

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ВЫСОКОАКТИВНОЙ ПРОТИВОРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ВИЧ- ИНФЕКЦИИ

Пособие для врачей.

Москва 2004

Пособие предназначено для врачей различных специальностей, работающих с ВИЧ - инфицированными пациентами.

Беляева Валентина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Российского Федерального научно – методического центра профилактики и борьбы со СПИДом

Кравченко Алексей Викторович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Российского Федерального научно – методического центра профилактики и борьбы со СПИДом

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ)	3
2. Показания для начала ВААРТ	5
3. Составление схемы ВААРТ	6
4. Критерии эффективности ВААРТ	12
5. Влияние приверженности терапии на эффективность ВААРТ	14
6. Пути повышения приверженности лечению:	
6.1. Упрощение режима лечения	16
6.2. Сопутствующие заболевания	19
6.3. Лекарственные взаимодействия	19
7. Нежелательные явления при ВААРТ	20
8. Изменение схемы ВААРТ из-за развития нежелательных явлений	21
9. Общие положения консультирования при назначении и приеме ВААРТ	22
10. Факторы, влияющие на приверженность ВААРТ	25
11. Консультирование как способ повышения приверженности ВААРТ	26
12. Стратегии повышения приверженности ВААРТ	27
13. Особенности консультирования женщин по вопросам приверженности ВААРТ	30
14. Консультирование по вопросам профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку	32
15. Особенности консультирования подростков по вопросам приверженности ВААРТ	34
16. Школа для людей, принимающих ВААРТ, как система консультирования по вопросам приверженности терапии	36
Литература	39
Приложения	42

Эра антиретровирусной терапии началась в 1987 г., когда в США был зарегистрирован первый лекарственный препарат для лечения ВИЧ-инфекции - зидовудин (азидотимидин, Ретровир, фирма «GlaxoSmithKline»). В это же время азидотимидин начали применять и в России. Препарат был разработан компанией НПО «АЗТ-Фарма» и зарегистрирован под названием «Тимазид». В 1991 и 1992 гг. в арсенале врачей появились 2 новых препарата, относящихся к той же группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) – диданозин (Видекс, «Bristol Myers Squibb») и зальцитабин (Хивид, «F. Hoffmann-La Roche»). Исследования, проведенные в середине 1990-х годов, продемонстрировали существенно большую эффективность одновременного приема 2 препаратов (зидовудин+диданозин или зидовудин+зальцитабин) по сравнению с монотерапией зидовудином. В декабре 1995 г. был зарегистрирован первый препарат из группы ингибиторов протеазы ВИЧ – саквинавир (Инвираза, «F. Hoffmann-La Roche»). Сочетание 2 НИОТ и ингибитора протеазы ВИЧ позволило добиться максимальных результатов в подавлении репликации вируса иммунодефицита человека у большинства пациентов, и это было началом высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [1].

В Западной Европе и Северной Америке трехкомпонентную антиретровирусную терапию к 1999 г. получало уже около 85 % больных СПИДом, в результате чего, с 1995 года смертность уменьшилась приблизительно в 7-8 раз. Если из каждых ста больных СПИДом в год умирало 33-34 человека, то сейчас умирает 3-5 [2]. Это доказало высокую эффективность терапии и существенно не только продлило жизнь пациентов, но и сохранило приемлемое ее качество за счет поддержания иммунной системы на уровне, препятствующем возникновению инфекций, онкологических заболеваний, которые, как правило, становятся непосредственной причиной смерти.

Целями ВААРТ являются:

1. Максимальное и стойкое подавление репликации ВИЧ (снижение уровня РНК ВИЧ);
2. Восстановление и сохранение функции иммунной системы;
3. Повышение качества жизни пациентов;
4. Уменьшение частоты летальных исходов, обусловленных инфекцией ВИЧ.

Для достижения этих целей необходимо:

1. Максимальная приверженность пациентов лечению, т.е. соблюдение в максимальной степени пациентом предписаний врача по приему лекарственных средств (прием лекарств в назначенной дозе, в указанное время с соблюдением предписаний по диете, приему жидкости, а также с учетом возможных взаимодействий с другими лекарственными средствами);

2. Рациональный выбор схемы лекарственной терапии, с учетом особенностей образа жизни пациента, анамнестических данных (наличие заболеваний, сведений о препаратах, принимаемых пациентом ранее);

3. Выбор первоначального режима ВААРТ, с учетом возможности использования в последующем (при неудаче лечения) максимального числа антиретровирусных препаратов (отсутствие перекрестной резистентности);

4. Использование методов определения лекарственной устойчивости для составления оптимальной схемы ВААРТ.

В жизненном цикле вируса иммунодефицита человека имеется несколько ключевых моментов:

1. присоединение вирусной частицы к лимфоциту человека посредством соединения гликопротеидов 41 и 120 вируса к рецептору CD4 и хемокиновым ко-рецепторам (CCR5 и CXCR4);

2. образование генетического материала вируса в результате действия фермента ВИЧ обратной транскриптазы;

3. встраивание провирусной ДНК в ДНК человека с помощью фермента ВИЧ – интегразы;

4. формирование белков вируса под действием протеазы ВИЧ [2,3].

В настоящее время разработаны и внедрены в лечебную практику антиретровирусные лекарственные препараты (АРП), способные воздействовать на ферменты ВИЧ обратную транскриптазу и протеазу, а также блокирующие проникновение вируса в клетки человека [2].

Первую группу составляют нуклеозидные ингибиторы фермента обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ). Являясь «дефектным» аналогом того или иного нуклеозида эти препараты встраиваются в строящуюся цепочку вирусной РНК, обратная транскриптаза ВИЧ не может пристроить к ним следующий нуклеозид и дальнейшее построение цепочки нарушается.

В зависимости от того, аналогом какого нуклеозида является препарат, лекарственные средства этой группы можно объединить в следующие подгруппы:

А. аналоги тимидина – Азидотимидин (ZDV, Зидовудин, Ретровир, фирма GlaxoSmithKline и Тимазид, фирма ООО «АЗТ-ФАРМА»), Ставудин (d4Т, Зерит, фирма Bristol Myers Squibb);

Б. аналоги цитидина - Зальцитабин (ddC, Хивид, фирма Roche), Ламивудин (ЗТС, Эпивир, фирма GlaxoSmithKline), Эмтрицитабин* (FTC, Эмтрива, фирма Gilead);

В. аналоги аденина - Диданозин (ddl, Видекс; Видекс ЕС – форма препарата в капсулах, растворимых в желудке, фирма Bristol Myers Squibb);

Г. аналоги гуанина - Абакавир (ABC, Зиаген, фирма GlaxoSmithKline)

Д. комбинированные препараты – Зидовудин + Ламивудин (CBV, Комбивир, фирма, GlaxoSmithKline), Зидовудин + Ламивудин + Абакавир** (TZV, Тризивир, фирма GlaxoSmithKline).

Кроме того, к этой же группе препаратов относят и нуклеотидные ингибиторы фермента обратной транскриптазы ВИЧ – монофосфанаты нуклеозидных ингибиторов (НТИОТ):

Е. аналоги тимидина – монофосфанат азидотимидина - Фосфазид, (ФАЗТ, Никавир фирма ООО «АЗТ-ФАРМА»);

Ж. аналоги аденина – Тенофовир дизопроксил фумарат** (TDF, Виреад, фирма Gilead).

Вторую группу - нуклеозидные ингибиторы фермента обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ). Эти препараты встраиваются в активный центр фермента вируса и, таким образом, блокируют дальнейшее построение РНК ВИЧ. В арсенале врачей имеется три препарата из этой группы: Невирапин (NVP, Вирамун, фирма Boehringer Ingelheim), Ифавиренц (EFV, Стокрин, Сустива, фирмы Merck и Bristol Myers Squibb), Делавердин* (DLV, Рескриптор, фирма Upjohn).

Третью группу составляют ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП), которые блокируют активный центр протеазы вируса и нарушают формирование вирусных белков: Саквинавир (SQV HGC, INV, Инвираз; SQV SGC, FTV, Фортоваза, Roche), Индинавир (IDV, Криксиван, Merck), Ритонавир (RTV, Норвир, Abbott), Нелфинавир (NFV, Вирасепт, Agouron/ Roche), Ампренавир (APV, Агенераза, GlaxoSmithKline), Фосампренавир* (F-APV, Лексива, GlaxoSmithKline), Атазанавир** (AZV, Рейатаз, фирма Bristol Myers Squibb). Кроме того, к этой группе относится первый комбинированный препарат – Лопинавир + Ритонавир (LPV/r, Калетра, Abbott).

К четвертой группе относится ингибитор присоединения (процесса подтягивания и слияния вирусной частицы и лимфоцита) – Инфувиртид** (Т-20, Фузеон, фирма Roche).

Препараты, отмеченные одной звездочкой, на территории России не зарегистрированы (май 2004 г.); двумя звездочками – препараты, которые планируется зарегистрировать в России в ближайшее время.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЧАЛА ВААРТ

Показания для начала ВААРТ пересматриваются специалистами в области ВИЧ-инфекции ежегодно. В октябре 2003г. были предложены Европейские рекомендации по проведению антиретровирусной терапии у больных инфекцией ВИЧ. В составлении этих рекомендаций приняли участие специалисты Великобритании, Франции, Германии, Испании, Италии, Польши и ряда других стран. 23 марта 2004 г. была принята новая редакция рекомендаций министерства здравоохранения США по терапии ВИЧ-инфекции у инфицированных ВИЧ взрослых и подростков (Таб.1) [4,5].

Абсолютным показанием к назначению ВААРТ является наличие клинических симптомов, свидетельствующих об иммунодефиците, или снижение числа CD4-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл. Вместе с тем, специалисты США показанием к началу лечения считают только наличие признаков СПИДа или других серьезных клинических проявлений иммунодефицита. При отсутствии клинической симптоматики и числе CD4-клеток более 200 в 1 мкл для решения вопроса о начале лечения нужно ориентироваться на уровень РНК ВИЧ. Проведенные исследования показали, что у пациентов, с числом CD4-лимфоцитов 201-350 клеток в 1 мкл риск развития СПИДа в течение 3-х лет составил 4,1%, если уровень РНК ВИЧ был меньше 20 000 копий/мл. Если уровень РНК ВИЧ был 20 001 – 55 000 копий/мл риск развития СПИДа повышался до 36,4% и до 64,4% - при уровне РНК ВИЧ более 55 000 копий/мл [4]. Поэтому большинство

экспертов рекомендует начинать лечение пациентам, имеющим число CD4-лимфоцитов 200-350 и уровень РНК ВИЧ более 20 000 копий/мл. Европейские специалисты полагают целесообразным рекомендовать лечение всем пациентам, у которых количество CD4-лимфоцитов меньше 350 клеток в 1 мкл.

При отсутствии клинической симптоматики и числе CD4-лимфоцитов более 350 клеток/мкл большинство экспертов США и Европы рекомендуют воздержаться от начала ВААРТ, если уровень РНК ВИЧ не превышает 50 000 - 55 000 копий/мл. При повторном определении вирусной нагрузки более 55 000 копий/мл специалисты США советуют предложить пациенту лечение. Согласно Европейским рекомендациям, лечение, несомненно, показано пациентам, имеющим уровень РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл. При вирусной нагрузке, колеблющейся в пределах 50 000 – 100 000 копий/мл эксперты советуют обсудить с пациентом возможность начала терапии.

На встрече высокого уровня Генеральной ассамблеи ООН 22 сентября 2003 г. было объявлено о недостаточном доступе к антиретровирусным препаратам инфицированных ВИЧ жителей развивающихся стран. Была предложена программа, согласно которой, к концу 2005 г. 3 млн. пациентов смогут получать ВААРТ. 30 ноября 2003 г. были опубликованы рекомендации ВОЗ по применению антиретровирусной терапии в странах с ограниченными финансовыми ресурсами [6].

Рекомендации ВОЗ составлены исходя из возможностей определения количества CD4-лимфоцитов (Таб.2). Если возможность оценки числа CD4-клеток существует, то ВААРТ назначают на стадии IV инфекции ВИЧ (классификация ВОЗ, таб.3) не зависимо от их количества, а на стадии III – при количестве клеток – 200-350 в 1 мкл. На стадии I или II терапия показана пациентам, у которых число CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. При отсутствии возможности подсчета CD4-клеток учитывают общее количество лимфоцитов. Так, пациентам на IV и III стадиях инфекции ВИЧ назначают лечение независимо от общего количество лимфоцитов, а на стадии II – при снижении их числа менее 1200 клеток/мкл. У пациентов с бессимптомной инфекцией ВИЧ (стадия I) определение общего количества лимфоцитов малоинформативно для начала ВААРТ, поэтому, при невозможности определения числа CD4-клеток, пациентам с бессимптомной инфекцией ВИЧ лечение не показано.

СОСТАВЛЕНИЕ СХЕМЫ ВААРТ

Не рекомендуется применение моно- и битерапии, в связи с меньшей, по сравнению с ВААРТ, эффективностью и высокой вероятностью развития резистентности вируса в течение первых нескольких месяцев лечения. Мототерапия азидотимидином может быть назначена для профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции инфицированной ВИЧ беременной женщине, начиная со 2-го триместра беременности, если уровень РНК ВИЧ у нее менее 1000 копий/мл. [4,5].

Схема ВААРТ может включать: три препарата из группы НИОТ, два НИОТ + один или два препарата из группы ИП, два НИОТ + один ННИОТ, НИОТ + ННИОТ + ИП. В качестве схем стартового режима ВААРТ рекомендуется применение

ние 2 НИОТ + ИП или 2 НИОТ + ННИОТ. Использование схемы, состоящей из 3 НИОТ, является альтернативой терапии схемами, включающими ННИОТ или ИП, при невозможности их применения [4,5]. Кроме того, не рекомендуется назначать схему ВААРТ, состоящую из 3 НИОТ, при уровне РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл. В исследованиях Atlantic и CLASS у пациентов, имевших исходно уровень РНК ВИЧ более 100 000 копий/мл, через 48–96 недель лечения была показана большая эффективность режимов, включающих ННИОТ или ИП, чем схемы, содержащей 3 НИОТ [4].

В течение последних 5 лет сотрудниками Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом МЗ РФ была изучена эффективность и безопасность 2 схем ВААРТ у больных инфекцией ВИЧ, ранее не получавших антиретровирусных препаратов. Эти схемы включали 2 препарата из группы НИОТ – фосфазад и диданозин. В первом исследовании в схему ВААРТ в качестве третьего препарата включали нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ невирапин, а во втором – «усиленный» ингибитор протеазы ВИЧ – фортоваза + норвир. Оба исследования были проведены в соответствии с международными правилами «качественной клинической практики» (GCP).

В первое исследование было включено 20 мужчин и 5 женщин. Средний возраст пациентов составил 27 лет. В соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции (В.И. Покровский, 1989), у 21 пациента была диагностирована стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции 2Б (бессимптомная инфекция) или 2В (генерализованная лимфаденопатия), у 4-х – стадия вторичных заболеваний 3А. 11 из 25 пациентов инфицировалось ВИЧ при внутривенном введении наркотических веществ, 8 – вследствие гетеросексуальных, а 6 – гомосексуальных контактов с ВИЧ-инфицированными партнерами [7].

У 12 пациентов в анамнезе имелись сведения о хроническом гепатите В или С. 9 из 12 – лица, употреблявшие наркотические вещества внутривенно.

Терапевтическая схема включала: невирапин – 200 мг 1 раз в день per os в течение 14 дней, далее по 200 мг 2 раза в день + диданозин – 200 мг 2 раза в день per os (при массе больного менее 60 кг – 125 мг 2 раза в день) + фосфазад – 400 мг 2 раза в день per os.

