

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ В.А. Ходжаев

16.03.2011 г.

Регистрационный № 237-1210

**МЕТОД СТАРТОВОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ КОИНФЕКЦИИ
ВИЧ/ВГС**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

д-р. мед. наук, проф. Цыркунов В.М.

канд. мед. наук, доц. Матиевская Н.В.

д-р. мед. наук, проф. Карпов И.А.

д-р. мед. наук, проф. Доценко М.Л.

канд. мед. наук, доц. Красавцев Е.Л.

Гродно 2011

Инструкция разработана с целью повышения эффективности лечения и качества жизни пациентов с коинфекцией: ВИЧ-инфекция/хронический гепатит С (ХГС). Метод может быть применен для лечения коинфекций ВИЧ-инфекция/ХГС в инфекционных стационарах областного и районного уровней, осуществляющих выбор стартовой терапии (решение консилиума) и ее мониторинг в процессе диспансерного наблюдения.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Для реализации метода необходимо следующее оборудование и расходные материалы:

- иммуноферментный анализатор для определения маркеров вирусных гепатитов;
- аппарат для проведения полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с качественным и количественным определением вирусов гепатитов В, С, ВИЧ, а также генотипированием вируса гепатита С;
- проточный цитофлюориметр для определения количества CD4 и CD8 лимфоцитов;
- биохимический анализатор количественного определения активности биохимических маркеров активности воспалительного процесса в печени;
- гематологический анализатор для определения общего анализа крови;
- наборы игл для пункционной биопсии печени для определения активности и стадии патологического процесса в печени и выполнения гистологического исследования;
- антиретровирусные препараты;
- препараты рекомбинантного альфа-2 интерферона (стандартные ИНФ или пегилированные ИНФ);
- рибавирин.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Коинфекция: ВИЧ-инфекция+ВГС-инфекция на стадии ХГС и цирроза печени, класс А и В.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СПОСОБА

Абсолютные противопоказания к противовирусной терапии ХГС:

- беременность (из-за токсичности ИНФ и рибавирина);
- грудное вскармливание;
- отсутствие возможности эффективной контрацепции во время интерферонотерапии (ИФТ) у лиц детородного возраста;
- наличие гиперчувствительности к ИНФ, рибавирину;
- активные аутоиммунные заболевания (тиреоидит, аутоиммунный гепатит);
- почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее чем 50 мл/мг

(в таком случае показана монотерапия ИНФ препаратами без рибавирина);

- декомпенсированный цирроз печени (класс С по классификации Чайлд–Пью);

- злоупотребление алкоголем (>50 г/сут. в пересчете на чистый спирт) и потребление инъекционных наркотиков (ПИН) — при стабильном воздержании и наличии показаний пациент может быть регламентирован для терапии.

Относительные противопоказания к противовирусной терапии ХГС:

- психические расстройства в настоящее время или в прошлом (необходимо обследование у психиатра для выявления риска суицида);

- при стабильном психическом статусе пациенту может быть назначена противовирусная терапия ВГС-инфекции при условии, если пациент наблюдается у психиатра;

- заболевания сердца (например, ишемическая болезнь или поражение клапанов сердца);

- ретинопатия;

- тромбоцитопения (менее 50×10^9 /л);

- нейтропения (менее 750×10^9 /л);

- анемия менее 100 г/л.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

Метод предназначен для выбора стартовой этиотропной терапии коинфекции ВИЧ/ХГС у взрослых и детей в режимах монотерапии (ИНФ без рибавирина) и комбинированной терапии (ИНФ+рибавирин), относящихся к следующим клиническим категориям:

1 категория: лечение ХГС и ВИЧ-инфекции не требуется;

2 категория: стартовая терапия ХГС с последующим присоединением АРТ в динамике наблюдения пациента;

3 категория: стартовая терапия ВИЧ-инфекции без последующего лечения ХГС;

4 категория: стартовая терапия ВИЧ-инфекции с последующим обязательным присоединением терапии ХГС.

