющие неправильное применение. Это существенно важно для добросовестного соблюдения пациентами схемы лечения и правильного применения теми, кто выписывает рецепты.

По оценкам ВОЗ, в 2002 году в поддерживающей жизнь АРВ-терапии нуждается около 6 миллионов человек в развивающихся странах. На деле, в настоящее время только 230 000 человек имеют такой доступ, и половина из них живут в одной стране - Бразилии. Мы считаем, что к концу 2005 года страны развивающегося мира должны иметь возможность обеспечивать доступ к АРВ-терапии для 3 миллионов человек, при условии, что мир будет продолжать международные согласованные усилия по расширению доступа к лечению ВИЧ и уходу. Такое десятикратное увеличение имеет значение по многим причинам. Трем миллионам людей будет продлена жизнь, расширение доступа к лечению будет стимулировать профилактику, и это будет иметь положительные последствия для социально-экономического развития, поскольку люди, живущие с ВИЧ, будут жить дольше, и их жизнь станет более продуктивной.

Настоящие руководящие принципы дают шанс надежды тем, кто уже отчаялся. Они утверждают права человека и достоинство людей, живущих с ВИЧ. Они предоставляют возможность опереться на солидарность и решимость глобального движения против ВИЧ/СПИДа путем устранения неравенства между богатыми и бедными в получении медицинского ухода. По мере поступления новой информации и данных они на регулярной основе будут обновляться. В перспективе ВОЗ будет продолжать сотрудничать со своими партнерами во всем мире в целях дальнейшего расширения доступа к уходу и поддержке для всех, кто в этом нуждается.



**Томрис Тюрмен**  
*Исполнительный директор  
Здоровье семьи и общины  
Всемирная организация здравоохранения  
Женева  
Апрель 2003г.*

## I. Введение

Менее десяти лет тому назад, когда единственный имеющийся класс антиретровирусных (АРВ) препаратов был не способен адекватным образом ингибировать репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), жизнь людей с ВИЧ/СПИДом во всем мире часто следовала неизбежным курсом: постепенное разрушение иммунной системы, проведение профилактики для предупреждения оппортунистических инфекций, ранний выход на пенсию, истощение, чередующиеся периоды хорошего и плохого состояния здоровья, заканчивающиеся неизбежным ухудшением, ведущим к полному разрушению иммунной системы и, в конечном счете, к смерти.

Появление в 1996 г. новых классов антиретровирусных препаратов и их комбинированное применение изменили представление людей в богатейших странах мира о ВИЧ/СПИДе. Хотя эти виды лечения не ведут к излечению и создают свои, новые проблемы для людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, они резко понизили показатели смертности и заболеваемости, увеличили продолжительность жизни, повысили качество жизни, оживили общины и позволили воспринимать ВИЧ/СПИДа не как чуму, а как поддающееся лечению хроническое заболевание.

К сожалению, для большинства из 36 миллионов людей в развивающемся мире, живущих в настоящее время с ВИЧ/СПИДом, данные оптимистические перспективы ничего не меняют. Согласно консервативным оценкам ВОЗ, в 2002 г. приблизительно 6 миллионов человек, находящихся в условиях ограниченных ресурсов, уже в настоящее время нуждаются в поддерживающей жизнь антиретровирусной терапии. А в реальности лишь 230 000 человек имеют доступ к лечению, и половина из них живут в одной стране - Бразилии.

После проведения Международной конференции по СПИДу в Дурбане в 2000 г. и Специальной сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу в 2001 г. международное сообщество с невиданной ранее решимостью намерено устранить разительный контраст между имеющими доступ к лечению, и теми, кто его не имеет, между богатыми и бедными. Мир признает неотложную моральную, социальную, политическую и экономическую необходимость скорейшего реального расширения доступа к антиретровирусной терапии для многих миллионов людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, и приступил к мобилизации «огромного глобального альянса» к созданию которого призвал Генеральный секретарь ООН Кофи Аннан, для достижения целей, поставленных Специальной сессией Генеральной Ассамблеи ООН.

Настоящее руководство подготовлено в рамках Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) перед этим альянсом. Для целей его разработки в течение всего 2001 года проводились международные консультативные

совещания, в которых принимали участие более 200 клиницистов, ученых, представителей правительств, представителей гражданского общества и людей с ВИЧ/СПИДом из более чем 60 участвующих стран. Рекомендации, включенные в настоящий документ, отражают оптимальные практические подходы, основанные на анализе существующих фактических данных. В тех случаях, когда объем фактических данных не был убедительным, в качестве основы для этих рекомендаций использовался консенсус экспертов. ВОЗ признает, что в этой быстро развивающейся области данные рекомендации необходимо будет обновлять на регулярной основе.

Хотя настоящий документ и является важным шагом вперед, его не следует «магическим орудием» для расширения доступа к антиретровирусному лечению. Доступ к лекарственным средствам для миллионов нуждающихся в них людей может быть расширен не только благодаря руководству в отношении рационального выбора и применения антиретровирусных лекарственных средств, но также благодаря созданию более приемлемых и стабильных условий финансирования закупок лекарственных средств и существованию доступных, надлежащим образом организованных и компетентных служб здравоохранения. Действующие в рамках системы ООН и вне ее участники продолжают способствовать осуществлению этих прочих важных элементов на основе следующих мероприятий:

- Инициатива по ускорению доступа, которая привела к резкому сокращению стоимости антиретровирусных лекарственных средств в 20 развивающихся странах к январю 2002 г.;
- планирование источников и цен на лекарственные средства, связанные с ВИЧ, осуществляемое ЮНИСЕФ, ЮНЭЙДС, организацией «Врачи без границ» (MSF) и ВОЗ;
- исследование степени патентной защиты лекарств, применяемых для терапии ВИЧ-инфекции, проводимое ВОЗ и ЮНЭЙДС;
- увеличение финансовых и кадровых ресурсов для осуществления ВОЗ своей деятельности по укреплению потенциала систем здравоохранения в области ВИЧ/СПИДа, включая организацию международной сети учреждений по подготовке кадров в области оказания помощи, связанной с ВИЧ;
- Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, организованный Генеральным секретарем ООН в 2001 г. и представляющий собой значительные новые инвестиции для борьбы против этих трех основных инфекционных болезней.

## II. Цели документа

**В** настоящее время в условиях ограниченных ресурсов менее 5% нуждающихся в антиретровирусном лечении, могут получить доступ к этим лекарственным средствам. ВОЗ считает, что, по меньшей мере, трем миллионам людей, нуждающимся в помощи, следует предоставить возможность получения лекарственных средств к 2005 г. Это явилось бы более чем десятикратным расширением доступа.

Настоящее руководство предназначено для оказания поддержки и содействия надлежащему лечению и расширению масштабов применения АРТ в предстоящие годы посредством методов государственного здравоохранения, основными принципами которых являются:

- 1) увеличение масштабов деятельности программ по антиретровирусному лечению для удовлетворения потребностей людей с ВИЧ/СПИДом в условиях ограниченных ресурсов;
- 2) стандартизация и упрощение схем антиретровирусного лечения в целях содействия эффективному осуществлению программ по лечению;
- 3) обеспечение того, чтобы программы по антиретровирусному лечению были основаны на самых надежных научных данных, с тем чтобы избегать использования нестандартных протоколов лечения, которые ставят под угрозу результаты лечения отдельных больных и создают потенциальные возможности появления резистентных форм вируса.