До начала лечения среднее количество CD4+ лимфоцитов было равно 404 клетки в 1 мм³ (медиана – 390), а средний уровень РНК ВИЧ – 4,9 log₁₀ (медиана – 4,49).

В процессе лечения ни у одного пациента не было отмечено клинических симптомов прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Через 4 недели лечения медиана содержания РНК ВИЧ уменьшилась на 1,89 log₁₀ (с 4,49 log₁₀ до 2,60 log₁₀) и сохранялась в течение всего периода наблюдения (24 недели) на уровне 2,60 log₁₀.

У 58% больных спустя 4 недели лечения уровень РНК ВИЧ снизился ниже уровня определения тест-системой (менее 400 копий/мл). Спустя 16 недель терапии процентное содержание пациентов с количеством РНК ВИЧ менее 400 копий в 1 мл было максимальным (72%), а через 24 недели – составило 64%.

В процессе терапии медиана процентного содержания CD4 клеток увеличилась с 21% до 30% (+9%), а средние значения с 20,3% до 27,8% (p<0,01).

Медиана абсолютного количества CD4+ лимфоцитов возросла с 390 клеток в 1 мкл (до лечения) до 650 клеток в 1 мкл (через 12 недель терапии) и была равна 600 клеткам в 1 мкл после 24 недель лечения.

Таким образом, прирост числа CD4+ лимфоцитов (по медиане) после окончания терапевтического курса составил 210 клеток в 1 мкл.

Средние значения CD4+ лимфоцитов также существенно возросли и достоверно отличались от исходной величины уже после 8 недель терапии ($p < 0,05$). Статистические различия сохранялись и после 24 недель терапии.

В процессе наблюдения не отмечено существенной динамики процентного и абсолютного содержания CD8+ лимфоцитов

В соответствии с этим медиана соотношения CD4/8 возросла с 0,5 (до лечения) до 0,9 (через 24 недели терапии), а увеличение средних значений было достоверным, начиная с 4 недели лечения ($p < 0,05-0,01$).

Один пациент на 7-й день лечения невирапином в дозе 200 мг/сут отметил появление на коже груди, живота, спины, конечностей уртикарной местами сливной сыпи, сопровождавшейся зудом и повышением температуры тела до 37,5, вследствие чего лечение было прекращено.

5 пациентов в течение первых двух недель лечения предъявляли жалобы на чувство тошноты легкой степени выраженности после приема фосфазида. Одно из 5 пациентов чувство тошноты продолжало беспокоить до 6-7 недели лечения.

Учащение стула до 3-х раз в сутки в течение первых дней лечения отметили 3 пациента. В одном случае из трех учащение стула сохранялось в течение 2-х недель. Учащение стула могло быть обусловлено терапией диданозином или невирапином.

У одной пациентки на 12 неделе лечения была выявлена нейтропения 3-й степени ($0,69 \times 10^9/\text{л}$) и на 24 неделе – транзиторная тромбоцитопения 4-й степени ($19 \times 10^9/\text{л}$), что, вероятно, было связано с обострением хронического гепатита С. Терапевтическая схема у больной была изменена.

Развитие транзиторной тромбоцитопении 3-й степени имело место еще у одного пациента на 8-й неделе лечения. Без изменения схемы лечения и проведения дополнительной терапии количество тромбоцитов у данного пациента к 12 неделе лечения увеличилось до значений здоровых лиц. Связь тромбоцитопении с используемыми препаратами маловероятна, поскольку этот симптом может быть непосредственным проявлением ВИЧ-инфекции (аутоиммунная тромбоцитопения).

Начиная с 4-8 недель лечения, отмечено достоверное увеличение средних уровней ГГТ и ЩФ ($p < 0,05$ с уровнями до лечения), которое к 24 неделе лечения было еще более существенным ($p < 0,01-0,001$). Также зарегистрировано увеличение медианы ГГТ с 29,2 МЕ/л (до лечения) до 81,6 МЕ/л (24 неделя) и ЩФ – с 129 МЕ/л до 201 МЕ/л, соответственно.

Увеличение ГГТ до 3-й степени токсичности наблюдали от 4% (4-8 недели лечения) до 8-12% пациентов (12-24 недели).

Оценка изменений средних значений и медианы уровней АсАТ и АлАТ не позволила выявить каких-либо существенных их колебаний.

Вместе с тем, увеличение уровней АсАТ и АлАТ 3-4 степени выраженности (в 5-10 и более чем в 10 раз выше верхней границы нормы) было зарегистрировано у 7 пациентов (28%).

4-я степень токсичности имела место у 2-х пациентов на 12 и 16 неделях лечения и была, в первую очередь, обусловлена употреблением алкоголя на фоне хронического гепатита В или С.

При следующем исследовании биохимического анализа крови наблюдали уменьшение уровней активности АсАТ и АлАТ у данных пациентов, не изменяя терапевтическую схему и не проводя дополнительных лечебных мероприятий.

Повышение уровней АсАТ и АлАТ, возможно, было обусловлено терапией невирапином. В тоже время, у 5 из 7 пациентов до начала лечения имел место хронический гепатит В или С, а 4 пациента перед регистрацией повышенных уровней ферментов употребляли алкоголь.

Таким образом, переносимость комбинированной антиретровирусной терапии, включающей препараты фосфазад, диданозин и невирапин, была удовлетворительной. Лишь у 1-го пациента лечение было прекращено в связи с развитием нежелательного явления. Выявление нежелательных явлений не потребовало изменения схемы лечения или проведения дополнительных терапевтических мероприятий.

Во второе исследование было включено 25 больных инфекцией ВИЧ (22 мужчины и 3 женщины), из которых 80% инфицировались ВИЧ при внутривенном введении психоактивных веществ. Завершило исследование 19 пациентов, 6 больных выбыли из исследования в связи с отказом от дальнейшего лечения (все эти пациенты использовали внутривенное введение психоактивных веществ) [8].

Средний возраст пациентов составил 23,1 года, 24 из 25 больных были моложе 30 лет. В соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции (В.И. Покровский, 1989), у 22 пациентов была диагностирована стадия первичных проявлений ВИЧ-инфекции 2Б или 2В, у 3-х – стадия вторичных заболеваний 3А. У 17 пациентов в анамнезе имелись сведения о хроническом гепатите В или С.

Терапевтическая схема включала: саквинавир (Фортоваза) – 1600 мг 1 раз в день + ритонавир – 100 мг 1 раз в день per os (вместе с Фортовазой) + диданозин – 200 мг 2 раза в день per os (при массе больного менее 60 кг – 125 мг 2 раза в день) + фосфазад – 400 мг 2 раза в день per os.

Ни у одного пациента в процессе лечения не было отмечено клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции. Уже через 4 недели лечения медиана содержания РНК ВИЧ уменьшилась на 1,41 log₁₀ (с 4,61 до 3,20 log₁₀), а к 12 недели лечения до 2,6 log₁₀ (снижение на 2,01 log₁₀), и сохранялась в течение всего периода наблюдения (24 недели) на уровне 2,60 log₁₀. Спустя 12 недель лечения у 56,5% больных уровень РНК ВИЧ снизился ниже уровня определения тест-системой (менее 400 копий/мл), а через 24 недели - у 63% (p<0,001).

Параллельно с уменьшением вирусной нагрузки регистрировали увеличение относительного и абсолютного числа CD4 Т-лимфоцитов. Уже на 4-й неделе лечения было отмечено достоверное увеличение относительного содержания CD4 клеток (с 18% до 21,3%, p=0,002), на 12-й неделе лечения

наблюдали увеличение как относительного (23,2%, $p=0,001$), так и абсолютного числа CD4 лимфоцитов (среднее количество до лечения – $317+150$, через 12 недель – $463+155$ клеток в 1 мкл, $p<0,001$). Скорость прироста CD4 Т-лимфоцитов в течение первых трех месяцев лечения составляла 2-3 клетки/мкл в сутки. В течение последующих 3-х месяцев количество CD4 клеток увеличилось незначительно. Достоверных различий между количеством CD4 клеток на 12-й и 24-й неделе лечения получено не было, хотя среднее число CD4+ лимфоцитов возросло до $517+165$ клеток в 1 мкл.

Вместе с увеличением числа CD4 Т-лимфоцитов происходило уменьшение относительного и абсолютного содержания CD8 Т-лимфоцитов. Данные изменения оказались достоверными на всех этапах лечения, за исключением 12-й недели, когда в результате увеличения абсолютного количества лимфоцитов произошло увеличение абсолютного числа CD8 Т-клеток, и в результате статистически достоверной разницы между значениями не было получено. В то же время относительное содержание CD8+ клеток на этом этапе лечения существенно уменьшилось ($56,6+10,2\%$ до лечения, $47,2+8,9\%$ – через 12 недель и $42,1+8,6\%$ - через 24 недели, $p<0,001$). Медиана соотношения CD4/8 возросла с $0,289$ (до лечения) до $0,580$ (через 24 недели терапии).

Абсолютное большинство жалоб, предъявляемых пациентами в процессе терапии, было связано с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. Как правило, эти нарушения были легкой степени выраженности и не требовали дополнительной терапии. Ни в одном случае терапия не была прервана в связи с развитием нежелательного явления.

6 пациентов в течение первых двух недель лечения предъявляли жалобы на чувство тошноты легкой степени выраженности после приема фосфазида. 2 пациента предъявляли жалобы на тошноту, связанную с приемом саквинавира, а 1 пациент – с приемом фосфазида, диданозина и саквинавира. Одного пациента чувство тошноты после приема саквинавира продолжало изредка (1-2 раза в неделю) беспокоить и на 3 месяце лечения.

Два пациента предъявляли жалобы на рвоту, связанную с приемом диданозина: один в течение первых 2-х недель терапии (у данного пациента диданозин был заменен на ЗТС); второй – на однократную рвоту на 6-м месяце лечения.

Учащение стула до 3-х раз в сутки в течение первых 2-3 недель лечения отметили 10 пациентов (40%). В одном случае учащение стула периодически беспокоило и на 2-3 месяцах терапии. Учащение стула 9 из 10 пациентов связывали с приемом саквинавира, а 1 – с одновременным приемом саквинавира и ритонавира.

3-пациентов беспокоили боли в эпигастрии, метеоризм, а 4 - изжога легкой степени выраженности. Эти явления, как правило, пациенты связывали с приемом саквинавира и диданозина. Эти явления исчезали спустя 2 недели после начала лечения. Лишь 1-го пациента на 2-м месяце лечения 1 раз в 3-5 дней беспокоили небольшие боли в эпигастрии после приема Видекса.

4-х пациентов беспокоило легкое чувство «онемения языка» после приема ритонавира. У 2-х пациентов эти явления имели место на 1-2 месяце лечения, у 1 – на 3 месяце и у 1-го – на 3-4 месяце терапии.

Начиная с 4-й недели лечения, было выявлено достоверное снижение (по сравнению с количеством до лечения) среднего количества эритроцитов ($5,16 \pm 0,39$ и $4,67 \pm 0,38 \times 10^{12}/л$, соответственно, $p < 0,001$), выраженность которого усиливалась к 12-24 неделям терапии ($4,39 \pm 0,50$ и $4,25 \pm 0,55$, соответственно, $p < 0,05-0,01$ с количеством на 4 неделе). Вместе с тем, уменьшение числа эритроцитов не было выраженным ни у одного пациента и, соответственно, не было расценено как нежелательное явление. Кроме того, у пациентов не было зарегистрировано снижение уровня гемоглобина.

Остальные показатели периферической крови изменялись не существенно. Лишь на 4-й неделе лечения было отмечено некоторое увеличение числа тромбоцитов.

У одного пациента на 4 неделе лечения была выявлена нейтропения 1-й степени ($1,20 \times 10^9/л$), а у другого на 24 неделе – транзиторная тромбоцитопения 1-й степени ($98 \times 10^9/л$), что, вероятно, было связано с течением хронического гепатита С у обоих пациентов.

При оценке средних показателей уровня глюкозы крови не было выявлено каких-либо существенных их колебаний. Ни у одного пациента не было зарегистрировано повышение уровня глюкозы выше верхней границы нормы. Также отсутствовали изменения в уровнях креатинина, щелочной фосфатазы и амилазы крови.

После 6 месяцев лечения, отмечено достоверное увеличение (с уровнем до лечения) средних уровней ГГТ ($34,2 \pm 25,9$ и $58,3 \pm 45,5$ ед/л, соответственно, $p < 0,05$). Также зарегистрировано увеличение медианы ГГТ с $26,5$ МЕ/л (до лечения) до $50,5$ МЕ/л (24 неделя). Однако если до начала терапии этот показатель превышал верхнюю границу нормы (1 степень) у 4 пациентов (16%), то к 24 неделе – у 6 (30%).

Оценка изменений средних значений и медианы уровней АсАТ и АлАТ не позволила выявить каких-либо существенных их колебаний. Вместе с тем, увеличение уровней АсАТ и АлАТ 3 степени выраженности (в 5-10 раз выше верхней границы нормы) было зарегистрировано у 2 пациентов (10%), что, вероятно, было обусловлено обострением хронического гепатита С.

С течением хронического гепатита В или С было связано и небольшое повышение средних значений и медианы билирубина. Лишь у 1-го пациента через 12 недель терапии регистрировали повышение содержания билирубина до 3-й степени токсичности ($52,5$ мкмоль/л, за счет свободной фракции). При этом у пациента имело место увеличение уровня АЛТ до 107 МЕ/л. Без каких-либо изменений в терапевтической схеме и назначения дополнительной терапии, к 24 неделе лечения уровень билирубина снизился до $36,5$ мкмоль/л.

Уровни холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП были исследованы у пациентов до начала терапии и спустя 24 недели. Каких-либо изменений в средних значениях и медиане этих параметров обнаружено не было. Ни у одного пациента не отмечали повышения уровней холестерина и ЛПНП выше верхней границы нормы как до лечения, так и через 24 недели терапии. Более того, если до начала терапии уровни ЛПВП были изменены у 5 пациентов, то спустя 24 недели только у 1-го, а уровни триглицеридов у 4 и 3 пациентов, соответственно.

Кроме того, при оценке массы тела пациентов, также не выявлено сколько-нибудь существенных изменений: 73,5+10,9 кг (до лечения, медиана – 75 кг) и 72,4+12,4 кг (через 24 недели, медиана – 71 кг).

Таким образом, схема ВААРТ, включающая фосфазид, диданозин и саквинавир/ритонавир, у больных ВИЧ-инфекцией была эффективной в течение 24 недель:

- уровень РНК ВИЧ снизился на 2,01 log₁₀ (медиана), а у 63% больных – ниже уровня определения тест-системой (400 копий в мл);
- медиана количества CD4-лимфоцитов увеличилась на 220 клеток в 1 мкл;
- динамика изменения количества CD4-лимфоцитов носила двухфазный характер (в течение первых 3 месяцев регистрировали быстрое увеличение числа клеток; в течение последующего периода наблюдения этот прирост был незначительным);
- значительно повысился иммунорегуляторный коэффициент (соотношение CD4/8).

Кроме того, комбинированная терапия с использованием указанных выше препаратов была безопасной:

- большинство нежелательных явлений были со стороны желудочно-кишечного тракта, имели легкую степень выраженности и транзиторный характер;
- повышение уровней АсАТ или АлАТ регистрировали лишь у пациентов, имевших в анамнезе хронический гепатит В или С;
- показатели липидного обмена практически не изменялись в процессе лечения.