1 категория: лечение ХГС и ВИЧ-инфекции не требуется

Клинико-лабораторные критерии:

- для ХГС: отсутствие клинических проявлений ХГС, изменений при УЗИ печени, отсутствие признаков цирроза печени;

- для ВИЧ-инфекции: 1 или 2 клиническая категория ВИЧ (классификация ВОЗ, 2006);

- отсутствие изменений в гемограмме, биохимических показателях (АлАТ и др.).

Иммунологические критерии:

- число лимфоцитов CD4 >350/мкл;

- имеются антитела к ВГС (anti-HCV).

Вирусологические критерии:

- отсутствие РНК ВГС (методом ПЦР);
- вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ < 100 000 кп/мл.

Морфологические критерии:

- отсутствие признаков ХГС или наличие ХГС низкой активности при отсутствии фиброза (примечание: пункционная биопсия печени (ПБП) проводится по показаниям, если другими методами невозможно определить критерии назначения).

Для 1 категории пациентов мониторинг клинико-лабораторных, иммунологических (CD4+), вирусологических (виремия) показателей проводят каждые 6 мес. на базе консультативно-диагностических кабинетов областных (городских) инфекционных стационаров.

2 категория: проводится стартовая терапия ХГС с последующим присоединением АРТ

1 схема: монотерапия ХГС препаратами стандартных интерферонов или пегилированных ИНФ альфа-2 (без рибавирина)

Клинико-лабораторные критерии:

- для ХГС: отсутствие или наличие клинических проявлений ХГС; отсутствие признаков цирроза печени;
- для ВИЧ-инфекции: 1 или 2 клиническая категория ВИЧ (классификация ВОЗ, 2006);
- повышение активности АлАТ выше нормы, сонографические признаки ХГС.

Иммунологические критерии: независимо от содержания CD4+лимфоцитов.

Вирусологические критерии:

- наличие РНК ВГС;
- 2 или 3 генотип вируса С;
- вирусная нагрузка ВИЧ не более 100 000 кп/мл.

Морфологические критерии:

- признаки гепатита любой активности;
- признаки фиброза печени различной выраженности.

Схема терапии стандартными ИНФ: лечение ХГС препаратами стандартных ИНФ в режиме монотерапии (без рибавирина) в течение 24 недель в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

или схема терапии ПЕГ-ИНФ: ПЕГ ИНФ в режиме монотерапии (без рибавирина) в течение 24 недель (альфа 2а — 180 мкг 1 раз в неделю, альфа 2b — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю).

Курс терапии: 24 недели.

2 схема: комбинированная терапия ХГС препаратами стандартных или пегилированных ИНФ альфа 2 с рибавирином

Клинико-лабораторные критерии:

- для ХГС: отсутствие или наличие клинических проявлений ХГС; отсутствие признаков декомпенсированного цирроза печени (класс С по Чайлд–Пью);

- для ВИЧ-инфекции: 1 или 2 клиническая категория ВИЧ (классификация ВОЗ, 2006);

- повышение активности АлАТ, сонографические признаки ХГС или компенсированного цирроза печени (класс А и В по Чайлд-Пью).

Иммунологические критерии:

- независимо от уровня CD4+лимфоцитов.

Вирусологические критерии:

- РНК ВГС — определяется;
- 1 генотип ВГС, при наличии компенсированного цирроза печени (класс А и В по Чайлд-Пью), независимо от генотипа, вирусная нагрузка ВИЧ не более 100000 кп/мкл.

Морфологические критерии:

- признаки гепатита любой активности;
- признаки фиброза печени различной выраженности;
- отсутствие признаков декомпенсированного цирроза печени.

Схема терапии стандартными ИНФ: ИНФ альфа 2 в дозе 3 млн ЕД, 3 раза в неделю + рибавирин 1000–1200 мг/сут в зависимости от веса пациента.