Хотя есть основания надеяться на то, что настоящий документ будет полезен для клиницистов, работающих в условиях ограниченных ресурсов, он в первую очередь предназначен для использования консультативными советами по вопросам лечения, руководителями национальных программ по СПИДу и другими руководителями высокого уровня в области разработки политики, занимающимися вопросами планирования национальных и международных стратегий по оказанию помощи людям, живущим с ВИЧ, в условиях ограниченных ресурсов. Это руководство служит основой для выбора наиболее действенных и осуществимых схем антиретровирусного лечения в рамках расширенных национальных ответных мер на эпидемию. Данная основа нацелена на «стандартизацию» и упрощение антиретровирусной терапии, в значительной степени аналогично лечению туберкулеза в рамках национальных программ по борьбе с туберкулезом, с учетом относительной сложности и специфики лечения ВИЧ. Поэтому представленные варианты лечебных схем первого и второго ряда учитывают потребности систем здравоохранения, которые часто испытывают недостаток в квалифицированных кадрах и оборудовании для мониторинга, без нанесения ущерба качеству и результатам предложенных видов лечения.

Данное руководство рассматривает такие вопросы, как АРВ терапия, оптимальные схемы первого ряда, критерии изменения схемы лечения и комбинации, используемые для замены терапии. Также освещается вопрос о том, каким образом осуществлять мониторинг эффективности лечения с учетом мониторинга побочных действий препаратов, и представлены конкретные рекомендации по ведению специфических подгрупп пациентов.

### III. Когда начинать антиретровирусную терапию

**В** ОЗ рекомендует, чтобы в рамках программ по антиретровирусному лечению в условиях ограниченных ресурсов ВИЧ-инфицированные подростки и взрослые начинали антиретровирусную терапию, когда они находятся на:

- стадии IV ВИЧ-инфекции согласно классификации ВОЗ (клиническая форма СПИДа) независимо от количества CD4;
- стадиях I, II или III ВИЧ-инфекции согласно классификации ВОЗ с количеством CD4 менее 200/мм<sup>3</sup>;
- стадиях II или III ВИЧ-инфекции согласно классификации ВОЗ при общем количестве лимфоцитов меньше 1200/мм<sup>3</sup>.

Там, где возможно, странам рекомендуется использовать подсчет количества клеток CD4 в своих программах по антиретровирусному лечению и рассмотреть вопрос о применении имеющихся в настоящее время простых, и недорогостоящих методологий подсчета CD4 для обеспечения данного исследования для пациентов. Однако в тех случаях, когда определение количества недоступно, следует применять показатель общего количества лимфоцитов менее 1200/мм<sup>3</sup> в качестве критерия для начала антиретровирусной терапии для пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции (стадия II или III согласно классификации ВОЗ). Хотя общее количество лимфоцитов относительно плохо коррелирует с количеством CD4, в сочетании с определением клинической стадии заболевания данный показатель является полезным маркером для составления клинического прогноза и выживаемости. Определение вирусной нагрузки (например, использование количественного определения уровня РНК ВИЧ-1 в плазме) не рассматривается в качестве существенного условия для начала применения терапии.

В отношении детей ВОЗ рекомендует следующие критерии начала комбинированной АРВ терапии для ВИЧ-позитивных детей в возрасте до 18 месяцев: подтвержденная вирусологическим путем инфекция (посредством использования ПЦР ВИЧ или р24-антигена ВИЧ диссоциированного иммунного комплекса, или культуры ВИЧ) и педиатрическая стадия III ВИЧ-инфекции согласно педиатрической классификации ВОЗ (т.е. клиническая форма СПИДа) или педиатрические стадии I и II ВИЧ-инфекции по ВОЗ при процентном показателе CD4-клеток (CD4) < 20%. В случаях, когда отсутствует вирусологическое подтверждение, критерием начала антиретровирусной комбинированной терапии для ВИЧ-положительных детей может служить III стадия ВИЧ-инфекции согласно классификации ВОЗ и процентное содержание CD4 < 20%. В отношении детей старше 18 месяцев с положительным результатом теста на антитела к ВИЧ ВОЗ рекомендует применение АРТ, если они находятся на стадии III ВИЧ-инфекции согласно классификации ВОЗ (т.е. клиническая форма СПИДа), независимо от

процентного содержания CD4. В отношении детей более старшего возраста, находящихся на стадии I или II ВИЧ-инфекции согласно классификации ВОЗ, рекомендуется применение АРТ, если процентное содержание CD4 < 15%.

**Таблица А. Рекомендации по применению антиретровирусной терапии для лечения взрослых и подростков с подтвержденной ВИЧ-инфекцией**

<p><b>Если доступно тестирование на количество CD4-клеток:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стадия IV болезни согласно классификации ВОЗ, независимо от количества клеток CD4</li> <li>• Стадия I, II или III<sup>a</sup> согласно классификации ВОЗ с количеством клеток CD4 <math>\leq 200/\text{мм}^3</math><sup>b</sup></li> </ul>
<p><b>Если недоступно тестирование на содержание CD4-клеток:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Стадия IV согласно стандартам ВОЗ независимо от общего количества лимфоцитов</li> <li>• Стадия II или III<sup>a</sup> болезни согласно стандартам ВОЗ при общем количестве лимфоцитов <math>\leq 1200/\text{мм}^3</math><sup>c</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> Лечение также рекомендуется для больных с прогрессирующей стадией III болезни согласно стандартам ВОЗ, включая рецидивирующий или персистирующий кандидоз ротовой полости и рецидивирующие инвазивные бактериальные инфекции независимо от числа клеток CD4 или общего числа лимфоцитов.

<sup>b</sup> Точный уровень CD4, превышающий 200/мм<sup>3</sup>, на котором следует начинать антиретровирусное лечение, не был определен; это означает, что при принятии решения следует учитывать присутствие симптомов и скорость сокращения числа клеток CD4 (если проводится измерение). Уровень CD4, равный 200/мм<sup>3</sup>, соответствует процентному содержанию CD4 - около 15%.

<sup>c</sup> Общее число лимфоцитов в количестве  $\leq 1200/\text{мм}^3$  может быть использовано вместо числа клеток CD4, в тех случаях, когда последнее исследование недоступно и существуют симптомы, связанные с ВИЧ (или симптомы прогрессирования ВИЧ-инфекции). Определение общего числа лимфоцитов имеет меньшее значение для бессимптомных пациентов. Таким образом, при отсутствии тестирования на клетки CD4 не следует начинать лечение бессимптомных ВИЧ-инфицированных больных (стадия I согласно стандартам ВОЗ), потому что в настоящее время не существует других надежных альтернативных маркеров в условиях чрезвычайно ограниченных ресурсов.

