

Краткий анализ обновленных протоколов по лечению ВИЧ-инфекции в РФ 2017 года

Введение

1 сентября 2017 года на сайте Минздрава РФ cr.rosminzdrav.ru были опубликованы очередные национальные [рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции](#). Это документ, который описывает алгоритмы действия врача в разных клинических ситуациях для диагностики, лечения, реабилитации, профилактики и диспансерного наблюдения людей с ВИЧ-инфекцией. Иными словами, рекомендации (или клинические руководства, или протоколы) помогают врачу принимать решения о том, как правильно ставить диагноз, как собирать анамнез, какие дополнительные тесты проводить, какие схемы лечения назначать для определенных групп пациентов, как осуществлять консультирование и так далее. Если совсем коротко, рекомендации – это документ, отвечающий на вопрос «как лечить», в отличие, например, от стандартов и порядков лечения, которые, скорее, отвечают на вопрос «что должно быть в наличии для того, чтобы лечить». Для оценки качества оказания медицинской помощи, согласно [Приказу Минздрава России от 10.05.2017 №203н](#) (прописывает критерии оценки качества медицинской помощи), используются и порядки, и стандарты, и клинические рекомендации. Кроме того, использование порядков и стандартов для оказания медицинской помощи закреплено в Федеральном Законе №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

То есть, теперь в распоряжении врачей, занимающихся ВИЧ-инфекцией в России, есть как минимум три документа, на основании которых можно определить (или, по крайней мере, попытаться), насколько качественно оказывается медицинская помощь пациентам с этим заболеванием. Ниже приведем ссылки с названиями:

1. Порядок, ноябрь 2012:
 - а. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 ноября 2012 г. N 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита

человека (ВИЧ-инфекции)». Документ можно скачать, например, в системе ГАРАНТ: <http://base.garant.ru/70290546/#ixzz4sYE5raJV>

2. Стандарты, ноябрь и декабрь 2012:

- a. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 758н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)». Документ можно скачать, например, на сайте arvt.ru
- b. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1511н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)». Его тоже можно скачать на сайте arvt.ru

3. Рекомендации, 2017:

- a. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2017. Опубликованы на специальном сайте Минздрава – Рубрикаторе клинических рекомендаций (протоколов лечения): <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=899#/text>

Порядок и стандарты (в особенности стандарты) – это, по большей части, набор таблиц с перечислением того, что в среднем должно быть предоставлено пациенту с ВИЧ-инфекцией (какие услуги, тесты, препараты и пр.). Они нужны, скорее, для администраторов, нежели для клиницистов. Рекомендации же – документ, который должен непосредственно помогать врачу в процессе лечения. Они в теории основываются на наилучших доступных на данный момент научных данных, которые были получены в соответствии с принципами доказательной медицины. Рекомендации утверждаются профессиональными медицинскими некоммерческими организациями (это указано в законе – ч.2 ст.76 ФЗ № 323). Наши последние рекомендации, например, были созданы Национальной ассоциацией специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции.

Почему эти рекомендации очередные? Дело в том, что аналогичные документы существовали в России и ранее, как минимум двух разных видов. Первый – это рекомендации, которые разрабатывал Федеральный научно-методический центр по борьбе со СПИДом (Федеральный Центр СПИД) под руководством В. В. Покровского. Последняя доступная в сети редакция – от 2016 года, она опубликована на сайте той же Ассоциации специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Эти рекомендации, однако, были созданы

другим профессиональным медицинским сообществом – Национальным научным обществом инфекционистов. В 2015 году общественные организации даже вносили комментарии в проект протоколов (об этом можно почитать [тут](#)). Также существовали рекомендации, созданные при участии Московского городского центра СПИД и центра СПИД Московской области, а также Национальной вирусологической ассоциации¹. Последняя редакция, которую удалось найти в Интернете, датируется 2014 годом. Из этих двух версий более широко были распространены протоколы Федерального центра СПИД. Новая версия протоколов от 2017 года (получается, уже третья по счету) была разработана в рамках национальной системы клинических рекомендаций Минздрава РФ, которая создавалась последние несколько лет. Для рекомендаций даже сделали специальный [сайт](#). Видимо, в том числе на основе этой системы клинических рекомендаций и будет теперь оцениваться качество медицинской помощи согласно Приказу № 203н.