Таким образом, изучение эффективности и безопасности вышеуказанных схем ВААРТ позволило рекомендовать их в качестве схем выбора для лечения больных инфекцией ВИЧ, ранее не получавших антиретровирусных препаратов.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВААРТ

Эффективность ВААРТ оценивается по изменению клинического состояния пациента, количества CD4+ лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки. О неэффективности ВААРТ свидетельствует появление новых клинических симптомов спустя 3 месяца после начала терапии, появление РНК ВИЧ после его отсутствия у ранее не леченых пациентов или повышение уровня вирусной нагрузки по сравнению с наименьшим уровнем, если пациенты ранее получали АРП, а также отсутствие положительной динамики количества CD4+ лимфоцитов [4,5]. У ранее не леченых пациентов отсутствие снижения уровня РНК ВИЧ менее 400 копий/мл через 24 недели и менее 50 копий/мл через 48 недель терапии расценивается как вирусологическая неудача. Иммунологической неудачей терапии является дальнейшее снижение числа CD4-лимфоцитов, отсутствие повышения их количества или повышение менее чем на 25-50 клеток/мкл спустя год от начала лечения [4].

На эффективность лечения оказывают влияние несколько одновременно действующих факторов.

1. Правильный подбор лекарственных средств:

1.1. схема должна быть высокоэффективной даже при исходно высокой концентрации РНК ВИЧ (более 100 000 копий/мл);

1.2. эффективность схемы должна быть высокой в течение длительного времени (2-3 года и более);

1.3. схема должна быть составлена с учетом возможного наличия резистентности ВИЧ (если пациент ранее получал антиретровирусные препараты), а также с учетом появления резистентности в процессе лечения (минимальное развитие перекрестной резистентности между препаратами – возможность использовать другие антиретровирусные препараты в схемах второго и третьего порядка);

1.4. схема должна быть максимально удобной для приема пациентом (минимальное число капсул или таблеток, одно- или двукратный прием в день, отсутствие зависимости приема лекарств от приема пищи и жидкости);

1.5. схема должна быть максимально безопасной для пациента – не следует применять препараты со сходным спектром нежелательных явлений, составлять схему целесообразно с учетом наличия у пациента других заболеваний (диарея, панкреатит, гепатит, туберкулез, психические расстройства);

1.6. схема должна быть составлена с учетом приема пациентом других лекарственных препаратов для лечения оппортунистических и сопутствующих заболеваний (противотуберкулезные, цитостатические препараты, ганцикловир).

2. Правильное соблюдение пациентом терапевтического режима – прием препаратов в назначенной дозе, в соответствующее время, с соблюдением диетического режима (если необходимо), отсутствие пропусков в приеме лекарственных средств.

При наличии клинических или лабораторных признаков неэффективности ВААРТ показано изменение лечебной схемы. Если имеется возможность определения резистентности обратной транскриптазы или протеазы ВИЧ (методами гено- или фенотипирования) к применяемым лекарственным средствам, то целесообразно произвести замену только того препарата, к которому обнаружена резистентность ВИЧ. При невозможности лабораторной оценки резистентности ВИЧ к АРП необходимо полностью изменить терапевтическую схему. Определение резистентности возможно лишь при уровне РНК ВИЧ, превышающем 1000 копий/мл. Если у пациента, после снижения уровня РНК ВИЧ до неопределяемых значений, имеет место его до 400-1000 копий/мл, рекомендуется усилить схему ВААРТ, добавив к лечению препараты абакавир, тенофовир или «усиленный» ингибитор протеазы ВИЧ [5].

При множественной неудаче лечения, когда уже было назначено не менее 3 различных схем ВААРТ, и выбор антиретровирусных препаратов существенно ограничен, европейские специалисты рекомендуют попытаться составить схему ВААРТ так, чтобы по возможности сохранить уровень РНК ВИЧ ниже исходного или число CD4+ клеток – выше исходного. Специалисты США предлагают продолжить тот же режим ВААРТ пациентам, у которых обнаружена множественная резистентность ВИЧ к препаратам, если количество CD4+ лимфоцитов превышает 200 клеток/мкл, и изменить схему ВААРТ, в случае снижения числа CD4+клеток менее 200 в 1 мкл [4,5].

Неплохие результаты были получены при использовании препарата инфовиртид (ингибитор слияния) у пациентов, имевших множественную резистент-

ность ВИЧ к препаратам, если обнаруживали чувствительность вируса хотя бы еще к 2 антиретровирусным лекарственным средствам, одним из которых был препарат Калетра. В исследовании TORO добавление к схеме ВААРТ препарата инфуvirтид, пациентам с множественной устойчивостью ВИЧ к препаратам, через 48 недель лечения позволило добиться снижения уровня РНК ВИЧ менее 400 копий/мл в 30,4% случаев. В группе сравнения, пациентам только изменяли схему ВААРТ без включения препарата инфуvirтид, содержание РНК ВИЧ ниже порога определения было отмечено лишь в 12% случаев [9].

ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВААРТ

Одним из наиболее существенных проблем в комбинированной терапии является приверженность пациентов лечению, т.е. насколько правильно пациент следует рекомендациям врача по применению схем лечения. В настоящее время схем высокоактивной антиретровирусной терапии довольно много, так как сейчас в мире используется для лечения пациентов более двадцати препаратов четырех классов. Большинство комбинаций лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции близки по эффективности. Однако чем меньше таблеток получает пациент, меньше кратность приема препаратов и зависимость от приема пищи или жидкости, тем лучше пациент выполнит назначенную врачом схему лечения, и, соответственно, тем лучше будет эффект. Пропуск приема дозы препаратов может обусловить развитие устойчивости вируса к лекарствам. В этом случае терапия будет неэффективной, и врач будет вынужден произвести замену одного или даже всех антиретровирусных препаратов, составляющих данную схему. Кроме того, плохая приверженность режиму лечения способствует повышению риска передачи устойчивых штаммов ВИЧ. Всем больным необходимо объяснить основы развития лекарственной устойчивости. Важно подчеркнуть, что ВИЧ приобретает ее быстро и навсегда, поэтому лечение ВИЧ-инфекции отличается от лечения прочих хронических заболеваний. Так, если при лечении сахарного диабета и артериальной гипертонии не случится ничего страшного, если больной забудет принять таблетку, то при ВИЧ-инфекции незначительная небрежность способна привести к необратимым последствиям. Об этой исключительной особенности ВИЧ-инфекции должен знать каждый больной.

Успех лечения непосредственно зависит от приверженности пациента лечению. Так, снижение уровня РНК ВИЧ ниже порога определения (менее 400 копий/мл) наблюдали у 81% пациентов лишь при уровне приверженности 95% и выше. Т.е. пациенту необходимо принять 95% и более назначенных доз препаратов. При приеме препаратов 2 раза в сутки в течение месяца пациент может пропустить не более 3 разовых доз лекарственных средств. Лишь в этом случае приверженность составит 95%. Эффективность лечения значительно ниже у пациентов с более низким уровнем приверженности: при приверженности =90-95% снижение уровня РНК ВИЧ менее 400 копий/мл имело

место у 64% пациентов, при 80-90% - у 50%, при 70-80% - у 25% и при уровне приверженности менее 70% - только у 6% [10].

Иммунологическая эффективность ВААПТ (прирост числа CD4+клеток) также непосредственно зависит от приверженности лечению. Так, более 1500 пациентов, ранее не получавших ВААПТ, были разделены на 3 группы по числу CD4-клеток (менее 50, 50-199 и ≥ 200 клеток/мкл) и уровню приверженности лечению ($>75\%$ и $<75\%$). Через 15 недель терапии в группе пациентов с исходным числом CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл прирост составил 200 клеток/мкл у пациентов, приверженных лечению, и 60 клеток/мкл – у неприверженных. В группе больных с уровнем CD4-клеток 50-199 в 1 мкл – 300 и 125 клеток/мкл, соответственно, а в 3 группе (более 200 клеток/мкл) - 550 и 300 клеток/мкл, соответственно [11].

Не только вирусологическая и иммунологическая эффективность лечения, но и выживаемость пациентов существенно выше у лиц, приверженных терапии. У 1422 пациентов оценивали число CD4-клеток, приверженность лечению и выживаемость. У пациентов, имевших не менее 200 клеток/мл, летальность была в 2 раза выше (15,2%) при уровне приверженности лечению менее 75%, по сравнению с пациентами, у которых приверженность была 75% и выше (7,1%). Летальность была в 2,5 раза выше при отсутствии приверженности даже у пациентов с исходным уровнем CD4-клеток более 350 в 1 мкл. [12]. В Испании было показано, что при сокращении приверженности на 10% риск смерти возрастает в 4 раза [13]. Установлено также, что при высокой приверженности сокращается частота госпитализаций [10].

Раньше широко использовался термин «приверженность», который отражал согласие больного лечиться и приемлемость для него плана лечения. В середине 1990-х годов появился новый термин в духе политической корректности — «соблюдаемость режима лечения». Новый термин подразумевает, что врач и больной вместе разрабатывают приемлемый план лечения и несут ответственность за его неудачу. Соблюдаемость режима лечения зависит не только от приверженности больного, но и от не зависящих от него факторов. Однако какой бы термин не использовался, справедливыми остаются два приведенных ниже утверждения.

1. Если больной не принимает 5% и более назначенных препаратов, успех лечения становится сомнительным.

2. Врач всегда переоценивает соблюдаемость режима лечения своими больными.

Оценка приверженности лечению проводится, как правило, на основании подсчета таблеток и самоотчетов пациентов. Измерение концентрации лекарственных препаратов (например, ингибиторов протеазы ВИЧ) в плазме помогает более объективно оценить приверженность пациентов лечению. Так, в исследовании Duran S. и соавторов, концентрация ИП в плазме была ниже уровня определения у 32% пациентов, неприверженных лечению, а также у 8% больных, указавших на полную приверженность терапии [14].

К «группе риска» низкой соблюдаемости режима терапии относятся не только потребители алкоголя и наркотиков или больные, страдающие от побочного действия препаратов. Часто соблюдаемость режима терапии сни-

жена при наличии депрессии, при отсутствии законченного среднего образования, а также у детей и подростков [15]. Согласно А. Палери, наличие депрессии, употребление наркотиков или алкоголя в предыдущие 30 дней обусловили плохую приверженность пациентов лечению в этот период. Успешное подавление репликации ВИЧ было напрямую связано с приемом большего количества доз препаратов, более старшим возрастом больных и отсутствием употребления наркотиков или алкоголя в течение последних 30 дней [16]. Соблюдаемость режима лечения у инфицированных ВИЧ пациентов в возрасте 18-34 года составила только 50%, тогда как у лиц в возрасте 35-49 лет – 59%, а у лиц старше 50 лет – 70%. У мужчин приверженность лечению была выше, чем у женщин – 60% и 49%, соответственно [17].

Положительно на соблюдаемость режима лечения влияют опыт врача, вера больного в успех ВААПТ и наличие у него социальной поддержки. Национальность, пол и стадия ВИЧ-инфекции особого значения не имеют. Наконец, соблюдаемость не зависит от взглядов пациента на болезнь и здоровье, его отношения к современной медицине и страха перед побочными эффектами. Однако для каждого больного эти факторы имеют свое значение, и, в конечном счете, предсказать, насколько строго он будет соблюдать назначения, трудно [2].

О роли соблюдаемости режима лечения свидетельствуют также успешные результаты так называемого лечения под непосредственным медицинским контролем (DOT). В одном исследовании, проведенном в исправительных учреждениях Флориды, было установлено, что через 48 недель лечения под медицинским контролем вирусная нагрузка стала ниже 400 копий/мл у 100% пациентов и ниже 50 копий/мл - у 85%, тогда как в контрольной группе, составленной из свободного населения, тот же результат был достигнут только в 68% и 50% случаев, соответственно. Прирост числа CD4+лимфоцитов у заключенных составил в среднем 186 клеток/мкл, а у амбулаторных пациентов – 136 клеток/мл. Более того, развитие нежелательных явлений, связанных с лечением, наблюдали у 15% и 35% больных, соответственно [18].

В качестве причин пропуска приема препаратов наиболее часто пациенты указывают следующие причины: был слишком занят, просто забыл принять препараты (52%), был не дома (46%), изменился привычный распорядок дня (45%), депрессия (27%), отдыхал от приема лекарств (20%), схема ВААПТ включает слишком много таблеток (19%) [19].

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

УПРОЩЕНИЕ РЕЖИМА ЛЕЧЕНИЯ

В последнее время особое внимание специалистов в области терапии ВИЧ-инфекции уделяется схемам ВААПТ с однократным приемом препаратов в сутки. Проведенный в США и Западной Европе опрос пациентов, получающих ВААПТ, показал, что при суточном количестве таблеток 4 или 3 абсолютное большинство пациентов (84% и 93%, соответственно) предпочитают при-

нимать их 1 раз в день. Если пациентам необходимо принимать 8 или более таблеток в сутки, то большинство больных (62% и 69%, соответственно) хотело бы принимать препараты 2 раза в день [20].

Анализ приверженности пациентов, проведенный с помощью электронных средств в 85 хорошо контролируемых исследованиях в различных областях медицины, убедительно продемонстрировал преимущества приема лекарств один раз в сутки. Так, при однократном приеме препаратов в сутки средняя приверженность пациентов лечению составила 79%, при двукратном - 69%, трехкратном – 65% и четырехкратном – 51%. Если исследователи учитывали еще и прием лекарств точно в назначенное время, то различия в приверженности были более значительными – 74%, 58%, 46% и 40%, соответственно [21].

Изучение уровня приверженности при сравнении схем ВААПТ с 3 и 2 кратным приемом препаратов (комбивир+индинавир и комбивир+абакавир) показало, что полная приверженность лечению имела место у 45% и 72% пациентов, соответственно [22].

Bartlett и соавт., проведя многофакторный анализ, обнаружили, что вирусологическая эффективность ВААПТ (процент пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл) через 48 недель лечения была тесно связана с количеством таблеток, принимаемых пациентом в течение суток. Т.е., чем меньше было количество таблеток в сутки, тем эффективность ВААПТ была выше [23].

Впервые в 2003 году министерством здравоохранения США представлены рекомендации по режимам ВААПТ для пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, учитывающие суточное количество таблеток. В рекомендациях предпочтение отдается схемам ВААПТ, при которых пациенту необходимо принимать от 3 до 10 таблеток в сутки [4].

В настоящее время наибольшие трудности у пациентов вызывает прием ингибиторов протеазы ВИЧ, не усиленных ритонавиром, поскольку часть из этих препаратов либо назначается 3 раза в сутки (индинавир, саквинавир), либо требует приема большого количества капсул (ритонавир – 12, ампренавир – 16, фортоваза – 18) и соблюдения режима приема пищи и жидкости (индинавир, саквинавир, ритонавир). По данным Trotta M., у пациентов, получавших неусиленные ИП, отсутствие приверженности наблюдали чаще, чем у лиц, получавших ННИОТ – 50,5 и 37,9%, соответственно [24]. Согласно рекомендациям специалистов США, у пациентов, ранее не получавших лечения, использовать в схемах ВААПТ неусиленные ИП нецелесообразно. В связи с этим в последние годы были разработаны как новые формы уже известных ИП, так совершенно новые препараты. В 2003 году зарегистрирована новая таблетированная форма нелфинавира, содержащая 625 мг препарата в 1 таблетке. По данным Johnson M. и соавторов, применение новой дозировки препарата позволяет не только уменьшить суточное количество препарата с 10 до 4 таблеток, но и в значительной степени снижает частоту развития нежелательных явлений (частота диареи уменьшилась в 2 раза) [25]. Компания GlaxoSmithKline в конце 2003 г. представила измененный ампренавир – фосампренавир (препарат Лексива), который необходимо принимать по 2 таблетки 2 раза в сутки. И, наконец, наиболее удобным препаратом из группы

ИП является препарат атазановир (Рейатаз, компания Bristol Myers Squibb) с однократным приемом в сутки 2 капсул.