**Таблица В: Рекомендации по применению антиретровирусной терапии для лечения детей грудного и раннего возраста**

Тестирование на содержание CD4	Возраст	Диагностическое тестирование на ВИЧ	Рекомендации по лечению
Если проводится тестирование на содержание CD4	< 18 месяцев	Позитивный вирусологический тест на ВИЧ <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Педиатрическая стадия III согласно классификации ВОЗ (СПИД) независимо от процентного содержания клеток CD4<sup>2</sup></li> <li>• Педиатрическая стадия I болезни (бессимптомной) или стадия II болезни согласно стандартам ВОЗ с процентным содержанием CD4 &lt; 20%<sup>3</sup></li> </ul>
		Вирусологическое тестирование на ВИЧ не проводится, но ребенок является ВИЧ-серопозитивным или рожден ВИЧ-инфицированной матерью (Примечание: тест на антитела к ВИЧ <i>необходимо</i> повторить в возрасте 18 месяцев для получения точного диагноза ВИЧ-инфекции)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Педиатрическая стадия III болезни (СПИД) согласно стандартам ВОЗ с процентным содержанием клеток CD4 &lt; 20%</li> </ul>
	≥ 18 месяцев	Позитивный серологический тест на антитела к ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Педиатрическая стадия III болезни (СПИД) согласно стандартам ВОЗ независимо от процентного содержания клеток CD4<sup>2</sup></li> <li>• Педиатрическая стадия I болезни (бессимптомной) или стадии II болезни согласно стандартам ВОЗ с процентным содержанием CD4 &lt; 15%<sup>3</sup></li> </ul>
Если не проводится тестирование на содержание CD4	< 18 месяцев	Позитивный вирусологический тест на ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Педиатрическая стадия III согласно стандартам ВОЗ<sup>2</sup></li> </ul>
		Вирусологическое тестирование на ВИЧ не проводится, но ребенок является ВИЧ-серопозитивным или рожден ВИЧ-инфицированной матерью	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение не рекомендуется<sup>4</sup></li> </ul>
	≥ 18 месяцев	Позитивный тест на антитела к ВИЧ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Педиатрическая стадия III болезни согласно стандартам ВОЗ<sup>2</sup></li> </ul>

- <sup>1</sup> Тесты на ПЦР ДНК ВИЧ или ПЦР РНК ВИЧ или p24 антиген диссоциированного иммунного комплекса или культуры ВИЧ.
- <sup>2</sup> Можно также рассмотреть вопрос о начале АРТ для лечения детей, находящихся на прогрессирующей педиатрической стадии II болезни согласно стандартам ВОЗ, включающей такие симптомы, как тяжелая форма рецидивирующего или персистирующего кандидоза ротовой полости после неонатального периода, потеря массы тела, температура или рецидивирующие тяжелые формы бактериальных инфекций, независимо от количества CD4.
- <sup>3</sup> Уровень уменьшения процентного содержания CD4 (если проводится измерение) следует учитывать при принятии решения.
- <sup>4</sup> Многие клинические симптомы, наблюдаемые на педиатрической стадии II и III болезни согласно классификации ВОЗ, не являются специфичными для ВИЧ-инфекции и в значительной степени частично совпадают с симптомами, которые наблюдаются у детей без ВИЧ-инфекции в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения; таким образом, при отсутствии вирусологического тестирования и теста на клетки CD4 в целом не следует рассматривать вопрос о применении АРТ для лечения ВИЧ-инфицированных детей в возрасте  $\leq 18$  месяцев, независимо от имеющихся симптомов.

## IV. Рекомендуемые схемы лечения первого ряда для взрослых

Странам рекомендуется использовать методы общественного здравоохранения для содействия увеличению масштабов применения антиретровирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов. Это означает, что следует разработать программы по антиретровирусному лечению, и создать единые стандарты его применения. В частности, странам предлагается выбрать единственную лечебную схему первого ряда и ограниченное число лечебных схем второго ряда для широкомасштабного использования с учетом того, что отдельные лица, которые не могут переносить схемы лечения первого и второго ряда или для которых эти схемы оказываются неэффективными, будут направляться к специалистам для проведения индивидуального лечения.

При выборе схем антиретровирусного лечения как на уровне программы, так и на уровне отдельных больных, следует учитывать активность, характер побочных действий, возможности для сохранения будущих вариантов лечения, предполагаемое соблюдение больными лечебной схемы, сопутствующие условия (например, сопутствующие инфекции, нарушения обмена веществ), беременность или риск ее появления, использование сопутствующих лекарственных средств (т.е. потенциальное взаимодействие лекарственных средств), возможности первичного инфицирования резистентными формами вируса, а также стоимость и доступность лечения. В число дополнительных рассматриваемых факторов, связанных с условиями ограниченных ресурсов, может входить доступ лишь к ограниченному числу антиретровирусных препаратов, ограниченная инфраструктура служб здравоохранения, необходимость поставок лекарственных средств в сельские районы, высокая заболеваемость туберкулезом и гепатитом В и/или С, а также присутствие различных групп и подтипов ВИЧ-инфекции.

С учетом всех рассмотренных факторов, за исключением стоимости лекарственных средств, предпочтительные лечебные схемы антиретровирусной терапии первого ряда для взрослых и подростков перечислены в Таблице С. Все лечебные схемы включают два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы, а также сильно действующее третье лекарственное средство, используемое для его дополнения. Зидовудин (ЗДВ)/ламивудин (ЗТС) представлен в качестве начальной рекомендации в отношении двойного нуклеозидного компонента, исходя из эффективности, токсичности, клинического опыта и наличия ЗДВ/ЗТС в качестве фиксированной комбинированной дозы. ЗДВ/ЗТС можно заменить другими двойными комбинациями нуклеозидных компонентов, включая ставудин (d4Т)/ЗТС, d4Т/диданозин (ДДИ) и ЗДВ/ДДИ в зависимости от специфики страны. Однако никогда не следует использовать вместе ЗДВ/d4Т в связи с подтвержденным антагонизмом между этими двумя лекарственными средствами.

Следует отметить, что больше не рекомендуются лишь одни двойные нуклеозидные схемы медикаментозного лечения (битерапия – *прим. переводчика*), поскольку они адекватным образом не подавляют репликацию ВИЧ-инфекции и обычно ведут к быстрому появлению резистенции.

**Таблица С. Рекомендуемые комбинированные лечебные схемы антиретровирусной терапии первого ряда для взрослых и подростков с документально подтвержденной ВИЧ-инфекцией**

Лечебные схемы <sup>а</sup>	Случаи беременности	Основные виды токсичности
ЗДВ/ЗТС/ЭФЗ или ЗДВ/ЗТС/НВП	Вместо ЭФЗ использовать НВП для беременных женщин или женщин, для которых невозможно обеспечить эффективную контрацепцию	Анемия, связанная с ЗДВ Симптомы нарушения центральной нервной системы, вызванные ЭФЗ Возможная тератогенность ЭФЗ Гепатотоксичность и сильная сыпь, вызванные НВП
ЗДВ/ЗТС/АБК	Ограниченные данные по безопасности АБК	Анемия, связанная с ЗДВ Гиперчувствительность (более точный термин) Аллергия на АБК
ЗДВ/ЗТС/ИП-РТВ <sup>б</sup> или ЗДВ/ЗТС/НФВ	Ограниченные данные по безопасности ЛПВ/р/тв НФВ: наиболее убедительные данные по безопасности	Анемия, связанная с ЗДВ Диарея, вызванная НФВ Нефролитиаз, связанный с ИДВ Побочное воздействие на обмен веществ, связанное с ИП

Преимущества использования комбинации из двух ненуклеозидных аналогов ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с одним ненуклеозид-

<sup>а</sup> ЗДВ/ЗТС представлен в качестве начальной рекомендации в отношении двойного нуклеозидного компонента с учетом эффективности, токсичности, клинического опыта и наличия фиксированной комбинации состава дозы. Другие двойные компоненты NsRTI включая d4Т/ЗТС, d4Т/ДДИ и ЗДВ/ ДДИ, можно заменить в зависимости от выбора конкретных стран. Никогда не следует использовать вместе ЗДВ/ d4Т в связи с подтвержденным антагонизмом.