Новые рекомендации состоят из четырех основных частей: диагностика, лечение, реабилитация и профилактика и диспансерное наблюдение. Про диагностику немного написано в [посте «Пациентского контроля»](#) в фейсбуке, в этой же статье мы подробно рассмотрим раздел, посвященный лечению ВИЧ-инфекции, и сделаем это в форме ответов на вопросы, которые часто задают пациентские организации, когда дело касается лечения ВИЧ-инфекции в России.

Когда начинать терапию?

Первый важный момент, касающийся сроков назначения терапии: согласно пункту 3.1.1, антиретровирусную терапию рекомендуется проводить всем пациентам с ВИЧ-инфекцией. Его можно трактовать как стремление следовать стратегии «тестировать и лечить» (или, по крайней мере, смотреть в ее сторону). В этой части российские рекомендации схожи с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (пункт 4.3.1 [Рекомендаций](#) от 2016 года).

Далее в руководстве отдельно выделяются пациенты с низким иммунным статусом – 200 клеток CD4. Для таких пациентов терапию рекомендуют начинать незамедлительно. Также терапия должна быть назначена в неотложном порядке беременным женщинам при выявлении ВИЧ-инфекции на стадии гестации 13 недель и более, а также на стадии менее 13 недель, если уровень CD4 менее 350 и вирусная нагрузка более 100 000 копий. Далее в тексте приведены несколько

¹ Опубликованы на сайте mosgorzdrav.ru, сайт Национальной вирусологической ассоциации на момент написания статьи был недоступен.

приоритетных групп пациентов, которым терапию следует назначить в оптимальном варианте не позднее 2 недель с момента постановки диагноза:

- Клинические стадии 2Б (острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний), 2В (острая ВИЧ-инфекция с вторичными заболеваниями), 4 (стадия вторичных заболеваний) и 5 (терминальная)
- При количестве клеток CD4 менее 350 клеток/мкл
- Вирусная нагрузка (количество копий вируса в крови) более 100 000
- Хронический вирусный гепатит В, требующий лечения
- Заболевания, требующие длительного применения терапии, угнетающей иммунитет
- Необходимость использования вспомогательных репродуктивных технологий (речь может идти, например, об ЭКО – экстракорпоральном оплодотворении)
- Пациенты с партнером без ВИЧ-инфекции в устойчивых серодискордантных парах (где один партнер – ВИЧ-положительный, а другой – ВИЧ-отрицательный)

Также к приоритетным группам рекомендуют относить пациентов в возрасте старше 50 лет.

Важный комментарий касательно откладывания терапии (чтобы избежать неправильного толкования, приводим его полностью): *«У пациентов, имеющих в динамике наблюдения неопределяемый уровень вирусной нагрузки (ВН) и высокие показатели CD4 (> 500 клеток/мкл) при отсутствии антиретровирусной терапии (АРТ), отмечается низкий риск прогрессирования ВИЧ-инфекции. Во избежание развития побочных действий АРВП и при отсутствии любых показаний для начала АРТ, за исключением наличия ВИЧ-инфекции, лечение может быть отложено до появления показаний. Необходимым условием для принятия решения является наличие регулярного диспансерного наблюдения пациента с возможностью исследования CD4 и вирусной нагрузки».*

Другими словами, если количество вируса в крови остается настолько низким, что оно не определяется, а состояние иммунной системы стабильно хорошее, и так продолжается на протяжении определенного времени, то терапию можно отложить до появления любых показаний. При этом обязательно регулярно наблюдаться.

Комбинированные препараты лучше, чем отдельные таблетки?

Следующий важный момент: рекомендация по использованию комбинированных препаратов (комбинаций фиксированных доз). При назначении АРТ первого ряда² рекомендуется использовать схемы в виде комбинированных препаратов с фиксированными дозами. Это сильная рекомендация со средним уровнем достоверности.