Департаментом по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США доказана эффективность однократного приема в сутки следующих препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) – диданозин (Видекс ЕС, капсулы по 125, 200, 250 и 400 мг), ламивудин (Эпивир, табл. по 300 мг), эмтрицитабин (Эмтрива, капсулы по 200 мг), ставудин (Зерит XR, капсулы по 75 и 100 мг); нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НТИОТ) – тенофовир (Виреад, табл. по 300 мг); ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) – ифавиренц (Сустива, табл. по 600 мг); ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП) – атазановир (Рейатаз, капсулы по 150 и 200 мг), саквинавир и фосампренавир, «усиленные» ритонавиром. В ближайшее время будут зарегистрированы для однократного приема – невирапин и лопинавир + ритонавир [4]. Схема, содержащая препараты тенофовир + диданозин (Видекс ЕС) или ламивудин (Эпивир) + ифавиренц (Сустива), позволяет пациенту принимать минимальное количество таблеток (3 таблетки) 1 раз в сутки. На территории России в настоящее время для однократного приема в сутки зарегистрированы только диданозин (Видекс ЕС) и ифавиренц (Стокрин – 3 капсулы по 200 мг.), а также успешно прошла исследование комбинация саквинавир+ритонавир.

Препарат Видекс ЕС (капсулы, растворимые в кишечнике) – первая, зарегистрированная в России, лекарственная форма, при которой суточная доза антиретровирусного средства представлена в виде одной капсулы. Проведенные исследования (протокол A1454-158) показали, одинаковую эффективность Видекса ЕС и диданозина в виде таблеток. 138 пациентов были рандомизированы на 2 группы. 72 пациента получали Видекс ЕС и 66 – таблетки диданозина. Кроме того, все пациенты получали ставудин и нелфинавир. Через 48 недель лечения отметили снижение уровня РНК ВИЧ в обеих группах пациентов на 2,62 и 2,35 log₁₀, соответственно. Прирост числа CD4+ лимфоцитов у пациентов составил 120-140 клеток в 1 мкл. Спектр нежелательных явлений и частота их регистрации были схожи у пациентов обеих групп. Вместе с тем, только 7% пациентов, получавших Видекс ЕС, прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений, тогда как в группе больных, получавших таблетки диданозина – 20% (p=0,04) [26].

Согласно данным Роса В. и соавт. замена в схеме ВААРТ таблеток диданозина на Видекс ЕС повышало приверженность терапии не менее чем на 8% (p=0,03), что приводило к существенному снижению уровня РНК ВИЧ (p=0,05) [27].

Сотрудники Федерального НМЦ ПБ СПИД МЗ РФ принимали участие в многоцентровом международном исследовании A1454-152, в котором изучали эффективность и безопасность схемы ВААРТ, включающей Видекс ЕС с однократным приемом в сутки, ставудин и нелфинавир [28]. В группе сравнения пациенты получали Комбивир и нелфинавир. В исследование было включено 511 пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов и рандомизированных на 2 группы. Группу пациентов, получавших Видекс ЕС, составило 258 больных, а группу сравнения – 253 человека. Среднее со-

держание РНК ВИЧ до начала лечения составило 4,69 log₁₀ и 4,74 log₁₀ копий/мл, среднее количество CD4+ лимфоцитов – 411 клеток в 1 мкл.

Через 48 недель лечения уровень вирусной нагрузки снизился на 2,59 log₁₀ и 2,58 log₁₀, соответственно. Прирост числа CD4+ лимфоцитов составил 156 и 188 клеток в 1 мкл, соответственно. Таким образом, обе схемы ВААРТ были эффективны, причем достоверных различий эффективности выявить не удалось.

Составляя схему ВААРТ для пациента, врач всегда ставит перед собой несколько вопросов. Сможет ли пациент принимать препараты два, три или даже четыре раза в сутки? Позволит ли ему это его профессиональная или общественная жизнь? Если есть сомнения, следует выбрать пусть не самую эффективную, но более простую схему лечения. В большинстве случаев не стоит рассчитывать, что потребитель инъекционных наркотиков станет принимать 10 или 12 таблеток в сутки годами, выполняя жесткий режим лечения. Однако лечение ему тоже необходимо, и клинические испытания схем с однократным приемом препаратов уже проходят. Описаны успехи лечения потребителей инъекционных наркотиков по схеме с приемом препаратов раз в сутки под медицинским контролем. Во многих случаях решающее значение имеет и число таблеток, и связь приема препаратов с приемом пищи. Среди одобренных и рекомендуемых схем лечения есть и такие, при которых требуется принимать и по 2, и по 16 таблеток в сутки. Многих больных не устраивает, что препараты надо принимать несколько раз в сутки, либо натощак, либо с жирной пищей. Сегодня пациенты требовательнее, чем 3—4 года назад. Для некоторых проблемой становится размер таблеток. Все эти вопросы следует обсудить до начала лечения.

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прежде чем начать лечение, у каждого больного следует подробно выяснить, страдает ли он сопутствующими заболеваниями, либо провести тщательное обследование. В частности, на выбор схемы лечения влияет наличие хронического гепатита, которым страдает большинство наших пациентов. В таблице 4 представлены сопутствующие заболевания, при которых ряд препаратов следует использовать осторожно. Нерекомендуемые препараты не являются абсолютно противопоказанными.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При подборе комбинаций препаратов учитывать лекарственные взаимодействия необходимо. Тогда как взаимодействия антиретровирусных средств друг с другом изучены хорошо, об их взаимодействиях с другими препаратами часто известно меньше. На потребность в срочных дополнительных исследованиях указали данные недавнего клинического испытания, в котором изучалась возможность сочетать ВААРТ с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Было обнаружено, что у здоровых добровольцев ритонавир или саквинавир приводит к повышению сывороточной концентрации симвастатина на 3059%

[2]. Из-за непредсказуемых лекарственных взаимодействий с антиретровирусными средствами нельзя сочетать многие препараты. В частности, это относится к пероральным контрацептивам. Если невозможно обойтись без препаратов, угнетающих кроветворение (ганцикловир), использовать зидовудин следует осторожно. На фоне приема ацикловира усиливается побочное действие индинавира на почки. Ритонавир существенно снижает сыровоточную концентрацию варфарина. Сложности часто возникают при сочетании ВААРТ со средствами для лечения мигрени, препаратами, усиливающими моторику, спазмолитиками. При лечении туберкулеза у инфицированных ВИЧ пациентов, необходимо учитывать взаимодействие между ингибиторами протеазы ВИЧ и рифампицином и рифабутином, которые являются мощными индукторами системы цитохрома P450, осуществляющего метаболизм ИП. Поэтому у больных туберкулезом при использовании рифампицина применять препараты из группы ИП нецелесообразно. При лечении туберкулеза препаратом рифабутин можно включать в схему ВААРТ ингибиторы протеазы с изменением их суточной дозы и снижением суточной дозы рифабутина до 150 мг. В каждом случае следует внимательно читать инструкцию к препарату. Если пациент уже принимает какие-либо лекарственные средства, начало ВААРТ служит хорошим поводом оценить их необходимость.

Взаимодействуют с ВААРТ также наркотики и алкоголь. Так, некоторые антиретровирусные препараты повышают потребность в метадоне при заместительной терапии. В первую очередь такое влияние оказывают невирапин и ифавиренц, чуть в меньшей степени — ритонавир и нелфинавир. В других случаях сочетание ВААРТ с наркотиками гораздо опаснее. Так, известно о нескольких смертельных случаях в результате сочетания ритонавира с амфетаминами («экстази») или популярным наркотиком гамма-гидроксимасляной кислотой (Самсонит, «жидкий экстази»). Резко замедляет метаболизм различных наркотиков — амфетаминов, кетамина, ЛСД — ритонавир. Таким образом, до начала ВААРТ очень важно открыто обсудить с больным прием наркотиков. Судя по всему, при употреблении марихуаны и гашиша серьезных взаимодействий с ВААРТ не наблюдается [2].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ВААРТ

Одной из наиболее существенных причин плохой приверженности и прерывания терапия является развитие нежелательных явлений (побочных эффектов). Так, ретроспективный анализ 345 больных ВИЧ-инфекцией, начавших ВААРТ по 6 различным схемам в течение последних 4 лет, показал, что 61% пациентов прерывали начальный режим ВААРТ в среднем через 8,1 мес. Среди этих пациентов только 12% больных прервали схему ВААРТ из-за неудачи лечения, а 24% - из-за побочных эффектов, из которых 44% составили нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота). Другими наиболее существенными побочными эффектами были: бессонница – 7%, головные боли – 7%, миелосупрессия – 6%, гепатотоксичность – 5% [29].

Перед началом лечения пациенту следует подробно рассказать о возможных побочных эффектах, чтобы он мог распознать их появление и — если это требуется — вовремя обратиться к лечащему врачу. Иногда это может спасти жизнь — например, в случае реакции гиперчувствительности на абакавир, или предотвратить необратимые нарушения, как в случае полинейропатии. Будучи подготовленными к появлению тех или иных проблем и зная пути их решения, пациенты реже отказываются от лечения и лучше соблюдают назначения. Однако не следует вываливать на пациента всю информацию, которая содержится в инструкциях изготовителя — устрашающие перечисления способны напугать пациента и оттолкнуть от лечения. Порой непросто отличить побочные эффекты антиретровирусной терапии от проявлений самой ВИЧ-инфекции. Прежде, чем расценить тот или иной симптом как побочный эффект, нужно исключить другие причины его появления. В этом помогают подробный расспрос (в частности, какие еще препараты, в том числе продаваемые без рецепта, принимал пациент), а также оценка выраженности, повторяемости и изменчивости жалоб. Степени выраженности нежелательных явлений представлены в таблице 5 и приложении 1.

Большинство пациентов хорошо переносят ВААРТ, даже на протяжении нескольких лет. Тем не менее, рекомендуется, чтобы все пациенты, в том числе не предъявляющие жалоб, регулярно наблюдались у специалиста по ВИЧ-инфекции не менее одного раза в 3 месяца. В стандартное обследование входят сбор анамнеза, физикальное исследование, взвешивание и оценка жизненно-важных функций. Сведения о наиболее частых нежелательных явлениях, развивающихся во время приема тех или иных антиретровирусных препаратов, представлены в таблице 6.

ИЗМЕНЕНИЕ СХЕМЫ ВААРТ ИЗ-ЗА РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Не каждое нежелательное явление требует немедленно менять схему лечения. Никогда не следует забывать, что препаратов не так уж много. Желудочно-кишечные нарушения, которые часто возникают в первые недели терапии, не опасны и нередко проходят самостоятельно или требуют простой симптоматической терапии. То же относится и ко многим другим побочным эффектам. В то же время есть ряд побочных эффектов, которые требуют немедленной отмены препаратов, они перечислены ниже.

- Тяжелая диарея, не прекращающаяся в течение нескольких недель после начала приема лоперамида (основные причины: нелфинавир, саквинавир и ритонавир).

- Мучительная тошнота, не купируемая церукалом, требующая постоянной симптоматической терапии или сопровождающаяся потерей веса (основные причины: зидовудин и диданозин).

- Выраженная анемия (причина: зидовудин).

- Панкреатит (причины: обычно диданозин, иногда лопинавир/ритонавир).

- Лактацидоз (причины: чаще всего ставудин + диданозин, иногда другие НИОТ).
- Тяжелые аллергические реакции, сопровождающиеся поражением слизистых, лихорадкой (причины: абакавир, ННИОТ, ампренавир).
- Почечная недостаточность, мочекаменная болезнь, рецидивирующая почечная колика (причина: индинавир).
- Поражение печени, сопровождающееся повышением активности aminотрансфераз более чем в 10 раз выше верхней границы нормы (причины: невирапин, ритонавир).

При развитии нежелательного явления, как правило, производят замену в схеме ВААРТ только того препарата, который вызвал развитие этого явления.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ И ПРИЕМЕ ВААРТ

Проблемы, связанные с лечением длительно текущих заболеваний с неблагоприятным прогнозом, не новы для медицинской практики. Однако появление ВИЧ-инфекции потребовало от медицинских работников пересмотра привычных профессиональных стереотипов, в том числе связанных с назначением и проведением лечения. Опыт применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) наглядно показал недостаточную эффективность обычной модели взаимоотношений врач – больной в процессе специфической терапии ВИЧ инфекции.

Традиционно врач, основываясь на жалобах пациента, данных анамнеза, клинической картине заболевания и результатах дополнительных методов исследования, использует свой профессиональный опыт, выносит диагностическое суждение и принимает решение о начале терапии. Вовлечение самого пациента в лечебный процесс ограничивается получением согласия на предлагаемое врачом лечением и выполнением врачебных предписаний [30].

ВИЧ-инфекция создала прецедент, когда достижения устойчивого терапевтического результата пациентам необходимо длительное время принимать большое количество лекарств, соблюдая строго регламентированные предписания. Очевидно, что традиционно пассивная роль пациента не может обеспечить его адекватное участие в лечении, что требует от врача осознания партнерской роли пациента в терапевтическом процессе. Кроме того, пациент может плохо понимать предписания врача, иметь собственные представления об эффективном и безопасном лечении, отрицать сам факт наличия заболевания в соответствии со своими механизмами психологической защиты.

Лечение ВИЧ-инфекции представляет собой многокомпонентное явление. В нем принимают участие сам пациент, вирус иммунодефицита человека, лекарства и врач, который их назначил. Пациент привносит в этот процесс свои биологические и социально-психологические особенности, врач – профессиональные навыки. ВИЧ обладает способностью к селекции штаммов, устойчивых к одному или более из принимаемых препаратов. Лекарства имеют различные фармакокинетические профили и особенности при сочетании друг

с другом. В специальной литературе для характеристики проблем, возникающих при назначении и приеме ВААПТ, утвердился термин приверженность.

Приверженность терапии означает, что пациент

- Вовремя принимает лекарство;
- Принимает его в необходимой, предписанной врачом дозе;
- Соблюдает рекомендации по диете.

Соответственно неприверженность к ВААПТ может выражаться в несоблюдении графика приема препаратов, пропуске приема, приеме неправильной дозы (что может выражаться как в самостоятельном ее снижении, так и в приеме двойной дозы после пропуска приема), а также в несоблюдении диеты.

Очевидно, что идеальная цель представляет собой достижение стопроцентной приверженности, однако при любом хроническом заболевании достижение подобного результата очень трудно и употребление 80% назначенных врачом лекарств можно считать хорошей приверженностью. В случае же инфекции ВИЧ такая “хорошая приверженность” приводит в конечном итоге к развитию резистентности и терапевтической неудаче. Повышение же приверженности на 10% приводит к снижению риска прогрессирования заболевания на 21%, а ее 10% снижение увеличивает риск прогрессирования на 16% [31].

Во врачебной практике существует множество способов сделать так, чтобы врачебные предписания были выполнены пациентом. Традиционной формой врачебной инструкции является рецепт. Врачи также часто используют так называемые положительные директивы (указывают, что именно нужно делать пациенту) и отрицательные директивы (называют то, что ему не следует делать). Существуют также такие способы усиления предписаний как врачебное внушение и предупреждение.

Однако инфекция ВИЧ принесла с собой необходимость поиска новых эффективных подходов к улучшению лечебного процесса. Одним из них является *консультирование по повышению приверженности терапии*.

Этот подход основан на сочетании информирования пациентов по вопросам, связанным со специфическим лечением ВИЧ-инфекции с оказанием психологической поддержки. Консультирование при назначении и приеме ВААПТ позволяет:

- установить необходимый контакт с пациентами;
- информировать пациентов;
- получить представление об индивидуальной внутренней картине заболевания, сомнениях, опасениях и намерениях пациентов;
- провести коррекцию искаженных представлений;
- оказывать психологическую поддержку;
- мотивировать и поддерживать мотивацию на прием ВААПТ;
- выявлять имеющиеся ресурсы.