<sup>б</sup> ИП-РТВ включает ИДВ/р/тв, ЛПВ/р/тв и СКВ/р/тв .

ным ингибитором заключается в том, что эти лекарственные средства широко распространены по доступным ценам и с приемлемым количеством таблеток. Основными недостатками являются развитие резистентности к лекарственным средствам, потенциальная гепатотоксичность невирапина (НВП), а также необходимость разработки отдельных лечебных схем для мужчин и женщин в связи с возможным тератогеническим воздействием эфавиренза (ЭФЗ), которое исключает его применение для беременных женщин или женщин детородного возраста, подвергающихся риску нежелательной беременности. Страны со значительной распространенностью вируса ВИЧ-2, а также вируса ВИЧ-1 Группы О могут рассмотреть вопрос об ограничении применения лечебных схем, содержащих нуклеозиды, только для больных с подтвержденной инфекцией ВИЧ-1, поскольку вирус ВИЧ-2, а также вирус ВИЧ-1 Группы О по природе резистентны к этому классу лекарственных средств.

Лечебная схема ЗДВ/ЗТС/абакавир (АБК) является наиболее приемлемой как для больных так и для программы в целом (две таблетки в день и отсутствие значительного взаимодействия лекарственных средств). В число ее основных недостатков входит некоторая неопределенность в отношении того, действует ли она в тех случаях, когда вирусная нагрузка очень высока у больных с прогрессирующей формой болезни, неуверенность в том, что эти лекарственные средства – особенно АБК – будут доступны по приемлемым ценам, а также возможное провоцирование летальных реакций гиперчувствительности, которые невозможно определить в условиях незначительных ресурсов. Существуют относительно ограниченные данные по эффективности других возможных тройных комбинаций нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (NsRTI). Это заставляет ВОЗ воздержаться от рекомендации их применения в настоящее время.

Преимуществом лечебных схем с использованием 2 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибитора протеазы (ИП) является подтвержденная высокая активность в снижении вирусной нагрузки. Недостатками являются большое количество таблеток, значительное взаимодействие с другими лекарственными средствами, которое исключает или осложняет их использование во время лечения туберкулеза с применением рифампицина, в случае нарушения обмена веществ, а также применение режимов с использованием ритонавира требует наличия или необходимости функционирования холодовой цепи для лечебных схем с повышенным содержанием ритонавира.

## V. Причины изменения антиретровирусной терапии

**А**РТ может потребовать изменения либо в связи с неэффективностью проводимого лечения, либо в связи с токсичностью. Неэффективность лечения можно определить клиническим путем, иммунологическим путем посредством измерения количества CD4 и/или вирусологическим путем посредством измерения вирусной нагрузки. Однако, поскольку последний способ обычно не применяется в условиях ограниченных ресурсов, рекомендуется, чтобы в программах, осуществляемых в таких условиях, главным образом использовались клинические критерии и, по возможности, критерии, связанные с количеством CD4 для определения эффективности проводимой терапии.

Токсичность связана с неспособностью переносить побочные действия медикаментозного лечения и со значительным нарушением функции органов, которое может появиться в результате этого. Можно осуществлять мониторинг клиническим путем на основе жалоб больных и физических обследований, а также может использоваться ограниченное число лабораторных тестов, в зависимости от применяемой конкретной комбинированной лечебной схемы.

Если потребуется внести изменения в лечебную схему в связи с неудачным лечением, необходимо будет применить новую лечебную схему второго ряда. Если это связано с токсичностью, то можно либо назначить совершенно новую лечебную схему второго ряда, либо (в том случае, когда токсичность связана с некоторым лекарственным средством в лечебной схеме, которое можно определить) это вызывающее нарушение лекарственное средство можно заменить другим лекарственным средством, которое не обладает аналогичным побочным действием.

## VI. Выбор схем антиретровирусного лечения второго ряда

**В** случае неудачного лечения ВОЗ рекомендует заменить всю схему лечения первого ряда на комбинированную схему лечения второго ряда. В новой лечебной схеме второго ряда необходимо будет использовать лекарственные средства, которые сохраняют активность в отношении штамма вируса у больных и в идеальном случае включают не менее трех новых лекарственных средства, причем, по крайней мере, одно из них из нового класса, с тем чтобы повысить вероятность успешного лечения и свести к минимуму риск перекрестной резистентности.

В Таблице D перечислены лечебные схемы второго ряда, которые можно рассмотреть в отношении подростков и взрослых для каждой из лечебных схем первого ряда, определенных в таблице С. Приемлемым двойным нуклеозидным компонентом, который является альтернативой ЗДВ/ЗТС, является d4Т/ДДИ. Кроме того, ЗДВ/ДДИ может заменить d4Т/ЗТС и наоборот с предупреждением о том, что перекрестная резистенция нуклеозидных аналогов вызывает возрастающую обеспокоенность.

В тех случаях, когда использовался ЗДВ/ЗТС в лечебной схеме первого ряда, перекрестная резистентность к нуклеозиду может поставить под угрозу активность d4Т/ДДИ в лечебной схеме второго ряда, особенно при наличии длительной вирусологической неэффективности проводимого лечения (отсутствие эффективного подавления вирусной нагрузки – *прим. Ред.*). Поскольку вероятность перекрестной резистентности несколько уменьшается при переходе к АБК/ДДИ по сравнению с переходом к d4Т/ДДИ, первый можно также рассматривать в качестве нуклеозидной основы для лечебной схемы второго ряда в том случае, если лечебная схема первого ряда не включала АБК. Однако высокий уровень резистентности к ЗДВ/ЗТС вызывает уменьшение чувствительности к АБК.

При условии уменьшения потенциала почти любого нуклеозидного компонента второго ряда, компонент ИП-РТВ [индинавир (ИДВ/рТВ), лопинавир (ЛПВ/рТВ), сакинавир (СКВ/рТВ)] является более предпочтительным по сравнению с нефинавиром (НФВ) в лечебных схемах второго ряда с учетом их активности. НФВ можно рассматривать в качестве альтернативы для компонента ИП, если отсутствуют ИП с использованием РТВ или если существуют клинические противопоказания для его применения.