К сожалению, в реальной практике комбинированные препараты в России используются редко. Во-первых, у нас зарегистрировано очень мало препаратов, которые представляют собой полноценную схему в одной таблетке. Их, по сути, четыре. Из них в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, ЖНВЛП (наличие в котором необходимо для того, чтобы лекарства стали более доступны), включены два: тенофовир/эмтрицитабин/рилпивирин и абакавир/ламивудин/зидовудин. Второй практически не используется в клинической практике, а первый на данный момент стоит очень дорого. Во-вторых, из-за позиции Федеральной антимонопольной службы (ФАС) при закупке комбинированных препаратов заказчики должны соглашаться на предложения поставить отдельные препараты вместо комбинированных, если они будут стоить дешевле. В большинстве случаев так и происходит – вместо комбинированных препаратов поставляются отдельные препараты, и иногда вместо одной таблетки пациенты вынуждены пить четыре, а то и больше. Увы, комбинированные препараты в России зачастую стоят существенно дороже отдельных препаратов, и это третья причина, по которой их использование ограничено.

Радует то, что в рекомендациях, по крайней мере, комбинированные формы выделены как предпочтительная опция, что соответствует международным стандартам. Кстати, комбинированные формы также упомянуты в рекомендациях как один из способов повысить приверженность пациентов терапии (то, насколько правильно пациент принимает таблетки).

² Схемы, которые используются для пациентов, ранее не получавших терапию

Какие схемы и препараты вообще рекомендуются? Учтены ли рекомендации ВОЗ?

Согласно новым протоколам, рекомендуемая схема для начала терапии – **тенофовир + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз**. Это соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения от 2016 года.

Важно, что в российских рекомендациях, как и в протоколах ВОЗ, прописана возможность использования сниженной дозировки препарата *эфавиренз (400 мг)*. В России такая дозировка зарегистрирована (препарат под торговым наименованием «Регаст»), кроме того, зарегистрированы как минимум два торговых наименования с дозировкой 200 мг («Стокрин» и «Эфавиренз»)³. В рекомендациях ВОЗ говорится о том, что сниженная дозировка имеет меньше побочных эффектов и не уступает стандартной дозировке (600 мг) в эффективности.

В вопросе назначения эфавиренза беременным российские протоколы более консервативны, чем протоколы ВОЗ, и эфавиренз не рекомендуется использовать у женщин в первом триместре беременности (рекомендации же ВОЗ от 2016 года говорят о том, что эфавиренз при беременности применять можно).

Среди альтернативных препаратов для начала терапии, как и в протоколах ВОЗ, упоминается *долутегравир*. Этот препарат, напомним, недавно был рекомендован для включения в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), и, если его включат, он сможет применяться гораздо более широко, чем сейчас.

В качестве напоминания: стандартные схемы антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ-инфекции должны состоять как минимум из трех препаратов, с некоторыми исключениями (о них ниже). Из этих трех, как правило, два должны принадлежать классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (на профессиональном жаргоне это называется НИОТная основа), а третий – к классу нунуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторов протеазы (ИП), ингибиторов интегразы (ИИ), ингибиторов слияния (ИС), или ингибиторов ССR5. Эфавиренз, который рекомендуется в составе схемы для начала лечения, является препаратом класса ННИОТ. Долутегравир – препарат класса ИИ. Ниже мы перечислим основные препараты классов ИП и ИИ, которые рекомендуются для *продолжения* лечения (так называемые препараты второго ряда).

³ Grls.rosminzdrav.ru, на момент написания статьи 19.09.2017

1. Предпочтительные «третьи» препараты для продолжения лечения: долутегравир (DTG), атазанавир с ритонавиром (ATV^{**}/r^{**}), лопинавир с ритонавиром (LPV/r^{**}), дарунавир с ритонавиром (DRV/r^{**})
2. Альтернативные «третьи» препараты для продолжения лечения: ралтегравир (RAL), саквинавир с ритонавиром (SQV/r), фосампренавир с ритонавиром (FPV/r), тенофовир/эмтрицитабин/рилпивирин (TDF/FTC/RPV) – единственный комбинированный препарат, напрямую упомянутый в таблицах со схемами лечения, этравирин (ETR), а также в ряде случаев атазанавир с ритонавиром (ATV^{**}/r^{**}), лопинавир с ритонавиром (LPV/r^{**}), дарунавир с ритонавиром (DRV/r^{**})

Конечно, выбор препаратов для продолжения терапии зависит от того, какой препарат использовался вначале. Полный перечень рекомендаций по выбору препаратов «второго ряда» приведен в Таблице 7 на страницах 36-37.