Таким образом, консультирование при приеме ВААПТ в конечном итоге направлено на повышение приверженности принимаемой терапии.

Вышеперечисленное свидетельствует о том, что элементы консультирования являются неотъемлемой частью врачебной работы. Однако только целостное восприятие врачами консультативного подхода может служить залогом успешного лечения.

Если информирование пациентов с некоторыми оговорками принимается большинством врачей как естественная часть лечебного процесса, то по вопросу об оказании психологической поддержки существуют разные точки зрения. С одной стороны сам характер врачебной деятельности является гуманистическим и подразумевает необходимость психологической поддержки. Но процесс специализации неизбежно сказывается и на представлениях медицинских работников о том, кто именно «должен» оказывать эту поддержку пациентам. На практике это проявляется в тенденции «переложить» функции поддержки на психологов, психотерапевтов и даже психиатров. При этом существенную роль играют и механизмы психологической защиты врачей, и недостаточное понимание сущности термина «психологическая поддержка».

Что значит поддержать кого-либо психологически? Поддержать психологически означает:

- *признать человеческую ценность пациента*, его личность независимо от того, какими качествами он обладает, болен он, или здоров.
- *создать атмосферу взаимной заинтересованности*, доверия и понимания во время беседы.

Психологическая поддержка дает возможность пациенту *преодолеть тревогу и страх*. Люди, охваченные этими чувствами, не способны ни воспринимать информацию, ни принимать решения, ни рационально действовать. Любое посещение врача, особенно связанное с ухудшением состояния здоровья, сопровождается тревожными опасениями пациента по поводу исхода консультации. Это справедливо и для ситуации назначения ВААРТ, когда сам факт обсуждения необходимости лечиться ясно говорит пациенту о его неблагополучии.

Психологическая поддержка повышает степень *самоуважения* человека, а это позволяет уменьшить то неблагоприятное влияние, которое оказывает ВИЧ – инфекция на личность пациентов.

Психологическая поддержка предоставляет редкую возможность *непосредственно влиять на личность* получающих ее людей. Это та редкая форма коррекции, которая *без помощи лекарств* позволяет влиять на самооценку людей, их представление о самих себе.

Широко распространенное мнение о том, что консультирование – удел психологов и психотерапевтов во многом объясняется недостатком навыков общения у врачей широкого профиля. Сторонники такого взгляда на консультирование не учитывают то обстоятельство, что врачи любой специальности, ежедневно работая с пациентами, волей – неволей, осознанно или нет, занимаются и консультированием и психотерапией. В этой связи задачей настоящего пособия и служит повышение информированности медицинских работников, расширение круга их профессиональных возможностей в области консультирования по вопросам приверженности ВААРТ.

У врача любой специальности в силу его профессии постепенно формируется представление о том, что именно он должен принимать решение о том, что нужно пациенту. Несомненно, что в ряде случаев, особенно при оказании неотложной медицинской помощи, так и происходит. Однако, опыт работы с людьми, так или иначе затронутыми проблемой ВИЧ-инфекции, показывает, в некоторых случаях принятие на себя всей полноты ответственности за па-

циента, решение проблем за него, недостаточный учет его мнения и выбора может привести врача к профессиональной неудаче. В дальнейшем у него могут возникнуть сначала психологические, а затем и соматические проблемы, известные как синдром выгорания.

Врачи должны отдавать себе отчет в собственных чувствах и предрассудках. Эти переживания могут мешать им дать объективную оценку ситуации и, в случае работы со страдающими людьми, способны вызвать депрессию и препятствовать выполнению профессиональных обязанностей и общению с другими людьми.

Говоря о предпосылках успешного консультирования по вопросам приема ВААРТ, следует упомянуть о том, что важно иметь достаточно *времени* для того, чтобы *установить контакт и взаимопонимание*. Это необходимо для того, чтобы пациент осознал новую для себя ситуацию – возможности систематического приема препаратов, а врач установил наличие возможных препятствий к этому, а также ресурсов, которые помогут пациенту приспособиться.

Важно также поддерживать у обратившегося за консультацией человека ощущение того, что врач настроен *доброжелательно и благосклонно* не зависимо от личностных особенностей и образа жизни пациента, а также его взглядов на лечение и эффективность тех или иных методов терапии. Вполне естественно, что медицинский работник может иметь отрицательное отношение к некоторым формам поведения, например к употреблению наркотиков. Естественно и то, что врач в силу своей профессиональной подготовки оценивает соматическое состояние больного, принимает решение о назначении лечения, а сомнения, колебания, беспокойство по поводу возможных побочных эффектах препаратов, предствления пациента о других эффективных методах лечения (например, нетрадиционных) представляются ему малообоснованными. Однако привнесение личных мотивов в консультирование, как и нежелание выслушивать и обсуждать «абсурдные» идеи или «нелепые» опасения, не позволяет врачу реально оценивать ситуацию, действовать профессионально и в результате приводит к терапевтической неудаче.

Любая *информация*, которую сообщает врач, должна быть *последовательна, и изложена простым, понятным языком*. Опытные доктора просят своих пациентов коротко повторить основные положения беседы. Это придает им уверенность в том, что их рекомендации были правильно поняты.

Консультация должна быть *доступной*. Люди, получающие ВААРТ, должны чувствовать, что они всегда могут попросить о встрече или связаться с врачом.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ВААРТ

К пациент– независимым факторам, обладающим несомненным влиянием на приверженность, относятся кратность и число единиц приема лекарств, а также наличие побочных эффектов. Поэтому одной из перспективных стратегий повышения приверженности ВААРТ является использование однократных схем приема 1-2 единиц лекарственных препаратов, обладающих минимальными побочными эффектами, особенно такими, как тошнота, рвота, диарея [32].

Пациент – зависимые факторы, которые могут оказать влияние на приверженность, с некоторой долей условности можно разделить на социо - демографические (невысокий образовательный уровень, бездомность, молодой возраст), а также связанные с наличием психических заболеваний (депрессии и наркозависимости). Следует также учитывать, что такие особенности психического состояния пациентов, как переживание тревоги, подавленности, болевых ощущений могут привести к снижению приверженности. Пониженная самооценка и употребление алкоголя тоже являются неблагоприятными.

На приверженность ВААПТ может оказать влияние и хорошее самочувствие пациентов, когда они не видят смысла начинать или продолжать лечение. Знание этих факторов может оказаться полезным при прогнозировании приверженности терапии.

Приверженность терапии зависит от:

- Уровня стресса, который испытывает пациент и эффективности его преодоления;
- Веры в эффективность терапии;
- Состояния баланса между ощущаемой выгодой от приема терапии и наличием ограничений, которые накладывает ее прием;
- Наличия социальной поддержки.

Нетрудно заметить, что врач может реально повлиять три из четырех составляющих, от которых зависит приверженность к терапии. Это возможно благодаря консультированию, т.е. собеседованию по вопросам приверженности ВААПТ [33].

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВААПТ

При назначении терапии важно оценить психологическую готовность пациента к ее приему. Поэтому, консультируя пациентов перед началом ВААПТ, мы спрашиваем о том, что думает пациент по поводу предстоящего лечения и готов ли он начать прием лекарств. В нашей практике встречались случаи, когда, уже имея на руках препараты для ВААПТ, больные еще не определились со своим отношением к лечению.

Практика также показывает, что наличие таких особенностей как употребление наркотиков и алкоголя, подавленное настроение целесообразно выявлять до начала комбинированной терапии. По данным М. А. Chesney с соавт. 24% пациентов, которые прерывали терапию, указывали на подавленное настроение в качестве причины такого решения [34]. В большинстве случаев врачи не знают об этих проблемах только потому, что просто не спрашивают об этом. Поэтому перед началом ВААПТ следует проконсультировать пациента у психиатра и нарколога. На практике депрессивные расстройства могут не диагностироваться, т.к. медицинские работники ставят себя на место пациентов и думают, что в подобных обстоятельствах у любого человека «была бы депрессия». Считая это «психологически понятным» они тем самым игнорируют болезненную природу нарушений настроения, что приводит к ограничению доступа пациентов к получению необходимой помощи.

Заключение специалистов позволит врачу составить представление о наличии у больного депрессии, а также актуальной зависимости от наркотиков или алкоголя, что важно для прогнозирования приверженности ВААРТ и эффективности терапии. В целом можно отметить, что с момента прекращения употребления наркотиков до начала терапии должно пройти не менее 4-6 месяцев, однако этот вопрос в каждом случае решается индивидуально.

В качестве способа повышения приверженности можно рекомендовать *информирование пациентов*. Информирование стимулирует принятие решения о начале ВААРТ, а также поддерживает мотивацию на продолжение лечения. Наш опыт работы школы для пациентов, принимающих комбинированную терапию, показал, что сочетание информирования пациентов по различным вопросам, связанным с ВИЧ – инфекцией с элементами групповой психотерапии позволяет повысить мотивацию на лечение.

Большое значение имеет консультирование по повышению приверженности ВААРТ *для самооценки пациентов*. В их самоотчете отмечались высказывания, свидетельствующие о появлении чувства удовлетворения от усилий, направленных на улучшение своего состояния, от уменьшения ощущения беспомощности перед лицом болезни. У отдельных пациентов в процессе консультирования отмечались признаки изменения отношения к себе на более положительное. Одна из наших пациенток рассказывала, что она «стала нравиться самой себе», когда в процессе ВААРТ стала заботиться о своем здоровье и изменила образ жизни на более упорядоченный.

Консультирование по вопросам приверженности ВААРТ способствует созданию устойчивых положительных отношений между врачом и пациентом, что необходимо для поддержания и повышения приверженности в процессе длительного лечения. Важную роль при этом играют согласованные усилия специалистов различного профиля.

СТРАТЕГИИ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВААРТ

На современном этапе стратегическим направлением повышения приверженности ВААРТ является создание препаратов, способных снизить вирусную нагрузку при однократном приеме наименьшего числа лекарственных форм, обладающих минимальным побочным действием.

С позиций врача, назначающего пациенту ВААРТ, стратегическим направлением повышения приверженности является консультирование. Консультирование позволяет установить доверительные отношения, обнаружить факторы, которые могут оказать негативное влияние на приверженность ВААРТ, предоставить необходимую информацию, обсудить отношение пациента к планируемому лечению, сомнения и опасения по этому поводу, а также оценить его готовность к приему терапии.

Практика назначения ВААРТ на различных стадиях ВИЧ-инфекции свидетельствует о том, что существуют **взаимосвязь между стадией заболевания и особенностями консультирования по поводу ВААРТ.**

В случае назначения ВААРТ на острой стадии ВИЧ-инфекции, пациенты нуждаются в специальных мероприятиях по подготовке к началу терапии. При проведении консультирования было выявлено, что пациенты испытывали разнообразные отрицательные переживания в связи с обнаружением у них ВИЧ-инфекции, не смотря на то, что с момента установления диагноза у некоторых из них прошло 6 месяцев. Отмечалось также наличие реакций психологической защиты по типу отрицания, когда пациенты не могли признать сам факт наличия у них заболевания и высказывали сомнения в своей инфицированности. В этих случаях рекомендации врача начать прием ВААРТ не встречали энтузиазма, т.к. создавалась ситуация, когда человеку рекомендовали лечить болезнь, в существование которой пациенты отказывались верить. Кроме того, необходимость начала лечения на ранней стадии заболевания встречала отрицательное отношение со стороны окружения пациента. Так, в нашей практике регистрировались случаи, когда пациенты в качестве аргумента против начала приема ВААРТ ссылались на мнение пациентов «со стажем», которым доверяли и которые высказывались против терапии, приводя целый ряд доводов от трудностей бесперебойного обеспечения препаратами до принципиальной «нецелесообразности» «пожизненного» приема большого количества «тяжелых» лекарств. В этой ситуации врачу особенно важно не терять инициативы и выявлять препятствия приверженности терапии с последующим разъяснением неверных представлений.

Отсутствие психологической готовности к приему ВААРТ приводит к недостаточной приверженности лечению. Это потребовало от нас разработки стратегии консультирования пациентов, которая опиралась **на включение терапии в процесс совладания с болезнью**. Опыт работы с людьми, живущими с ВИЧ-инфекцией, показывает, что одним из наиболее значимых переживаний наших пациентов в периоде установления диагноза заболевания является ощущение беспомощности перед лицом болезни. Обычно в подобной ситуации психологического конфликта между неотъемлемым правом на жизнь и препятствием в виде заболевания, человек обращается за медицинской помощью, или занимается самолечением и в результате выздоравливает, конфликт устранен. При инфекции ВИЧ выздоровление невозможно и чувство беспомощности своих усилий по выходу из создавшейся ситуации является для наших пациентов наиболее травмирующим. В процессе консультирования по приверженности ВААРТ с пациентами обсуждалась та установка, при которой сам прием терапии рассматривался как способ контролировать вирус, как инструмент совладания с болезнью. В результате отмечалось уменьшение остроты проявлений психологического кризиса, связанного с установлением диагноза ВИЧ-инфекции, пациенты осознавали ВААРТ как способ влиять на состояние своего здоровья, и в конечном итоге удавалось ослабить отрицательное влияние стрессовой ситуации на готовность к началу лечения.

При назначении ВААРТ в ситуации иммунодефицита также важно учитывать, тот факт, что для наших пациентов эта ситуация может являться психотравмирующей. Пациент получает объективное подтверждение своего соматического неблагополучия, испытывает тревожные опасения по поводу перспектив.

У него имеется индивидуальная картина болезни, знакомство с которой дает врачу представление о том, насколько иногда его представление о мыслях и чувствах пациента расходится с реальными представлениями больного.

В нашей практике был отмечен случай, когда в процессе постановки диагноза ВИЧ инфекции молодая женщина обнаруживала редкое спокойствие в этой ситуации. Свое отношение к заболеванию она объяснила тем, что была готова к этой новости, т.к. раньше болела сифилисом, а «сифилис переходит в ВИЧ». В качестве аргумента пациентка использовала данные, содержащиеся в брошюре, посвященной инфекциям, передаваемым половым путем. Содержащуюся там информацию о том, что у людей, страдающих венерическими заболеваниями высок риск обнаружения ВИЧ-инфекции, она интерпретировала как возможность «мутации» возбудителя сифилиса в ВИЧ.

Другая пациентка была проконсультирована в связи с постоянными нарушениями режима лечения, что привело к выраженному ухудшению ее состояния. Знакомство с внутренней картиной болезни показало, что женщина знала о том, что ее плохое самочувствие на тот момент было связано с развитием туберкулезного процесса, однако считала эту болезнь «несерьезной» по сравнению со «СПИДом», пренебрегала требованиями врачей и высказывала намерение лечиться, «когда будет совсем плохо и разовьется СПИД». При этом те факты, которые не укладывались в концепцию «независимого» сосуществования у нее двух заболеваний, лечением одного из которых можно пренебречь (длительный период инфицированности ВИЧ, наличие в анамнезе перенесенных оппортунистических инфекций, низкие показатели иммунного статуса) пациенткой в расчет не принимались. По-видимому, в данном случае речь шла не только об особенностях внутренней картины болезни, но и о психологической защите, позволяющей пациентке игнорировать действительное положение дел.

Очевидно, что консультирование, опирающееся на осознание партнерских отношений с пациентом в процессе терапии, имеет первоочередное значение и позволяет в конечном итоге работать эффективно.