**Таблица D. Рекомендуемые лечебные схемы второго ряда для взрослых и подростков**

Лечебные схемы первого ряда	Лечебный схемы второго рнда в случае неудачного лечения	Альтернативные лечебные схемы второго ряда в случае неудачного лечения
ЗДВ/ЗТС/ЭФЗ или ЗДВ/ЗТС/НВП	d4Т/ДДН + ИП-РТВ <sup>1</sup>	АБК/ДДИ + ИП-РТВ АБК/ДДИ + НФВ или d4Т/ДДИ + НФВ
ЗДВ/ЗТС/АБК	NNRTI <sup>2</sup> + ЛПВ/р с или без d4Т или ДДИ	d4Т/ДДИ + ИП-РТВ
ЗДВ/ЗТС/ИП-РТВ или ЗДВ/ЗТС/НФВ	- d4Т/ДДИ + NNRTI <sup>2</sup>	АБК/ДДИ + NNRTI <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ИП-РТВ может представлять собой ИДВ/рtv, ЛПВ/рtv или СКВ/рtv

<sup>2</sup> NNRTI может быть ЭФЗ или НВП

## **VII. Рассмотрение конкретных подгрупп больных**

### **А. Женщины, способные рожать, или беременные женщины**

ВОЗ рекомендует применение ЗДВ, ЗТС, НВП, НФВ и СКВ в сочетании с низкой дозой ритонавира, поскольку они наиболее широко применяются при антиретровирусном лечении беременных женщин. Не рекомендуется применять ЭФЗ для лечения женщин, которые могут забеременеть, в связи с его потенциальным тератогеническим воздействием на плод в течение первого трехмесячного периода .

Выбор АРТ для женщин, способных беременеть, может включать рассмотрение возможности получения антиретровирусных препаратов в начале первого трехмесячного периода до определения беременности и в течении начального периода развития органов плода. Женщины, к которым применяется АРТ, должны иметь доступ к эффективным и надлежащим методам контрацепции для уменьшения вероятности нежелательной беременности. Важно отметить, что некоторые антиретровирусные препараты (NNRTI, НВП и ЭФЗ и все ИП с применением РТВ) могут уменьшать концентрацию оральных контрацептивов в крови, и необходимо применение дополнительной или альтернативной контрацепции для избежания беременности у женщин, принимающих эти лекарственные средства.

Для беременных женщин желательно приступить к АРТ после первого трехмесячного периода, хотя для тяжело больных беременных женщин преимущества скорейшего применения терапии перевешивает любой потенциальный риск для плода. Кроме того, двойное сочетание d4Т/ДДИ в качестве нуклеозидного компонента три-терапии следует использовать во время беременности лишь в тех случаях, когда отсутствуют другие альтернативы, в связи с потенциальным повышенным риском молочного ацидоза у беременных женщин, вызванного этой комбинацией.

### **В. Дети**

Ограниченные исследования последствий применения АРТ для здоровья детей показывают, что применение различных терапевтических схем АРВ дают сходные улучшения суррогатных показателей – то есть, показателей вирусологического и иммунологического состояния.

Большинство антиретровирусных препаратов, имеющихся для взрослых, также имеются в педиатрических формах с расчетом дозы на единицу площади поверхности тела или единицу массы. Варианты лечения первого ряда для детей включают ЗДВ/ЗТС и/или нуклеозид (НВП или ЭФЗ) или АБК. Следует помнить, что ЭФЗ нельзя применять для лечения детей в

возрасте до трех лет в связи с отсутствием надежной информации в отношении дозировки. Однако ЭФЗ будет предпочтительным нуклеозидом для детей, принимающих рифампицин, в том случае, если антиретровирусное лечение необходимо начать до завершения противотуберкулезной терапии. Терапия второго ряда для детей, в случае неудачной лечебной схемы первого ряда, будет включать изменение нуклеозидного компонента (например, переход от ЗДВ+ЗТС к d4E+ДДИ) и ингибитор протеазы. Использование других ингибиторов протеазы, кроме ЛПВ/рТВ и НФВ, является проблематичным в отношении детей в связи с отсутствием подходящих детских дозировок ИДВ и СКВ.

**Таблица Е. Рекомендуемые схемы антиретровирусного лечения первого ряда для детей<sup>1</sup>**

Лечебные схемы	Замечания
ЗДВ/ЗТС <sup>2</sup> + АБК	Является предпочтительной, если применяется сопутствующая противотуберкулезная терапия
ЗДВ/ЗТС <sup>2</sup> + NNRTI	Выбор NNRTI: <ul style="list-style-type: none"> <li>• если возраст &lt; 3 лет или масса тела &lt; 10 кг, применять НВП</li> <li>• если возраст ≥ 3 лет или масса тела ≥ 10 кг, применять НВП или ЭФВ</li> </ul>

<sup>1</sup> Конкретные страны с учетом своих позиций и выбора должны определить, какую лечебную схему или схемы следует применять.

<sup>2</sup> ЗДВ/ЗТС является предпочтительной двойной схемой для детей, поскольку она связана с наибольшим клиническим

опытом. Другими комбинациями нуклеозидных компонентов могут быть: ЗДВ/ДДИ, d4Т/ЗТС, d4Т/ДДИ и ДДИ/ЗТС. Никогда не следует вместе применять ЗДВ/d4Т в связи с подтвержденным антагонизмом.

**Таблица F Рекомендуемые схемы антиретровирусного лечения второго ряда для детей**

Лечебные схемы первого ряда	Лечебные схемы второго ряда
ЗДВ/ЗТС/АБК	d4Т/ДДИ/ЛПВ/рТВ <sup>1</sup> или d4Т/ДДИ/НФВ или d4Т/ДДИ/NNRTI <sup>2</sup>
ЗДВ/ЗТС/ NNRTI <sup>2</sup>	d4Т/ДДИ/ЛПВ/рТВ <sup>1</sup> или d4Т/ДДИ/НФВ

24

<sup>1</sup> Для детей, которые могут глотать капсулы и для которых существующие в настоящее время составы капсул позволяют рассчитать дозировку с надлежащим учетом массы или поверхности тела, дополнительные варианты для замены ЛПВ/рТВ включают СКВ/рТВ и ИДВ/рТВ.

<sup>2</sup> Выбор NNRTI: если возраст < 3 лет или масса тела < 10 кг, применять НВП; если возраст ≥ 3 лет или масса тела ≥ 10 кг, применять НВП или ЭФВ.

### **С. Больные туберкулезом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией**

ВОЗ рекомендует людям с ТБ/ВИЧ завершать противотуберкулезную терапию до начала антиретровирусного лечения, если отсутствует высокий риск прогрессирования ВИЧ-инфекции и смерти во время периода лечения ТБ (т.е. количество CD4 < 200/мм<sup>3</sup> или существует диссеминированный ТБ). В тех случаях, когда человеку необходимо одновременное лечение ТБ и ВИЧ-инфекции, варианты лечения первого ряда включают ЗДВ/ЗТС или d4Т/ЗТС плюс нуклеозид или АБК. В качестве нуклеозидного компонента предпочтительно использовать ЭФЗ, поскольку его потенциальная способность обострять гепатотоксичность лечения туберкулеза является меньше, чем потенциальная способность НВП. Однако может потребоваться увеличение его дозировки до 800 мг в день. За исключением СКВ/рТВ не рекомендуется применение ингибиторов протеазы во время лечения ТБ рифампицином в связи с их взаимодействием с последним лекарственным средством.