Курс терапии: от 24 до 48 недель (см. мониторинг).

или схема терапии ПЕГ-ИНФ: ПЕГ ИНФ альфа 2а (180 мкг 1 раз в неделю, альфа 2b–1,5 мкг/кг) 1 раз в неделю, в режиме комбинированной терапии с рибавирином (1000–1200 мг/сутки в зависимости от веса пациента).

Курс терапии: от 24 до 48 недель (см. мониторинг).

Присоединение АРТ.

Критерии присоединения АРТ:

- манифестация оппортунистических инфекций;
- завершение курса терапии ХГС интерферонами (через 24 или 48 недель);

Примечание: при появлении признаков прогрессирования ВИЧ в процессе ИФТ АРТ может начинаться до завершения курса ИФТ.

- уровень CD4+ <350 кл/мкл;

- ВН ВИЧ > 100 000 кп/мл.

Примечание: при уровне CD4+ >350 кл/мкл и ВН ВИЧ <100 000 кп/мл осуществляется мониторинг данных показателей с целью своевременного присоединения АРТ.

3 категория: проводится стартовая терапия ВИЧ-инфекции без последующего лечения ХГС

Клинико-лабораторные критерии:

- для ВИЧ-инфекции: манифестация оппортунистических инфекций и заболевания (3 или 4 клиническая категория ВИЧ-инфекции, клиническая классификация ВОЗ, 2006);

- для ХГС: отсутствие клинических проявлений ХГС, включая УЗИ печени, отсутствие признаков цирроза печени;

либо для ХГС: наличие клинических проявлений ВГС-инфекции, включая цирроз печени, но у пациента есть противопоказания к ИФТ (см. раздел противопоказания);

- нормальная или повышенная активность АлАТ.

Иммунологические критерии:

- число лимфоцитов CD4 <350/мкл;
- имеются антитела к ВГС (anti-HCV).

Вирусологические критерии:

• отсутствие РНК ВГС либо при наличии РНК ВГС имеются противопоказания к лечению ХГС (см. раздел о противопоказаниях);

- РНК ВИЧ >100 000 копий/мл.

Морфологические критерии:

- отсутствие признаков ХГС любой активности и стадии фиброза.

Схемы стартовой АРТ: АРТ проводится на основании существующих рекомендаций.

Примечание:

: из схем АРТ должен быть обязательно исключен диданозин, желательно не включать ставудин и зидовудин. При назначении абакавир возможен антагонизм с рибавирином, что приводит к снижению частоты раннего вирусологического ответа на ИФТ. Наиболее предпочтительны схемы ВААРТ, содержащие ламивудин или эмтрицитабин+тенофовир+лопиновир/ритоновир. При использовании ингибиторов протеазы у пациентов с циррозом печени необходима корректировка дозы. Эмтрицитабин равноценен ламивудину. Существуют препараты с фиксированной дозой — эмтрицитабин с тенофовиром, Препаратом выбора среди ННИОТ считается эфавиренз.

Пациентам с сохраненной функцией печени при условии внимательного наблюдения можно назначать невирапин при уровне лимфоцитов CD4 <250/мкл у женщин и CD4 <400/мкл — у мужчин.

При проявлениях токсичности и серьезных побочных эффектах рекомендуется заменить один АРВ-препарат первого ряда на другой этого же ряда, отличающийся по профилю токсичности.

4 категория: стартовая терапия ВИЧ-инфекции с последующим обязательным присоединением терапии ХГС стандартными или пегилированными ИНФ

При необходимости лечения обоих заболеваний *недопустимо одновременное* начало стартовой противовирусной терапии ВГС-инфекции и АРТ по причине токсичности препаратов (Барлет Д., 2010).