Среди методик консультирования на этапе развития заболевания можно рекомендовать **метод подведения баланса**. Обсуждая с пациентом необходимость приема ВААРТ, врач помогает «взвесить» все «за» и «против». В групповой, семейной и индивидуальной работе по повышению приверженности мы обычно используем образ весов. Вместе с пациентами на одну чашу весов «складывается» выгода от лечения (снижение вирусной нагрузки, увеличение количества CD4 клеток, снижение заболеваемости оппортунистическими инфекциями, увеличение продолжительности и повышение качества жизни), а на другую – все возможные доводы «против» начала и продолжения лечения. В их числе тревожные опасения, ожидания и сомнения пациентов, их психологические барьеры. Так, для некоторых наших пациентов большое значение имел барьер «пожизненности» в приеме терапии, когда наиболее тяжело воспринималась перспектива «несвободы» от лекарств, «зависимости» от их наличия. Другие пациенты были обеспокоены возможным развитием побочных эффектов препаратов и тем влиянием, которое могла бы оказать ВААРТ на их повседневную жизнь. Так, один из наших пациентов,

по профессии промышленный альпинист, узнав о том, что среди побочных действий препаратов отмечено учащение стула, склонен был отказаться от терапии. В процессе консультирования пациент был информирован о том, что подобные явления встречаются в основном в начале приема ВААРТ и выработана тактика, позволившая ему приспособиться к ситуации.

В результате использования методики подведения баланса пациент принимает осознанное решение о начале или продолжении терапии, уменьшаются его негативные переживания и в конечном итоге повышается приверженность ВААРТ. Следует отметить, что первый месяц приема терапии для многих наших пациентов оказался достаточно сложным периодом приспособления, что потребовало от нас проводить вводные групповые и индивидуальные занятия по вопросам приверженности накануне начала терапии и через месяц приема.

На практике нередки случаи, когда ВААРТ *назначается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции*. Учитывая особенности психической деятельности пациентов, снижение памяти и объема слухоречевого восприятия (при котором хорошо воспринимается только четко артикулированная речь в несколько замедленном темпе), наряду с консультированием целесообразно использовать *внешние ресурсы приверженности*. При этом широко используются различные памятки, схемы. С пациентами проводится обучение, примером которого может служить методика раскладывания препаратов в коробочки по времени приема (утро-день-вечер) на несколько дней вперед. Во время пребывания больного в стационаре помимо медицинских работников, контролирующих прием препаратов, к лечению привлекаются родственники и соседи по палате. В дальнейшем в домашних условиях помощь родственников в приеме ВААРТ становилась основным ресурсом приверженности.

ОСОБЕННОСТИ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ЖЕНЩИН ПО ВОПРОСАМ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВААРТ

Психологические особенности женщин заключаются в том, что они, как правило, воспринимают себя как личность в контексте своих взаимоотношений с другими людьми. Для женщины очень важно, что подумают о ней окружающие, как будут восприняты ее слова и поступки. Знание этих психологических особенностей позволяет медицинским работникам ориентироваться в ситуации и прогнозировать результаты своей работы.

Опыт консультирования женщин после получения положительного результата тестирования на антитела к ВИЧ и в процессе установления диагноза ВИЧ-инфекции показывает, что именно изменение в отношениях с окружающими являются для них наиболее значимым и травматичным.

Так, одна из наших пациенток наиболее тяжело переживала то, что ее половой партнер прекратил их взаимоотношения, в то время как ей представлялось естественным, что при наличии у них обоих ВИЧ-инфекции совместная жизнь будет продолжена, они будут поддерживать друг друга. При этом переживания по поводу наличия у нее неизлечимого заболевания, утраты работы, обиды на партнера, послужившего источником заражения, не были так значимы.

Другая пациентка испытывала наибольшие переживания в связи с тем, что вынуждена будет каким-то образом объяснить матери смену своей специальности, после всех лет, на протяжении которых мать «отказывала себе во всем» ради ее образования.

Третья пациентка во время консультирования перед началом ВААРТ была настолько поглощена недавним семейным конфликтом, что попытка врача проверить, как она усвоила информацию, обнаружила смутные представления о предстоящем лечении.

Наиболее частыми проблемами, с которыми приходится встречаться при консультировании женщин, живущих с ВИЧ инфекцией, являются:

- Страх быть покинутой;
- Чувство вины за то, что на нее тратятся время и деньги;
- Низкая самооценка, ощущение беспомощности и неуверенности в себе;
- Сложные личные обстоятельства, включая жестокое обращение в семье;
- Ответственность за детей и других членов семьи;
- Социальная неустроенность, продолжение рискованного поведения;
- Употребление наркотиков, алкоголя, психотропных препаратов.

Учитывать психологические особенности женщин необходимо и при проведении профилактической работы с половыми партнерами ВИЧ - серопозитивных мужчин. Медицинским работникам представляется совершенно естественным, что никто и ни при каких условиях не захочет заразиться инфекцией ВИЧ. Однако система отношений для женщины и здесь имеет существенное значение. Нам приходилось консультировать женщин, вступающих в брак с инфицированными мужчинами. Многие декларировали твердое намерение «разделить судьбу» своего избранника, говорили, что самое страшное то, что «он может подумать, что я его предала». Каково бы ни было личное отношение врача к этой ситуации, необходимо учитывать ее реальность и быть готовым обсуждать эти вопросы, а не испытывать удивление и взывать к здравому смыслу.

Те женщины, которые заражены или опасаются, что заражены ВИЧ, могут остро чувствовать свою изолированность. Боязнь осуждения часто заставляет их скрывать свою ВИЧ – серопозитивность, они опасаются быть покинутыми и в результате часто оказываются лишенными поддержки друзей и близких. Женщины, живущие с ВИЧ, могут испытывать страдание из-за утраты здоровья, ожидаемых или реальных изменений внешнего облика, а также из-за тех ограничений, которые касаются половой жизни, рождения детей и выполнения материнских обязанностей.

При прогрессировании ВИЧ – инфекции мужчины часто высказывают опасения стать зависимыми от окружающих. Женщины чаще страшатся расставаний, беспокоятся о том, что они не смогут в должной мере ухаживать за теми, кто от них зависит. Мужчины могут утратить самоуважение, если перестанут работать. Нам приходилось сталкиваться с тем, что они испытывали озлобленность и желание отстраниться от других людей, которые, по их мнению, были «вынуждены» за ними ухаживать. Женщины могут потерять самоуважение, если они не смогут ухаживать за другими людьми, смириться с тем, что служат мишенью для выплескивания гнева, смириться с насилием, подавить

собственный гнев ради того, чтобы не остаться в одиночестве. Одна из наших пациенток решившая «разделить судьбу» своего инфицированного партнера, в последствии страдала от его рукоприкладства, но не пыталась изменить ситуацию. Заразившись, она объясняла свое долготерпение собственной «никому ненужностью» и страхом одиночества. Другую пациентку в сходных обстоятельствах останавливало опасение осуждения окружающих. Третья обратилась за помощью в ситуации, когда не знала, как поступить в повторяющихся ситуациях хулиганских действий с целью получения сексуального удовлетворения в переполненном транспорте. Ей было «стыдно» дать отпор, т.к. мужчина стал бы все отрицать, а люди подумали бы о ней «Бог знает что».

Зная присущие женщинам психологические особенности в процессе консультирования в некоторых случаях можно усилить мотивацию заботиться о других людях до такой степени, что это приводит к изменению нежелательного поведения. Например, принятое женщиной решение о сохранении беременности может стать стимулом для лечения по поводу употребления наркотиков.

У женщин, живущих с ВИЧ инфекцией, много значимых отношений, а само заболевание представляет собой семейную проблему. Ухудшение здоровья не сопровождается уменьшением нагрузок. Особую проблему представляет наличие наркозависимости, депрессии, насилия в семье. Недостаток материальных ресурсов и душевных сил, а также сниженная самооценка ограничивают способность женщины получать необходимую медицинскую помощь и поддержку. Поэтому в работе с женщинами, инфицированными ВИЧ, очень важно *понять их специфические приоритеты*. Необходимо спрашивать о состоянии дел в семье, оценивать степень вовлеченности пациенток в ситуацию обследования и лечения.

Во время консультирования по вопросам приема ВААПТ врачу целесообразно упоминать, как важно для пациентки *начать заботиться о себе*. Со временем этот прием может оказаться важнее наставлений о том, каких конкретных форм поведения необходимо придерживаться.

Для повышения приверженности терапии также можно использовать мотив необходимости заботы о близких.

При несоблюдении режима лечения врач, конечно, вправе указывать на негативные стороны поведения пациентки. Однако это будет ею воспринято как забота и поддержка со стороны врача только в том случае, когда между ними установлен достаточный уровень доверия и женщина чувствует, что к ее ценностям проявляется уважение. В противном случае замечания врача могут быть восприняты как критика ее личности, как разрыв отношений, что в дальнейшем приведет к трудностям в работе с пациенткой.

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО ВОПРОСАМ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ

Практическим врачам приходится сталкиваться с различными вопросами, которые возникают у женщин при реализации их *жизненного сценария*.

Одним из важнейших вопросов является беременность. В этой ситуации гинеколог или акушер может оказаться первым специалистом, который сообщает женщине об ее ВИЧ – серопозитивности. По этой причине врачам этого профиля следует иметь навыки до- и послетестового консультирования.

У женщины, инфицированной ВИЧ, при наступлении беременности существует вероятность (от 28 до 50 процентов) что ее будущий ребенок тоже будет инфицирован. Заражение происходит во время беременности или во время родов, кроме того, возможно заражение ребенка через материнское молоко, при грудном вскармливании. Наличие у беременной женщины значительного иммунодефицита и высоких показателей вирусной нагрузки повышают вероятность заражения ребенка.

Так как ребенок может заразиться болезнью от своей матери, ВИЧ - инфицированным женщинам традиционно не советуют беременеть. Однако женщины имеют право и должны сами делать выбор, получив от врачей полную и понятную для них информацию.

В силу своей профессии врач не может разделять предрассудки относительно того, что ВИЧ - серопозитивные женщины это безответственные наркоманки, стремящиеся взвалить на государство заботу о своем ребенке.

На практике часто приходится встречаться с тем, что информация по вопросам профилактики вертикальной передачи ВИЧ предоставляется тенденциозно, данные об успехах химиопрофилактики замалчиваются. Помимо недостаточной осведомленности о реальном положении дел, в оказании на женщину давления с целью прерывания беременности принимают участие факторы психологической защиты врачей, нежелающих иметь «лишние проблемы», а также профессиональной деформации медицинских работников, «лучше знающих» как следует жить их пациентам.

Решение женщины о сохранении или прерывании беременности имеет в первую очередь *эмоциональную основу*. Поэтому, прежде чем рассказывать пациентке о частоте вертикальной передачи, врач должен быть готов к тому, чтобы уделить время и проанализировать весь спектр ее переживаний по этому поводу.

Врач обязан предоставить женщине *всю информацию*, четко дать разъяснения относительно существующего риска и возможных перспектив. Никакие решения нельзя навязывать. На практике врачу бывает очень сложно не поддаться искушению принятия решения (особенно самого простого – прерывания беременности!) за свою пациентку. Тем более, что иногда сами женщины могут осознанно или нет “переложить ответственность” и убеждать врача, что поступят именно так, как он им посоветует.

Врач должен объяснить, что применение химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку во время беременности и родов (при отказе от последующего грудного вскармливания) значительно снижает риск заражения ребенка с 28-50 до 8 процентов и прямо сказать, что выбор в конечном итоге остается за женщиной. Он понимает, что принятие такого решения иногда требует времени и не настаивает на немедленном ответе, напротив, указывает на недопустимость скоропалительных решений. Опытный профессионал проявляет терпение. Учитывая возможное волнение и растерянность женщины, врач должен быть готов повторно обсудить ситуацию, повторить

основную информацию. Врач не позволяет себе поддаться на “провокацию” в том случае, если от него требуют каких – либо гарантий. Дальнейшая тактика врача обычно строится сообразно решению, принятому женщиной.

Врач должен обсудить с пациенткой проведение химиопрофилактики с помощью противовирусных препаратов. Женщина вправе требовать применения медикаментозной схемы снижения риска рождения ВИЧ – инфицированного ребенка и каждый врач должен иметь информацию о тех учреждениях, где женщина может получить квалифицированную помощь и куда можно ее направить.

С другой стороны необходимо обратить внимание женщины на то, что ВИЧ-инфекция может повлиять на ее семейное и социальное положение, что может ограничить ее возможности вырастить ребенка. Необходимо обсудить с пациенткой, что может случиться с ребенком, если через несколько лет она заболит СПИДом или погибнет, есть ли у нее родственники, которые могли бы в этом случае взять на себя заботу о ребенке. Целесообразно проинформировать беременную с ВИЧ, что в поздних стадиях ВИЧ-инфекции беременность может усиливать иммунный дефицит, и тем самым ускорить прогрессирование ВИЧ-инфекции. Необходимо обсудить и состояние здоровья беременной женщины вне контекста ВИЧ-инфекции и связанные с ним возможные исходы.

В то же время, следует отметить, что у многих женщин с ВИЧ беременность протекала без существенных последствий, дети благодаря проведенной химиопрофилактике, родились у них здоровыми. Многие ВИЧ-инфицированные женщины в настоящее время воспитывают здоровых детей; у них самих пока нет СПИДа, они рассчитывают продлить свою жизнь с помощью существующих методов химиотерапии ВИЧ-инфекции и дождаться того времени, когда дети станут взрослыми (что вполне возможно при нынешнем уровне развития методов лечения ВИЧ-инфекции).

В любом случае каждый врач, в практике которого вероятно встретится подобная ситуация должен проводить консультирование, а не отправлять женщину в центр профилактики и борьбе со СПИДом без всяких объяснений.

ОСОБЕННОСТИ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПОДРОСТКОВ ПО ВОПРОСАМ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВААРТ

Соблюдение режима приема ВААРТ требует существенных усилий от взрослых, тем более эта проблема актуальна для подростков. Подростковый возраст - важный, ответственный и нелегкий этап жизни каждого человека. В этот период меняются представления о себе и окружающей действительности. Настроение становится неустойчивым. Переходя из детского мира во взрослый, подросток еще не принадлежит полностью ни к тому, ни к другому, поэтому поведение его часто бывает непредсказуемым. Он находится в состоянии колебания между зависимостью от окружающих и возрастающей самостоятельностью.

Подросток хочет видеть себя взрослым. Однако ориентация на взрослые ценности и сравнение себя со взрослыми зачастую заставляют подростка

снова ощущать себя «маленьким» и «несамостоятельным». При этом, в отличие от ребенка, он не считает такое положение нормальным и стремится его изменить. В то же время, пытаясь вести себя по-взрослому, он не готов к «взрослой» ответственности и избегает ее. Психике подростка присущи внутренняя противоречивость, повышенная застенчивость и одновременно агрессивность, склонность принимать крайние позиции и точки зрения. Его возможности расширяются, а положение остается на детско-школьном уровне. Подросток часто отказывается принимать оценки и жизненный опыт родителей даже в том случае, когда понимает их правоту. Он делает ошибки и учится именно на них.

Главная особенность подросткового периода - открытие внутреннего «Я», осознание собственной индивидуальности и ее свойств. Подростковое «Я» еще неопределенно, расплывчато. Это состояние нередко переживается как смутное беспокойство или ощущение внутренней пустоты, которую необходимо чем-то заполнить. Отсюда, с одной стороны, растет потребность самоутверждения - потребность быть включенным в какую-либо группу сверстников. Именно сознание групповой принадлежности облегчает подростку обособление от взрослых, дает ему чувство эмоционального благополучия и устойчивости. Учебная деятельность и школа перестаёт быть главной и самой важной задачей. Ведущей деятельностью становится интимно-личностное общение со сверстниками.