**Таблица G. Антиретровирусная терапия для людей с сопутствующей инфекцией туберкулеза**

<b>Ситуация</b>	<b>Рекомендации</b>
Туберкулез легких и количество CD4 < 50/мм <sup>3</sup> или внелегочный туберкулез	Начать противотуберкулезную терапию. Начать одну из следующих схем АРТ, как только определена переносимость противотуберкулезной терапии: ЗДВ/ЗТС/АБК ЗДВ/ЗТС/ЭФЗ ЗДВ/ЗТС/СКВ/р/тв ЗДВ/ЗТС/НВП
Туберкулез легких и количество CD4 составляет 50-200/мм <sup>3</sup> или общее число лимфоцитов ≤ 1200/мм <sup>3</sup>	Начать противотуберкулезную терапию. Начать одну из следующих лечебных схем после завершения двухмесячного курса противотуберкулезной терапии: ЗДВ/ЗТС/АБК ЗДВ/ЗТС/ЭФЗ ЗДВ/ЗТС/СКВ/р ЗДВ/ЗТС/НВП
Туберкулез легких и количество CD4 > 200/мм <sup>3</sup> или общее число лимфоцитов > 1200/мм <sup>3</sup>	Лечить ТБ. Если возможно, проводить мониторинг количества CD4. Начать АРТ в соответствии с таблицами А и В после завершения лечения ТБ.

**D. Потребители инъекционных наркотиков**

Потребителям инъекционных наркотиков, которым предписана АРТ, следует обеспечить доступ к этой терапии для спасения жизни. Факторы, требующие особого рассмотрения для этой группы населения, включают совместимость достаточно хаотичного образа жизни с условиями строгого соблюдения приема лекарственных средств, а также потенциальное взаимодействие антиретровирусных лекарственных средств с такими веществами, как метадон. Поощряется разработка программ, которые совмещают лечение наркомании и ВИЧ. В этих условиях можно осуществлять такие подходы, как терапия под непосредственным наблюдением. Схемы, предусматривающие однократный прием препаратов в день, уже изучаются и могут быть предложены как один из подходов.

**F. Соблюдение схемы антиретровирусной терапии**

ВОЗ рекомендует разработать новаторские подходы к более строгому соблюдению схемы АРТ в связи с пожизненным характером этого лечения.

Стратегии по более строгому соблюдению схемы включают сведение к минимуму количества таблеток и частоты определения доз посредством предпочтительного применения комбинированных таблеток на основе однократного или двухразового ежедневного приема. В настоящее время в

продаже имеется ряд препаратов с фиксированным сочетанием доз, содержащих два или три антиретровирусных лекарственных средства, которые можно применять два раза в день. Однако, хотя в настоящее время был утвержден ряд антиретровирусных препаратов для одноразового ежедневного приема, относительно немногие лечебные схемы с одноразовым ежедневным приемом трех или четырех лекарственных средств активно проверяются в клинических испытаниях. Другие подходы, которые могут способствовать соблюдению режима, включают: обеспечение помощью членов семьи или общины для оказания поддержки больным в приеме их лекарственных средств на регулярной и своевременной основе; широкое консультирование и просвещение больных; и терапия под непосредственным наблюдением. Необходимо учитывать психосоциальные проблемы, которые могут также способствовать ухудшению соблюдения режима терапии, особенно потребителями инъекционных наркотиков и другими уязвимыми группами населения.

26

### **Г. Контроль за резистентностью к лекарственным средствам**

ВОЗ рекомендует странам, планирующим применение программ АРТ, также одновременно применять систему контрольного надзора за резистентностью ВИЧ к лекарственным средствам. Это позволит странам выявлять потенциальную резистентность к лекарственным средствам на уровне населения и соответствующим образом менять рекомендуемые схемы лечения. Для оказания помощи государствам-членам в этой области, ВОЗ в сотрудничестве с партнерскими организациями создает Глобальную сеть контроля за резистентностью ВИЧ к лекарственным средствам.

### **Н. Клинический и лабораторный мониторинг применения антиретровирусной терапии**

ВОЗ, в условиях ограниченных ресурсов, рекомендует до начала применения АРТ проведение основной клинической оценки, которая включает документацию прошлой истории болезни, выявление существующих в настоящее время и существовавших в прошлом заболеваний, связанных с ВИЧ, определение сопутствующих медицинских состояний, которые могут оказать влияние на выбор терапии (таких как ТБ или беременность), а также существующих симптомов и физических признаков.

С целью содействия увеличению масштабов применения антиретровирусного лечения в условиях ограниченных ресурсов ВОЗ провела градацию стандартов клинико-лабораторного мониторинга, в зависимости от доступности по четырем категориям:

- абсолютный необходимый минимум тестов;
- основные рекомендуемые тесты;

- желательные тесты; и
- необязательные (выборочные) тесты.

Абсолютные минимальные тесты являются необходимыми предварительными условиями для включения антиретровирусной терапии в национальную программу. Основные рекомендуемые тесты широко используются в клинических условиях и необходимы для обеспечения эффективного мониторинга большинства схем антиретровирусного лечения. В свете неотложности оказания жизненно важной столь многим миллионам людей помощи ВОЗ намеревается свести к минимуму препятствия для ее оказания. В качестве таковых, отсутствие основных рекомендуемых лабораторных тестов не должно быть препятствием для того, чтобы начать лечение, хотя их необходимо осуществлять там, где имеются соответствующие ресурсы. Желательные тесты сделают гораздо более эффективным мониторинг и оценку эффективности программ, а выборочные тесты можно использовать в условиях доступности значительных ресурсов.

Абсолютные минимальные лабораторные тесты, которые необходимо провести до начала АРТ, включают тест на антитела к ВИЧ и определение уровня гемоглобина или гематокрита. Основная причина заключается в том, что необходимо иметь доказательство наличия ВИЧ-инфекции у пациента до начала применения антиретровирусной терапии в первый раз, а скрининг для выявления анемии является существенным до начала применения лечебных схем, содержащих зидовудин.

Основное рекомендованное тестирование должно включать определение количества лейкоцитов и его колебания (с тем чтобы позволить провести оценку побочного воздействия на нейтропению и подсчет общего числа лимфоцитов), уровня сывороточного аланина или аспаргат аминотрансферазы для оценки возможности существования сопутствующей инфекции гепатита и для мониторинга гепатотоксичности, сывороточного креатинина и /или азота мочевины крови для оценки основной почечной функции, сывороточной глюкозы и тестов на беременность для женщин. Хотя эти тесты не являются абсолютно необходимыми, они очень рекомендуются для того, чтобы иметь возможность проводить мониторинг безопасного применения этих веществ и принимать обоснованные решения о замене лечебных схем. Определение количества клеток CD4 в настоящее время не рассматривается в качестве основного рекомендуемого теста. Однако выражается надежда на то, что с внедрением простых и менее дорогостоящих методов определения количества клеток CD4, этот тест станет более широко доступным. ВОЗ рекомендует считать его приоритетным, потому что количество клеток CD4 является наилучшим показателем иммунной реакции на лечение.

Желательные тесты включают тестирование на билирубин, амилазу и сывороточные липиды, а также на число клеток CD4. Эти тесты, хотя и не являются существенными, безусловно, предоставляют значительную информацию, которая может оказаться полезной при мониторинге применения антиретровирусного лечения в условиях ограниченных ресурсов.