Клинико-лабораторные критерии:

• для ВИЧ-инфекции: манифестация оппортунистических инфекций и заболевания (3 или 4 клиническая категория ВИЧ-инфекции, клиническая классификация ВОЗ, 2006);

• для ХГС: наличие клинических проявлений ВГС-инфекции, включая цирроз печени, отсутствие противопоказаний к ИФТ (см. раздел противопоказания);

- нормальная или повышенная активность АлАТ.

Иммунологические критерии:

- число лимфоцитов CD4 <350/мкл;
- имеются антитела к ВГС (anti-HCV).

Вирусологические критерии:

- наличие РНК ВГС;
- РНК ВИЧ >100 000 кп/мл.

Морфологические критерии:

- отсутствие признаков ХГС любой активности и стадии фиброза.

Присоединение терапии ХГС.

Клинико-лабораторные критерии:

- удовлетворительное состояние пациента;
- хорошая переносимость и высокая приверженность к АРТ.

Иммунологические критерии:

прирост показателя CD4+ на 25-50 кл/мкл в течение первых 3-6 мес. АРТ;

Вирусологические критерии:

- наличие вирусологического ответа на АРТ: уровень ВН ВИЧ <500/мкл через 3-6 мес. терапии;

- наличие РНК ВГС;

Морфологические критерии:

- признаки прогрессирования ХГС любой активности и стадии фиброза;

- признаки компенсированного цирроза печени (класс А или В).

Схемы противовирусной терапии ХГС:

I схема: лечение ХГС препаратами стандартных ИФН в режиме монотерапии (без рибавирина) в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю.

Курс терапии — 24 недели.

или схема терапии ПЕГ-ИФН: ПЕГ ИФН в режиме монотерапии (без рибавирина) в течение 24 недель (альфа 2a — 180 мкг 1 раз в неделю, альфа 2b — 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю).

Курс терапии: 24 недели.

Критерий назначения монотерапии: РНК ВГС+, 2 или 3 генотип ВГС, отсутствие признаков цирроза печени.

II схема: лечение ХГС препаратами стандартных ИФН в режиме комбинированной терапии (ИФН+рибавирин) – ИФН в дозе 3 млн. ЕД 3 раза в неделю+рибавирин 1000–1200 мг/сут. в зависимости от веса пациента.

Курс 24–48 недель.

или схема терапии ПЕГ-ИФН: ПЕГ ИФН альфа 2a (180 мкг 1 раз в неделю, альфа 2b–1,5 мкг/кг) 1 раз в неделю, в режиме комбинированной терапии с рибавирином (1000–1200 мг/сут в зависимости от веса пациента).

Курс терапии: от 24 до 48 недель (см. мониторинг).

Критерий назначения комбинированной терапии: РНК ВГС+, 1 генотип ВГС, клинико-лабораторные признаки гепатита или наличие компенсированного цирроза печени (класс А и В по Чайлд-Пью) независимо от генотипа ВГС.

Примечание: к данной категории относятся пациенты, получающие различные по продолжительности схемы АРТ и в то же время имеющие показания для лечения ХГС. Присоединение ИФТ проводится по указанным выше критериям.

Изменение схемы АРТ при присоединении ИФТ.

При необходимости назначения рибавирина проводят замену диданозина, ставудина и абакавира другими препаратами (эмтрицитабин, тенофовир и т.п.). При отсутствии у пациента анемии и условии тщательного контроля Hb зидовудин может быть оставлен в схеме АРТ.

Мониторинг ИФТ терапии ХГС

В ходе лечения пациенты с коинфекцией ВГС/ВИЧ нуждаются в тщательном наблюдении. В зависимости от генотипа ВГС и наличия цирроза печени предполагаемое лечение ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов должно длиться от 24 до 48 недель. Однако оно может быть прекращено раньше, если через 12 недель после начала лечения концентрация РНК ВГС снизилась менее чем на 2 log. Если через 12 недель после начала лечения РНК ВГС не определяется (ранний вирусологический ответ), курс терапии продолжается до 24 недель. У пациентов, у которых достигнуто снижение РНК ВГС более чем на 2 log в течение 24 недель, лечение продолжают до 48 недель, после чего повторяют качественное определение РНК для оценки его эффективности. Максимальный курс терапии — 48 недель. Отрицательный результат определения РНК ВГС через 72 недели после начала лечения свидетельствует о достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Через 12–24 мес. после окончания лечения целесообразно провести дополнительное определение РНК ВГС.