В подростковом возрасте происходит снижение продуктивности умственной деятельности в связи с тем, что конкретное мышление сменяется логическим. Именно новым для подростка механизмом логического мышления и объясняется рост критичности. Он уже не принимает постулаты взрослых на веру, он требует доказательств и обоснований. Рост критичности подчас ведёт к полному негативизму. Чаще же всего этот негативизм распространяется только на конфликтные, стрессовые и эмоционально напряжённые для подростка ситуации. Лишь у 20% подростков полностью отсутствуют кризисные проявления негативизма.

В возрасте 13—15 лет многие подростки озабочены тем, что о них думают другие. Они становятся более ранимы, чувствительны к критике, насмешкам. В подростковый период они чаще, чем когда бы то ни было, проявляют тревожную мнительность по поводу своей внешности или строения тела.

Внешность для подростка — важнейшая сторона жизни. С возрастом озабоченность внешностью обычно уменьшается в силу того, что человек привыкает к своему облику. На первый план выступают теперь другие свойства личности - умственные способности, волевые и моральные качества. Именно от них будет в дальнейшем зависеть успешность взаимоотношений с окружающими.

С возрастом субъективно ускоряется скорость течения времени. Развитие временных представлений тесно связано с изменением жизненной перспективы. Для подростка становится важным появление жизненного плана; формируется установка на сознательное построение собственной жизни, возрастает потребность в достижении конкретных результатов.

Для успешного консультирования подростков по вопросам, связанным с приемом ВААПТ, в первую очередь необходимо *установление контакта*. Для этого в

доверительной атмосфере сотрудничества важно обсудить потребности подростка, и информировать его в отношении необходимости приема терапии.

Врач должен оценить:

- особенности психического состояния подростка;
- готовность и способность к приему терапии;
- степень понимания и принятия подростком своей ситуации относительно ВИЧ инфекции;
- наличие людей, которые могут помочь в соблюдении режима приема ВААРТ.

Важно учитывать факторы, которые могут разрушить атмосферу доверия, необходимую для успешного консультирования подростков. Чаще всего это авторитарная позиция врача, его назидательность и снисходительное отношение к мнению подростка. Нецелесообразно безапелляционно требовать выполнения своих рекомендаций. Такое консультирование заранее обречено на неудачу, так как наиболее вероятной реакцией на подобный стиль беседы будет сопротивление и протест. Более успешна будет позиция просвещенного советчика, который объясняет смысл своих рекомендаций, доказывает их обоснованность, оставляет для подростка возможность выбора. Даже если для самого специалиста вопросы, обсуждаемые с подростком, являются аксиомой, необходимо быть готовым терпеливо и спокойно доказать свою правоту, не сбиваясь на менторство и раздражительное морализирование.

Знание социо - психологических особенностей подросткового периода позволяет врачу при использовании *методики поведения баланса* находить дополнительные аргументы в пользу соблюдения режима приема лекарств (большая уверенность в формировании жизненного сценария и реализации его задач, поддержание внешнего облика и самочувствия).

Врач должен предложить поддержку в виде доступности консультаций, возможности обсуждения возникающих проблем по телефону, общения с другими подростками, принимающими ВААРТ.

ШКОЛА ДЛЯ ЛЮДЕЙ, ПРИНИМАЮЩИХ ВААРТ, КАК СИСТЕМА КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПО ВОПРОСАМ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Предпосылкой для использования групповых форм работы с людьми, живущими с ВИЧ инфекцией, являются хорошо изученные явления группового воздействия на поведение человека. Феномен группы заключается в том, что даже простое присутствие других людей влияет на результаты деятельности.

Одной из наиболее важных предпосылок разработки групповых методов стал знаменитый эксперимент К. Левина, направленный на изменение привычек питания. С этой практической проблемой американцы столкнулись во время Второй мировой войны. Попытки влияния на сознание людей привычными способами - через средства массовой информации, просветительские меры, разные формы агитации - не дали результата. Левин предложил использовать принцип дискуссионных групп. Сама процедура была необы-

чайно простой. После небольшого вступления ведущего участники группы обсуждали между собой, как можно побудить людей к использованию новых продуктов питания.

Результаты оказались впечатляющими. После весьма информативной лекции лишь 3% присутствующих отваживались на пробу хотя бы одного из новых блюд, а из тех домохозяек, которые участвовали в дискуссии, - 30%. Исходя из результатов этого и ряда других экспериментов, К. Левин пришел к выводу, что процесс принятия человеком решения в результате обсуждения в группе может повлиять на его поведение на многие последующие месяцы. Это связано с тем, что индивид сопротивляется изменениям, если они предполагают отход от групповых норм, и, наоборот, при изменении групповых норм изменение взглядов отдельного индивида достигается гораздо легче.

При проведении занятий в школе для людей, принимающих ВААРТ, мы также используем метод групповой дискуссии. В начале первого занятия, которое, как правило, проводится перед началом лечения, происходит знакомство участников. Затем врач инфекционист рассказывает пациентам о приверженности, о том, какое влияние она оказывает на эффективность лечения, а также о тех конкретных препаратах, которые предстоит принимать. При этом подчеркивается настрой на сотрудничество и командный подход к предстоящему лечению, в котором пациентам отводится активная роль. После обсуждения вопросов, которые возникают у слушателей, врач-психотерапевт проводит групповую дискуссию, во время которой у участников есть возможность выразить отношение к предстоящему лечению, высказать имеющиеся сомнения и опасения. Средняя продолжительность занятия составляет 50-60 минут. При необходимости после группового занятия проводится индивидуальное консультирование. Целью этого этапа является формирование и поддержание мотивации на соблюдение режима приема препаратов. В некоторых случаях первое занятие имеет значение и для поддержания решения о начале лечения.

Практика показывает, что первый месяц приема ВААРТ является наиболее сложным для наших пациентов. Поэтому второе занятие проводится через месяц после начала лечения. Обсуждаются вопросы индивидуальной адаптации пациентов к лечению, а также нефармакологические способы поддержания здоровья, в частности вопросы питания при ВИЧ-инфекции. Третье занятие, как правило, посвящено проблеме распознавания стресса и совладания с ним.

Следует подчеркнуть гибкий характер занятий, сравнительно небольшое время и доступный уровень изложения информации. Если в начале работы в групповых занятиях участвовали только пациенты, непосредственно получающие ВААРТ, то с 2003 года в работе участвуют и их родственники. Темы последующих дискуссий возникают в процессе обсуждения. Так, по инициативе слушателей обсуждался вопрос целесообразности занятий спортом при ВИЧ инфекции, а в другой раз возникла тема отношения к ВИЧ как к «возмездью за греховную жизнь», которая интерпретировалась инициатором дискуссии как выбор между сопротивлением болезни (в том числе путем приема ВААРТ) и принятием ее как «наказания».

Закрепление знаний достигается на индивидуальных занятиях, а также предоставлением литературы.

3-летний опыт работы в школе для людей, живущих с ВИЧ инфекцией, позволяет говорить о повышении активности и уровня открытости участников групповых занятий. Если начало занятий сопровождалось осторожностью, пациенты были формальны и немногословны в высказываниях, то уже к завершению первого занятия пациенты с большей готовностью и более подробно говорили о своих надеждах и опасениях. В дальнейшем обнаруживалась заинтересованность в групповой работе, пациенты активно участвовали в групповых дискуссиях, обращались с просьбами об индивидуальных консультациях. С пациентами устанавливался контакт, что проявилось в желании обсудить с врачами эпизоды, когда прием ВААРТ был временно прекращен. Согласно самоотчету в качестве основной причины прерывания терапии были отмечены внезапные отъезды из дома с недоступностью лекарств. Большинство случаев нарушения приверженности обсуждались во время групповых занятий. При этом отмечалось желание участников помочь друг другу, поделиться собственными стратегиями поведения. К примеру, при обсуждении намерения одной из пациенток прервать терапию из-за выраженной тошноты, сопровождающей в течение первого месяца прием ВААРТ, участники занятия активно высказывались о тех приемах, которые позволили им смягчить подобные явления. Результатом занятия было решение пациентки продолжить лечение, что было подтверждено катамнестически.

В процессе занятий происходит постепенное изменение отношения к своему заболеванию. В качестве основного «приобретения» в процессе лечения пациенты называют не только уменьшение слабости и появление физических сил, но и появление ощущения уверенности в себе, которое прямо связывают с принимаемым лечением. Многие говорят о чувстве защищенности, которое испытывают, получая ВААРТ.

Однако следует учитывать и тот факт, что некоторые пациенты формально относятся к занятиям, а в некоторых случаях и тяготятся ими. Большинство таких слушателей являются потребителями наркотиков. В некоторых случаях удастся привлечь их внимание к обсуждаемым темам и вызвать интерес, но в целом эта группа людей, живущих с ВИЧ инфекцией, представляет трудности, как в групповой, так и индивидуальной работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartlett J.A., DeMasi R., Quinn J., et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults // AIDS, 2001.- Vol.15.- P.1369-1377.
2. Hoffmann C., Kamps B.S. HIV Medicine 2003, Flying Publisher, Paris, 2003.- 239 p.
3. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева, О.Г. Юрин; Под общ. ред. В.В. Покровского.- 2-е изд., испр. и доп.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.- 488 с.
4. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. <http://www.hivatis.org> (accessed 28 March 2004).
5. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe (The EACS Euroguidelines Group) //AIDS, 2003, Vol.17, Suppl.2, S3-26.
6. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Guidelines for Public Health Approach // <http://www.who.int/docstore/hiv/scaling/> (December, 2003).
7. Кравченко А.В., Саламов Г.Г., Богословская Е.В. и соавт. Трехкомпонентная комбинированная антиретровирусная терапия с применением ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2001.- №4.- С.32-35.
8. Кравченко А.В., Ситдыкова Ю.Р., Серебровская Л.В. и соавт. Комбинированная антиретровирусная терапия больных ВИЧ-инфекцией с использованием «усиленных» ингибиторов протеазы ВИЧ// Инфекционные болезни, 2003.- Т.1, №1.- С.14-19.
9. Trottier B., Arast K., Henry K. et al., Durability of response of Enfuvirtide through 48 weeks in the TORO trials // 43rd ICAAC, Chicago, Illinois, 2003.- Abstract H-835.
10. Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. //Ann. Intern. Med., 2000.- V133.- P.21-30.
11. Wood E., Hogg R.S., Yip B. et al., The Impact of Adherence on CD4 Cell Count Responses Among HIV-Infected Patients// J Acquir Immune Defic. Syndr., 2004.- V35,N3.- P.261-268.
12. Montaner J.S.G. et al., Medication Adherence Is More Critical Than Initial CD4 Count in Predicting HIV Survival //Ann. Intern. Med., 2003.- V139.- P.810-816.
13. de Olalla G.P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. //J. Acquir. Imm. Defic. Syndr., 2002.- V30.- P.105-10.
14. Duran S. et al., The detection of non-adherence by self-administered questionnaires can be optimized by protease inhibitor plasma concentration determination //AIDS, 2003.- V17.- P.1096-99.
15. Kleeberger C.A. Multiple Factors Influence Adherence to HAART //AIDS, 2004.- V18.- P.683-688.
16. Palepu A., et al. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment //Addiction, 2004.- V99, N3.- P.361-368.

17. Klosinski L.E., Brooks R.N.A. Predictors of non adherence to HIV combination therapy //12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. - Abstract 32375.

18. Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials //8th CROI 2001, Chicago, USA. - Abstract 528.

19. Gifford AL, Shively MJ, Bormann JE, et al. Self-reported adherence to combination antiretroviral medication regimens in a community-based sample of HIV-infected adults //12th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abstract 32338.

20. Moyle G. And the APPT-1 Study Team The Assessing Patients' Preferred Treatments (APPT-1) Study // International J. of STD & AIDS, 2003.- Vol.14, Suppl.1.- P.34-36.

21. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin. Ther., 2001.- Vol.23.- P.1296-1310.

22. Jordan J, Cahn P, Vibhagool, et al. Predictors of Adherence and Efficacy in HIV-1-Infected Patients Treated with Abacavir/Combivir (ABC/COM) or Indinavir/Combivir (IDV/COM): Final 48-Week Data from CNA3014. //9th CROI, Seattle, Washington, February 2002.- Abstract 543.

23. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in combination with efavirenz (NNRTI), amprenavir/ritonavir (PI) or stavudine (NRTI): ESS4001 (CLASS) preliminary 48 week results. //XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain, July 2002.- Abstract TuOrB1189.

24. Trotta M., et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy is better in patients receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimens than in those receiving protease inhibitor-containing regimens //AIDS, 2003.- V17.- P.1099-1101.

25. Johnson M., Nieto-Cisneros L., Horban A., et al. Roche Viracept (Nelfinavir) 625 mg film-coated tablets: investigation of safety and gastrointestinal tolerability of this new formulation in comparison with 250 mg film-coated tablets (Viracept®) in HIV patients //2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, France, July 13-16, 2003.- Abstract 548.

26. Schrader S., Sharma S., Seekins D., et al. Comparison of HIV RNA suppression produced by triple regimens containing either didanosine enteric coated or didanosine tablet formulations each administered once daily // 8th CROI, February 4-8, 2001, Chicago, USA.- Poster G185e.

27. Roca B., Lapaebela C., Madero J., et al. Adherence and efficacy of HAART with bid or qd didanosine // XIV International AIDS Conference, 2002, Barcelona, Spain.- Abstr. WeBe5815.

28. Gathe J., Badaro R., Grimwood A., et al. Comparison of a triple regimen containing an enteric coated formulation of didanosine administered once-daily versus a regimen of combivir plus nelfinavir // 8th CROI, February 4-8, 2001, Chicago, USA.- Poster G183e.

29. O'Brien M.E. Gastrointestinal Problems Often Halt HAART //J AIDS, 2003.- V34.- P.407-414.

30. Moatti J.P. et.al. Living with HIV/AIDS and adherence to antiretroviral treatments.//AIDS in Europe: New challenges for social science.-/ Eds. J-P Moatti et al. -New York, 2000. -P.57-73).

31. Chesney M.A. et.al. Advancing Adherence: A Clinician-Patient Collaboration. - //Eds M.A. Chesney et.al. -San Francisco. -2001. -P.1-16.

32. Frank I. Once-Daily HAART: Toward a New Treatment Paradigm.//JAIDS, -2002. -Vol.31-S.10-S15.

33. Беляева В.В., Покровский В.В., Кравченко А.В. Консультирование при ВИЧ-инфекции. Пособие для врачей различных специальностей. М. 2003. 77С.

34. Chesney M.A. et. al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments.//AIDS Care. -2000. -Vol.12,N 3. - P.255-266.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 1. Показания для начала ВААРТ хронической ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков

Наличие симптомов и число CD4+ клеток	*Европейские рекомендации	**Рекомендации США
Наличие симптомов	Лечение	Лечение, если есть диагноз СПИДа или выраженные симптомы
Симптомов нет CD4+ <200 клеток/мкл CD4+ 200-350 клеток/мкл	Лечение Лечение	Лечение ВН >20000 копий/мл – лечение ВН <20000 копий/мл – предложить лечение
Симптомов нет CD4+ > 350 клеток/мкл	ВН 50- 100 тыс. копий/мл – предложить лечение ВН > 100 тыс. копий/мл – лечение	ВН > 55 000 копий/мл – предложить лечение

*The EACS Euroguidelines Group. *AIDS, 2003, Vol. 17, Suppl. 2, S3-26.*

**DHHS. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents.* <http://www.hivatis.org> (accessed 23 March 2004)

Таблица 2. ВОЗ. Показания для начала ВААРТ у взрослых и подростков с установленной ВИЧ-инфекцией.