Тестирование на вирусную нагрузку в настоящее время считается необязательными из-за затруднений, связанных с ресурсами. Клинический мониторинг имеет существенное значение для обеспечения безопасности и эффективности антиретровирусной терапии. Хотя лабораторный мониторинг ограничен, тщательный клинический мониторинг приобретает еще большее значение.

ВОЗ также распределила лабораторные тесты по категориям в соответствии с уровнями служб здравоохранения, в которых они могут быть использованы. Простые оперативные диагностические тесты ВИЧ и отправка проб для тестирования на CD4 должны осуществляться на уровне первичной медико-санитарной помощи и на районном уровне. Учреждения на районном уровне должны также располагать возможностями для тестирования беременности, проведения тестов по определению уровня гемоглобина, функции печени, креатинина и уровня сахара. Кроме вышеуказанных тестов, учреждения периферийного уровня должны располагать возможностями для проведения тестов по определению количества клеток CD4.

Если позволяют ресурсы, то тестирование на вирусную нагрузку и исследование резистенции вирусов следует осуществлять на центральном уровне.

## Приложение А. Дозировки антиретровирусных препаратов для взрослых и подростков<sup>1</sup>

Класс лекарственных средств/ лекарственное средство	Доза
<b>Нуклеозидный аналог ингибиторов обратной транскриптазы</b>	
Зидовудин (ЗДВ)	300 мг два раза в день
Ставудин (d4Т)	40 мг два раза в день (30 мг два раза в день, если масса тела < 60 кг)
Ламивудин (ЗТС)	150 мг два раза в день
Диданозин (ДДИ)	400 мг один раз в день (250 мг один раз в день, если масса тела < 60 кг)
Абакавир (АБК)	300 мг два раза в день
<b>Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы</b>	
Тенофовир (ТДФ)	300 мг один раз в день
<b>Ненуклеозидные аналоги ингибиторов обратной транскриптазы</b>	
Эфавиренз (ЭФЗ)	600 мг один раз в день
Невирапин (НВП)	200 мг один раз в день в течение 14 дней, затем 200 мг два раза в день
<b>Ингибиторы протеазы</b>	
Нелфинавир (НФВ)	1250 мг два раза в день
Индинавир/ритонавир (ИДВ/рТВ)	800 мг/100 мг два раза в день <sup>2, 4</sup>
Лопинавир/ритонавир (ЛПВ/рТВ)	400 мг/100 мг два раза в день (533 мг/133 мг два раза в день, когда принимается в сочетании с ЭФЗ или НВП)
Сакинавир/ритонавир (СКВ/рТВ)	1000 мг/100 мг два раза в день <sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Эти дозировки имеют распространенное клиническое применение. Дозировки, указанные в этой таблице, были выбраны на основе наилучших имеющихся клинических данных. Предпочтительней использовать дозировки, которые можно принимать один или два раза в день в целях более строгого соблюдения схемы терапии. Перечисленные дозы являются дозами для пациентов с нормальной функцией почек и печени. Следует учитывать специальную информацию о препарате при корректировке дозы, которая может быть связана с нарушением функции почек или печени или с возможным взаимодействием с другими лекарственными средствами, прием которых связан или не связан с ВИЧ.

<sup>2</sup> Эта схема приема лекарственного средства широко используется в клини-

ческой практике. Другие схемы приема ИДВ/рТВ, которые колеблются от 800 мг/200 мг два раза в день до 400 мг/100 мг два раза в день также используются в клинической практике.

<sup>3</sup> Могут использоваться как капсулы с твердым гелем, так и капсулы с мягким гелем в тех случаях, когда СКВ принимается в сочетании с рТВ.

<sup>4</sup> Указывается корректировка схемы приема лекарственного средства в случае его сочетания с ненуклеозидным ингибитором обратной протеазы, но в настоящее время невозможно представить официальную рекомендацию. Рекомендуется лишь увеличить компонент рТВ до 200 мг, когда он принимается в сочетании с ЭФЗ или НВП. Требуются дополнительные данные о взаимодействии лекарственных средств.

**Приложение В. Краткая информация о составе и дозах лекарственных средств, применяемых в педиатрии**

Наименование лекарственного средства	Состав	Имеющиеся данные о фармакокинетики
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Зидовудин (ЗДВ)	Сироп: 10 мг/мл Капсулы: 100 мг; 250 мг Таблетки: 300 мг	Все возрасты
Ламивудин (ЗТС)	Пероральный раствор: 10мг/мл Таблетки: 150 мг	Все возрасты
Фиксированная комбинированная доза ЗДВ и ЗТС	Отсутствует в жидком виде Таблетки: 300 мг ЗДВ и 150 мг ЗТС	Подростки и взрослые
Диданозин (ДДИ, дидеоксиинозин)	Оральная суспензия детского порошка/воды 10 мг/мл. Во многих странах требуется приготовление с использованием дополнительного антацидного средства. Жевательные таблетки: 25 мг; 50 мг; 100 мг; 150 мг; 200 мг Покрытые энтеросолюбильной оболочкой гранулы в капсулах: 125 мг; 200 мг; 250 мг; 400 мг	Все возрасты
Ставудин (d4T)	Пероральный раствор: 1мг/мл Капсулы: 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг	Все возрасты

Возраст (МАССА ТЕЛА), ДОЗА* И ЧАСТОТА приема	Другие замечания
<p>&lt; 4 недели: 4 мг/кг/два раза в день  от 4 недель до 13 лет: 180 мг/м<sup>2</sup>/два раза в день  Максимальная доза:  ≥ 13 лет: 300 мг/два раза в день</p>	<p>Большое количество сиропа не очень хорошо переносится детьми более старшего возраста.  Требуется хранения в стеклянных сосудах в темном месте.  Можно принимать вместе с пищей.  Дозы 600мг/м<sup>2</sup>/два раза в день, необходимые для энцефалопатии.  Не принимать вместе с d4Т (антагонистическое антиретровирусное действие).</p>
<p>&lt; 30 дней: 2мг/кг/два раза в день  ≥ 30 дней или масса тела &lt; 60 кг:  4 мг/кг/ два раза в день  Максимальная доза:  масса тела &gt; 60 кг:  150 мг/два раза в день</p>	<p>Хорошо переносится  Можно принимать вместе с пищей  Хранить раствор при комнатной температуре (использовать в течение одного месяца после вскрытия)</p>
<p>Максимальная доза:  &gt; 13 лет или масса тела &gt; 60 кг:  1 таблетка два раза в день</p>	<p>Таблетки нельзя дробить</p>
<p>&lt; 3 месяца: (50 мг/м<sup>2</sup>/два раза в день  от 3 месяцев до &lt; 13 лет: 90мг/м<sup>2</sup>/два раза в день или 240 мг/м<sup>2</sup>/один раз в день  Максимальная доза:  ≥ 13 лет или масса тела &gt; 60 кг:  200 мг/два раза в день или  400 мг/один раз в день</p>	<p>Суспензию хранить в прохладном месте; сохраняет свойства в течение 30 дней; необходимо хорошо встряхнуть.  В идеальном случае принимать через час или два часа после еды; может иметь меньшее значение для детей.  Покрытые энтеросолюбильной оболочкой гранулы в капсулах можно открыть и высыпать на небольшие кусочки пищи.</p>
<p>&lt; 30 кг: 1мг/кг/два раза в день  От 30 до 60 кг: 30 мг/два раза в день  Максимальная доза:  &gt; 60 кг: 40 мг/два раза в день</p>	<p>Большой объем раствора.  Раствор хранить в прохладном месте: сохраняет свойства в течение 30 дней; необходимо хорошо встряхнуть.  Необходимо хранить в стеклянных бутылочках.  Открытые капсулы и перемешанные с небольшими кусочками пищи хорошо переносятся (сохраняет свойства в растворе в течение 24 часов при хранении в холодильнике).  Не принимать вместе с АЗТ (антагонистическое антиретровирусное действие)</p>