Оценка морфологического ответа. Повторную биопсию печени производят лишь в тех случаях, когда не достигнут УВО, так как результат гистологического исследования может повлиять на тактику дальнейшего лечения ХГС.

Наблюдение за переносимостью лечения. Через 1, 2 и 4 недели лечения производят общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, определяют активность АЛАТ и уровень билирубина; затем эти исследования повторяют ежемесячно. Каждые 3 мес. определяют показатель лимфоцитов CD4+ и ВН ВИЧ. При необходимости эти параметры могут контролироваться чаще (по усмотрению врача). По усмотрению врача могут проводиться дополнительные лабораторные исследования, в т. ч. контроль показателей функции щитовидной железы (ТТГ и др. — 1 раз в 3 месяца).

Ведение пациентов, не отвечающих на лечение.

Любая схема лечения ВГС-инфекции может оказаться неэффективной. Под неэффективностью подразумевается целый спектр вариантов — от отсутствия снижения концентрации РНК ВГС в процессе лечения до рецидивов после достижения вирусологического ответа. Решение о проведении повторного курса лечения препаратами ИФН следует принимать с учетом типа ответа на лечение, переносимости первого курса, тяжести поражения печени, генотипа ВГС.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Проявления токсичности и побочных эффектов
стандартных и ПЕГ-ИФН.

Анемия. При исходном уровне гемоглобина крови менее 100 г/мл или снижении гемоглобина в течение терапии из схемы АРТ должен быть исключен зидовудин.

Нейтропения (число нейтрофилов $<1000/\text{мкл}$) может наблюдаться у половины пациентов, но тяжелые бактериальные инфекции развиваются редко.

Если число нейтрофилов $<750/\text{мкл}$, дозу ИФН снижают. При абсолютном числе нейтрофилов $<500/\text{мкл}$ лечение следует приостановить, пока этот показатель не возрастет до $>1000/\text{мкл}$. Затем лечение возобновляют, назначая половинную дозу ИФН, и постоянно следят за числом нейтрофилов.

Если число тромбоцитов $<50\ 000/\text{мкл}$, дозу ИФН снижают вдвое. Если число тромбоцитов $<25\ 000/\text{мкл}$, рекомендуется прекратить лечение.

Гриппоподобные симптомы. При гриппоподобных симптомах назначают парацетамол (можно, в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами), предпочтительно перед инъекцией ИФН. Если тяжелые побочные эффекты сохраняются, несмотря на симптоматическое лечение, необходимо снизить дозу ИФН. Обычно достаточно снижения до 75 или 50% от исходной дозы.

Тошнота. Для устранения тошноты назначают метоклопрамид (10 мг 3 раза/сут.).

Депрессия. Наблюдение пациентов с депрессивными состояниями в анамнезе или с возникновением их во время терапии осуществляется совместно с психиатром. При наличии показаний пациенту могут быть назначены антидепрессанты до начала терапии или во время ИФТ.

Дисфункция щитовидной железы. При гипотиреозе назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами. Для облегчения состояния при тиреотоксикозе используют β -адреноблокаторы.

Прерывание схем терапии (нарушение комплаенса). Обучение пациента, участие в программах взаимопомощи, социальная поддержка. Работа с лицами, злоупотребляющими алкоголем, токсическими веществами. Детоксикация, объяснение им необходимости противовирусной терапии, обеспечение социальной поддержки.