При возможности определения числа CD4-лимфоцитов	А. стадия IV ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ), независимо от количества CD4-лимфоцитов; Б. стадия III при количестве CD4 клеток 200-350/мкл В. стадии I или II при количестве CD4 клеток <200/мкл.
Если определение числа CD4-лимфоцитов не возможно	А. стадия IV или III ВИЧ-инфекции (классификация ВОЗ), независимо от общего количества лимфоцитов; Б. стадии II при общем количестве лимфоцитов <1000-1200/мкл.

WHO – Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings – 2003 Revision (DRAFT VERSION, December 2003).

Таблица 3. ВОЗ. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции взрослых и подростков.

Стадия I:	1. Бессимптомная ВИЧ-инфекция. 2. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ). И/или индекс активности 1: отсутствие симптомов, активность в норме.
-----------	--

Стадия II:	<p>3. Потеря менее 10 % массы тела. 4. Небольшие кожные проявления (себорейный дерматит, пруриго, грибковое поражение ногтевых пластинок, ангулярный хейлит, повторные язвы слизистой полости рта). 5. Опоясывающий лишай в течение последних 5 лет. 6. Повторные инфекции верхних дыхательных путей (например, бактериальные синуситы). И/или индекс активности 2: наличие симптомов, активность в норме.</p>
Стадия III:	<p>7. Потеря более 10 % массы тела. 8. Необъяснимая хроническая диарея, длительностью более 1 месяца. 9. Необъяснимая длительная лихорадка постоянного или интермиттирующего характера, длительностью более 1 месяца. 10. Кандидоз слизистых полости рта. 11. Волосатая лейкоплакия слизистых полости рта. 12. Туберкулез легких в течение последнего года. 13. Тяжелые бактериальные инфекции (например, пневмония, пиомиозит). и/или индекс активности 3: постельный режим менее 50% в день в течение последнего месяца.</p>
Стадия IV:	<p>14. Синдром истощения, обусловленный ВИЧ и определяемый по критериям CDC¹. 15. Пневмоцистная пневмония. 16. Токсоплазмоз головного мозга. 17. Криптоспоридиоз с диареей > 1 месяца. 18. Внелегочный криптококкоз. 19. Цитомегаловирусная инфекция (с поражением других органов кроме печени, селезенки, лимфатических узлов). 20. Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (HSV) с поражениями кожи и слизистых длительностью > 1 месяца или с поражениями внутренних органов любой продолжительности. 21. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). 22. Любые диссеминированные эндемичные микозы (например, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз). 23. Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов или легких. 24. Атипичный диссеминированный микобактериоз. 25. Септицемии, вызванные сальмонеллами (кроме <i>S. typhi</i>). 26. Внелегочный туберкулез. 27. Лимфома. 28. Саркома Капоши.</p>
Стадия IV:	<p>29. Энцефалопатия, обусловленная действием ВИЧ и определяемая по критериям CDC². и/или индекс активности 4: постельный режим более 50% в день в течение последнего месяца.</p>
<p>1 - Синдром истощения, обусловленный действием ВИЧ: потеря более 10% массы тела плюс либо необъяснимая хроническая диарея длительностью более 1 месяца, либо необъяснимая хроническая слабость и необъяснимая длительная лихорадка (более 1 месяца).</p>	

2 - Энцефалопатия, обусловленная действием ВИЧ: клинические проявления нарушений познавательной и/или двигательной функций влияющие на ежедневную активность человека, при отсутствии конкурирующих заболеваний или состояний, наличие которых способно объяснить эти клинические симптомы.

Таблица 4. Сопутствующие заболевания, при которых ряд препаратов следует применять с осторожностью.

Заболевание	Применять осторожно
Активный гепатит С	Невирапин, усиленные ИП
Активный гепатит В	Невирапин, усиленные ИП (ламивудин и тенофовир, напротив, оказывают благоприятное действие)
Анемия	Зидовудин и, возможно, ламивудин
Полинейропатия	Ставудин, зальцитабин, диданозин
Заболевание почек	Индинавир и, возможно, тенофовир
Сахарный диабет	ИП (особенно при высоком риске перехода инсулинонезависимого сахарного диабета в инсулинозависимый)
Артериальная гипертония	Индинавир
Инфаркт миокарда	ИП (невирапин, возможно, оказывает благоприятное действие)
Психоз, другие расстройства ЦНС	Ифавиренц
Хроническая диарея	Нелфинавир, другие ИП
Активное потребление наркотиков, заместительная терапия	Вероятно, не следует применять ни ННИОТ, ни ритонавир

Таблица 5. Классификация нежелательных явлений по степени тяжести
ВГН = верхняя граница нормы в соответствии с показателями местной лаборатории

Гематология	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Гемоглобин г/дл	9.5-10.5	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
Лейкопения 10 ⁹ /л	3.0-3.9	2.0-2.9	1.9-1.0	<1.0
Нейтрофилы 10 ⁹ /л	1.00-1.50	0.75-0.99	0.50-0.74	<0.50
Тромбоциты 10 ⁹ /л	75-99	50-74	20-49	<20 или диффузная петехия
Протромбин (время)	1.01-1.25x ВГН	1.26-1.50x ВГН	1.51-3.00x ВГН	>3x ВГН
АПТВ (время)	1.01-1.66x ВГН	1.67-2.33x ВГН	2.34-3.00x ВГН	>3x ВГН
Метаэмоглобин	5-9.9%	10.0-14.9%	15.0-19.9%	>20%

Биохимия				
Гипонатремия ммоль/л	130-135	123-129	116-122	<116 или психические отклонения или припадки
Гипернатремия	146-150	151-157	158-165	>165 или психические отклонения или припадки
Гипокалемия ммоль/л	3.0-3.4	2.5-2.9 или требуется возмещение	2.0-2.4 или возмещение или госпитализация	<2.0 или частичный паралич или непроходимость кишечника или аритмия с угрозой для жизни
Гиперкалемия ммоль/л	5.6-6.0	6.1-6.5	6.6-7.0	>7.0 или аритмия с угрозой для жизни
Гипокальцемиа ммоль/л с поправкой на альбумин	1.99-2.14	1.79-1.98	1.56-1.78	<1.56 или аритмия с угрозой для жизни
Гиперкальцемиа с поправкой на альбумин	2.70-2.93	2.94-3.19	3.20-3.44	>3.44 или аритмия с угрозой для жизни
Гипомагниеземия ммоль/л	0.60-0.75	0.45-0.59	0.30-0.44	<0.30 или аритмия с угрозой для жизни
Биохимия				
Гипофосфатемия ммоль/л	0.64-0.76	0.48-0.63	0.32-0.47	<0.32 или аритмия с угрозой для жизни
Гипогликемия ммоль/л	3.1-3.6	2.2-3.0	1.7-2.1	<1.7 или психические отклонения или коматозное состояние
Гипергликемия (натошак)	6.5-9.0	9.1-14.0	14.1-28.0	>28.0 или кетоацидозис или припадки
Билирубин мкмоль/л	1.1- 1.5х ВГН	1.6- 2.5х ВГН	2.6- 5.0х ВГН	>5.0х ВГН
АСТ, АЛТ, ГГТ или ЩФ ед/л	1.26-2.5х ВГН	2.6-5.0х ВГН	5.1- 10х ВГН	>10х ВГН
Амилаза ед/л общая или панкреатическая или слюнная	1.1-1.5х ВГН	1.6-2.0х ВГН	2.1-5.0х ВГН	>5х ВГН

Триглицериды (натошак) ммоль/л	1.8- 2.2	2.3-5.6	5.7- 10.0	>10.0
Креатинин мкмоль/л	1.1- 1.5x ВГН	1.6- 3.0x ВГН	3.1- 6.0x ВГН	>6.0x ВГН или требуется диализ
Мочевина ммоль/л	1.25-2.5x ВГН	2.6- 5.0x ВГН	5.1- 10.0x ВГН	>10.0x ВГН
КФК ед/л	1.1-2.0x ВГН	2.1-4.0x ВГН	4.1-6.0x ВГН	>6x ВГН
Исследование мочи				
Белок в моче	1+ или <0.3% или <3г/л или потеря <1г/день	2-3+ или 0.3-1.0% или 3-10г/л или потеря 1-2г/день	4+ или >1.0% или >10г/л или потеря 2-3.5г/день	Нефротический синдром или потеря >3.5 г/день
Кровь в моче	обнаруживается только микроскопически	помутнение, без сгустков	помутнение + сгустки	Закупорка или необходимо переливание крови
Желудочно-кишечные				
Стоматит/изъязвления во рту	лёгкий дискомфорт, без ограничений в жизнедеятельности	некоторые ограничения в приёме пищи и при разговоре	приём пищи и разговор сильно затруднены	Необходимо в/в введение жидкости
Тошнота	лёгкий дискомфорт, сохраняется почти нормальный приём пищи	умеренный дискомфорт, значительно сниженный приём пищи	сильный дискомфорт, незначительный приём пищи	минимальный приём пищи
Рвота	временами	редкая или умеренная	ортостатическая гипотензия или необходимо в/в введение жидкости	шок или необходима госпитализация для в/в введения жидкости

Диарея	временами или жидкий стул до 4 раз в день	жидкий стул 5-7 раз в день или жидкий стул ночью	ортостатическая гипотензия или жидкий стул >7 раз в день или необходимо в/в введение жидкости	шок или необходима госпитализация для в/в введения жидкости
Клинический панкреатит	Несильная боль в животе, амилаза <2.5х ВПН, должны быть исключены другие возможные причины	умеренная боль в животе, амилаза <2.5х ВПН, должны быть исключены другие возможные причины	сильная боль в животе, амилаза >2.5х ВПН, госпитализация	Сильная боль в животе, шок/олигемия, амилаза>5х ВПН, госпитализация
Неврологические				
Умственная деятельность	Нарушение концентрации и памяти	незначительная утрата ориентации или сонливость в<50% времени бодрствования	дезориентация или ступор в >50% времени бодрствования	коматозное состояние или припадки
Настроение	Лёгкое возбуждение или депрессия	необходимость лечения возбуждения или депрессии	Необходима повседневная помощь по причине депрессии, мании или возбуждения	психоз или недееспособность или госпитализация
Головная боль	Лёгкая, проходит без лечения	умеренная, требуется лечение	сильная, поддается лечению наркотическими препаратами	Не купируемая, требующая повторных приёмов наркотических препаратов

Повседневная жизненная активность (ПЖА)	Лёгкая ажитация или проблемы с концентрацией или лёгкая дезориентация	Некоторые ограничения ПЖА, требующие минимального лечения	Требуется лечение и повседневная помощь, сильная ажитация и дезориентация	Токсический психоз или госпитализация
Нервно-мышечные				
Мышечная сила	субъективная слабость	незначительные объективные признаки, полноценные функции	объективная слабость, ограниченная функция	паралич
Клиническая миопатия	минимальные проявления	умеренная миалгия, возможно, нуждается в ненаркотических анальгетиках, или проблема подняться вверх по лестнице или встать из сидячего положения, способны ходить	умеренная или сильная миалгия, нуждается в ненаркотических анальгетиках, нуждается в помощи при ходьбе и при других действиях	сильная миалгия, несвязанная с движением, нуждается в наркотических средствах, неспособность к передвижению, некроз или эдема
Респираторные				
Бронхоспазм	временный, проходящий без лечения, эффективность потока >70%	требуется лечение, нормализуется бронхолитическим средством, эффективность потока 50-70%	бронхолитические средства не помогают, эффективность потока 25-50%	цианоз или интубация, эффективность потока <25%

Другие				
Повышение температуры, измерено орально, >12 часов	37.7-38.50С	38.6-39.50С	39.6-40.50С	>40.50С
Утомление	лёгкое, без снижения активности	снижение активности на 25-50%	снижение активности на >50%, утрата трудо-способности	не способны себя обслуживать
Гиперчувствительность	зуд без сыпи	локализованная крапивница	Распространенная крапивница или ангионевротический отёк (отёк Квинке)	Анафилактический шок
Сыпь	эритема или зуд	диффузная, пятнистопапулезная сыпь, сухое шелушение	Образование пузырьков, мокнущее шелушение, образование язв	шелушащийся дерматит, поражение слизистых, или подозрение на болезнь Стивенса-Джонсона, или полиморфная эритема
Кровоизлияние	Микроскопическое или скрытое	Незначительное, переливание крови не требуется	Значительная потеря крови, переливание 1-2 единиц крови	Очень большая потеря крови, переливание >2единиц
Общие явления	Временные, лёгкие, легко переносимые	умеренные, дискомфорт, нарушает нормальную жизнедеятельность	сильные, препятствуют нормальной жизнедеятельности	Потеря трудоспособности или угроза жизни

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ - ГРАДАЦИЯ ТОКСИЧНОСТИ

Двустороннее, непрерывное (сохраняющееся более 3 суток) ощущение покалывания, жгучих болей, стреляющих болей, слабости или онемения ног или рук.

- Степень 1: двусторонний, постоянный легкий дискомфорт, не требующий терапии
- Степень 2: двусторонний и постоянный умеренный дискомфорт в течение более 3 дней, требующий ненаркотических анальгетиков и не сопровождающийся выпадением глубоких сухожильных рефлексов, не ухудшающийся до более, чем 2 степени в течение 1 недели или легкий дискомфорт в течение более 3 суток, сопровождающийся выпадением имевшихся ранее глубоких сухожильных рефлексов
- Степень 3: двусторонний и постоянный сильный дискомфорт в течение более 3 дней, устойчивый к ненаркотическим анальгетикам или требующий назначения amitriptyline или clonazepam или двусторонний и непрерывный умеренный дискомфорт в течение более 3 суток, значительно нарастающий в течение 1 недели или двусторонний и непрерывный умеренный дискомфорт в течение более 3 суток, сопровождающийся выпадением имевшихся ранее глубоких сухожильных рефлексов
- Степень 4: Инвалидизирующий дискомфорт, не реагирующий на применение наркотических анальгетиков

Таблица 6. Наиболее существенные нежелательные явления при терапии антиретровирусными препаратами.

Нежелательное явление	Препараты	Мероприятия
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Подавление костного мозга, анемия	АЗТ, редко ЗТС	Выявить и отменить агент, вызывающий супрессию; попытаться использовать эритропоэтин
Периферическая нейропатия	d4T, ddl, ddC	Выявить причину и проводить лечение в соответствии с рекомендациями по лечению болевых синдромов

Панкреатит	d4T, ddl, ddC	Мониторировать уровень ГГТ и амилазы; может потребоваться поддерживающая терапия и диета
Сыпь	ABC	Отменить и никогда не назначать повторно
Гиперлактатемия, лактоацидоз	Все НИОТ, чаще при сочетании d4T/ddl	мониторинг уровня лактатов, поддерживающее лечение, отмена/изменение схемы лечения при прогрессировании симптоматики, сочетание d4T + ddl не рекомендуется назначать беременным
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Сыпь	NVP	в течение первых 14 дней принимать по 200 мг 1 раза в сутки, симптоматическое лечение
Гепатотоксичность	NVP (8-15%) EFV (5-8%)	Осторожно назначать больным хроническими гепатитами
Нарушения ЦНС	EFV	Принимать препарат перед сном. Наблюдение за пациентом, так как со временем выраженность симптоматики уменьшается
Тератогенное действие	EFV	Не назначать беременным или женщинам, планирующим беременность
Ингибиторы протеазы (ИП)		
Камни в почках	IDV	Важность адекватной гидратации (не менее 0,5 л жидкости при приеме одной дозы препарата)
Диарея	NFV, RTV	Симптоматическое лечение (лоперамид и карбонат кальция)
Сыпь	NFV, APV	Симптоматическое лечение
Гепатотоксичность	RTV	Осторожно назначать больным хроническими гепатитами
Нарушения липидного обмена, повышение уровня глюкозы	Все ИП, кроме ATZ	Диета, липидоснижающие препараты (правастатин), изменение схемы ВААРТ