Абакавир (АБК)	Пероральный раствор: 20 мг/мл Таблетки: 300 мг	Старше 3 месяцев
Фиксированная комбинированная доза ЗДВ + ЗТС + АБК	Отсутствует в жидком виде Таблетки: ЗДВ 300 мг + ЗТС 150 мг + АБК 300 мг	Подростки и взрослые
<b>Ненуклеозитные ингибиторы обратной транскриптазы</b>		
Невиррапин (НВП)	Пероральная суспензия: 10 мг/мл Таблетки: 200 мг	Все возрасты
Эфавиренз (ЭФЗ)	Сироп: 30 мг/мл (Примечание: сироп требует более высоких доз по сравнению с капсулами, см. схему приема лекарственных средств)  Капсулы: 50 мг, 100 мг, 200 мг, 600мг	Лишь для детей старше 3 лет

<p>&lt; 16 лет или масса тела <math>\leq 37,5</math> кг: 8 мг/кг/два раза в день          Максимальная доза:          &gt; 16 лет или масса тела &gt; 37,5 кг:          300 мг/два раза в день</p>	<p>Сироп хорошо переносится, а таблетки можно дробить.          Можно принимать вместе с пищей.  <b>НЕОБХОДИМО ПРЕДУПРЕДИТЬ РОДИТЕЛЕЙ ОБ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ.</b>          В случае аллергической реакции следует прекратить постоянный прием АБК.</p>
<p>Максимальная доза:          &gt; 40 кг: 1 таблетка два раза в день</p>	<p><b>Таблетки нельзя дробить.</b>  <b>НЕОБХОДИМО ПРЕДУПРЕДИТЬ РОДИТЕЛЕЙ ОБ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ.</b>          В случае аллергической реакции следует прекратить постоянный прием абакавира.</p>
<p>15-30 дней: 5 мг/кг/один раз в день в течение 2 недель, затем 120мг/м<sup>2</sup>/два раза в день в течение 2 недель, затем 200мг/м<sup>2</sup>/два раза в день          &gt; 30 дней до 13 лет: 120мг/м<sup>2</sup>/два раза в день в течение 2 недель, затем 200мг/м<sup>2</sup>/два раза в день          Максимальная доза:          &gt; 13 лет: 200мг/один раз в день в течение первых 2 недель, затем 200мг/два раза в день</p>	<p>Если одновременно принимается рифампицин, увеличить дозу НВП приблизительно на 30% или прекратить применение (см. Раздел о туберкулезе). Суспензию хранить при комнатной температуре; необходимо хорошо встряхнуть.          Можно принимать вместе с пищей.</p> <p><b>НЕОБХОДИМО ПРЕДУПРЕДИТЬ РОДИТЕЛЕЙ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОЯВЛЕНИЯ СЫПИ.</b> Не увеличивать дозу в случае появления сыпи (в случае незначительной/средней степени сыпи продолжать прием лекарственного средства; когда сыпь исчезнет, возобновить дозировку с начала увеличения дозы; в случае сильной сыпи прекратить прием лекарственного средства). Взаимодействие лекарственных средств.</p>
<p>Капсула (жидкость) - доза для детей &gt; 3 лет: от 10 до 15 кг: 200 мг (270 мг = 9мл) один раз в день          От 15 до &lt; 20 кг: 250 мг (300 мг = 10 мл) один раз в день          От 20 до &lt; 25 кг: 300 мг (360 мг = 12 мл) один раз в день          От 25 до &lt; 33 кг: 350 мг (450 мг = 15 мл) один раз в день          От 33 до &lt; 40 кг: 400 мг (510 мг = 17 мл) один раз в день          Максимальная доза:  <math>\geq 40</math> кг: 600 мг один раз в день</p>	<p>Капсулы можно открыть и добавить в пищу, но она будет иметь очень горький вкус; их можно, однако, смешать со сладостями или джемом для изменения вкуса. Можно принимать вместе с пищей (но избегать приема после очень жирной пищи, которая увеличивает абсорбцию на 50%).          Лучше всего принимать перед сном, особенно первые 2 недели для сокращения побочного воздействия на центральную нервную систему.          Взаимодействие лекарственных средств.</p>

**Ингибиторы протеазы**

Нелфинавир (НФВ)	Порошок для пероральной суспензии (перемешать с жидкостью): 200 мг на чайную ложку (50 мг на 1,25 мл); 5 мл Таблетки 250 мг (таблетки можно разделять на две части, дробить и добавлять в пищу и растворять в воде)	Все возрасты. Однако в связи со значительным фармакокинетическим колебанием у детей, требуется давать очень высокие дозы грудным детям < 1 года
Лопинавир/ритонавир, (ЛПВ/р)	Пероральный раствор: 80 мг/мл лопинавира + 20 мг/мл ритонавира Капсулы: 133,3 мг лопинавира + 33,3 мг ритонавира	6 месяцев или старше

\* Измерять посредством расчета площади поверхности тела: квадратный корень величины (рост в см на массу тела в кг, разделенную на 3600)

<p>&lt; 1 года: 40-50 мг/кг/три раза в день или 65-75 мг/кг два раза в день &gt; 1 года до &lt; 13 лет : 55-65 мг/кг/два раза в день Максимальная доза: ≥ 13 лет: 1250 мг/два раза в день</p>	<p>Порошок сладкий, слегка горьковатый, но твердый и труднорастворимый; непосредственно перед приемом необходимо размешать в воде, молоке, детской смеси, десерте и т.д. не применять кислую пищу или сок (увеличивает горький вкус). В связи с трудностями, связанными с применением порошка лучше использовать раздробленные таблетки (даже для грудных детей), если можно подобрать соответствующую дозу. Порошок и таблетки можно хранить при комнатной температуре. Принимать с пищей. Взаимодействие лекарственных средств (в меньшей степени чем ингибиторы протеазы, содержащие ритонавир).</p>
<p>&gt; 6 месяцев до 13 лет: 225 мг/м<sup>2</sup> ЛПВ/57,5 мг/м<sup>2</sup> ритонавира два раза в день или дозировка в зависимости от массы тела: 7-15 кг: 12 мг/кг ЛПВ/3 мг/кг ритонавир/два раза в день 15-40 кг: 10 мг/кг лопинавира/5 мг/кг ритонавира два раза в день</p>	<p>Пероральный раствор и капсулы предпочтительно хранить в прохладном месте; однако их можно хранить при комнатной температуре до 25° С в течение 2 месяцев Жидкий состав имеет меньший объем, но более горький вкус Лучше хранить в прохладном месте Капсулы большого размера Принимать вместе с пищей Взаимодействие лекарственных средств</p>