Также в протоколах присутствует перечень сочетаний препаратов и схем, которые не рекомендуются к использованию. Среди них – схемы, состоящие из одного или двух АРВП, за исключением схем, одобренных для упрощенных режимов. Ниже мы приводим перечень упрощенных режимов, которые *допускается* использовать (раздел 3.1.9):

1. Атазанавир/ритонавир + ламивудин
2. Дарунавир/ритонавир + ламивудин
3. Лопинавир/ритонавир + ламивудин

Все эти препараты относятся к классу ингибиторов протеазы, все усилены ритонавиром и используются в комбинации с ламивудином.

Значит, можно упрощать схемы и использовать, например, два препарата вместо трех?

В рекомендациях приведен целый список причин, по которым можно прибегнуть к упрощенной схеме, даже если текущая схема работает хорошо (напомним, это раздел 3.1.9 на странице 39). Большинство из них клинические, однако есть и одна экономическая, а именно «возможность назначить более экономичную схему».

Здесь важно помнить о том, что, во-первых, перечень упрощенных схем ограничен схемами, приведенными выше, а, во-вторых, при назначении одной из упрощенных схем должны быть соблюдены следующие условия:

- *неопределяемый уровень ВН в течение не менее 6 месяцев;*

- *CD4⁺ - лимфоциты > 500 клеток/мкл;*
- *отсутствие клинических проявлений вторичных заболеваний в течение последних 6 месяцев;*
- *отсутствие резистентности к ИП, множественной резистентности;*
- *отсутствие хронического вирусного гепатита В;*
- *отсутствие беременности.*

Что по поводу устаревших токсичных препаратов?

Пациентские организации не раз активно выступали против использования препарата *ставудин* и даже требовали его исключения из ЖНВЛП. По поводу назначения ставудина в новых рекомендациях не говорится практически ничего, кроме того, что он может использоваться исключительно в дозировке 30 мг 2 раза в сутки. Также он встречается в одной из таблиц в числе альтернативных опций, когда рекомендуемые препараты по той или иной причине не подходят. Еще один важный момент – в рекомендациях отдельно сказано о том, что *диданозин* (еще один препарат с серьезными побочными эффектами) не рекомендуется использовать больше шести месяцев в связи с развитием серьезных побочных эффектов, связанных с митохондриальной токсичностью⁴.

Что по поводу людей, употребляющих наркотики?

Новые рекомендации содержат несколько абзацев касательно терапии у людей, употребляющих наркотики. В разделе о начале терапии назначение препаратов рекомендуется отложить, если пациент имеет тяжелую наркотическую зависимость. К сожалению, считается, что в данном случае невозможно будет сформировать необходимый уровень приверженности, и терапия откладывается до «выздоровления, достижения ремиссии и эффективной реабилитации», при этом специфические меры по повышению приверженности для этой группы пациентов не предлагаются. В плане оказания поддержки людям, употребляющим наркотики, рекомендуется некая «оптимизация системы медицинской и социальной реабилитации потребителей психоактивных веществ» без указания подробностей (*прим. авт.* – ее можно трактовать по-разному, вплоть до внедрения программ игл и шприцев и системы поддерживающей заместительной терапии, как это настойчиво рекомендует в своих протоколах ВОЗ и ведущие зарубежные научные ассоциации).

⁴ К сожалению, судя по всему, в текущей редакции в этой конкретной рекомендации допущена досадная опечатка – пропущено критичное для смысла слово «НЕ», из-за чего рекомендация имеет противоположный смысл. Активисты «Пациентского контроля» уже связались для уточнения с авторами протоколов.