

Руководство по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ–1

10 января 2011 года

Составлено Экспертной комиссией Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) по разработке рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков (Рабочей группой Консультативного комитета Управления по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа)



Москва, 2011

РУКОВОДСТВО

по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1

10 января 2011 года

Составлены Экспертной комиссией Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) по разработке рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков (Рабочей группой Консультативного комитета Управления по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа)



Как правильно сослаться на английскую версию «Руководства по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1»:

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of anti-retroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Обновление от 10 января 2011 года; 1–166. Available at

<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

Accessed [укажите дату] [укажите номера страниц, номер таблицы и т. д., если применимо].

Обратите внимание, что основные положения, касающиеся оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным, быстро меняются. Экспертная комиссия регулярно пересматривает и обновляет свои рекомендации. Наиболее свежая информация размещается на сайте **AIDSinfo Национального института здравоохранения США (NIH)** (<http://aidsinfo.nih.gov>).

Руководство по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1. — М.: Р.Валент, 2011. — стр. 228
ISBN 978-5-93439-343-5

Данный документ переведен Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Он входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии»
www.eurasiahealth.org

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе.

Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.

Другие материалы по ВИЧ/СПИДу на русском языке можно найти в Библиотеке по СПИДу инфосети «Здоровье Евразии»
www.eurasiahealth.org/aids

С вопросами и предложениями по поводу русской версии данного документа просим обращаться к координатору проекта по адресу
books@aiha.ru
или по телефону
+7(499) 250-1328

Перевод выполнен Еленой Жуковой
Москва, 2011 г.

Печать произведена при спонсорской поддержке ООО «МСД Фармасьютикалс»

Что нового в этом документе?

Далее рассказывается об основных изменениях, внесенных в предыдущую версию этого документа (от 1 декабря 2009 года). Все важные изменения и дополнения в тексте пересмотренного документа в английской версии выделены желтым маркером.

Введение

Экспертная комиссия указывает на важность проведения клинических исследований для получения доказательных данных, которые необходимы для поиска ответов на вопросы, касающиеся оптимальной безопасности и эффективности схем антиретровирусной терапии (АРТ). Экспертная комиссия рекомендует оказывать всестороннее содействие набору пациентов в клинические исследования, протоколы которых отвечают стандартам надлежащей клинической практики и одобрены экспертными советами медицинских учреждений (IRB), а также поощрять подготовку таких исследований.

Количество лимфоцитов CD4

По данным, рассмотренным Экспертной комиссией, изменения количества лимфоцитов CD4 редко принимаются во внимание при принятии решений об изменении схемы АРТ у пациентов, получающих вирусологически эффективную схему АРТ, у которых количество лимфоцитов CD4 существенно превышает пороговую величину этого показателя, указывающую на риск развития оппортунистических инфекций. Таким пациентам, по мнению Экспертной комиссии, можно реже определять количество лимфоцитов CD4, например, каждые 6–12 месяцев (а не каждые 3–6 месяцев, как рекомендовалось ранее), при условии отсутствия каких-либо изменений клинического состояния, к которым в том числе относятся появление новых клинических симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией, или начало лечения интерфероном, кортикостероидами или противоопухолевыми препаратами (CIII).

Определение вирусной нагрузки

По данным, рассмотренным Экспертной комиссией, некоторые методы определения вирусной нагрузки часто дают положительные результаты с низкими количественными значениями (обычно <200 копий/мл). В связи с этим Экспертная комиссия рекомендует определять вирусологическую неудачу лечения как подтвержденный повторными измерениями уровень вирусной нагрузки >200 копий/мл, что при наблюдении за состоянием пациента позволяет исключить большинство случаев виремии, обусловленной эпизодическими «скачками» вирусной нагрузки или вариабельностью результатов определения вирусной нагрузки конкретным методом.

Определение резистентности вируса к антиретровирусным препаратам

Экспертная комиссия добавила более подробные рекомендации по применению генотипирования для выявления резистентности к ингибиторам переноса цепи интегразой (INSTI).

- выполнении генотипирования вируса по стандартной методике определяются мутации резистентности только в генах, кодирующих обратную транскриптазу (ОТ) и протеазу, поэтому при подозрении на наличие резистентности вируса к ингибиторам переноса цепи интегразой (ИИ) возникает необходимость в дополнительном генотипировании для выявления мутаций резистентности в гене, кодирующем интегразу (CIII).
- У пациентов с неудачей схемы АРТ, включающей ингибитор интегразы, необходимо рассмотреть возможность генотипирования вируса для выявления мутаций резистентности к ИИ для решения вопроса о возможности включения препарата данной группы в последующие схемы терапии (BIII).

С чего начинать АРТ: комбинированные схемы антиретровирусной терапии для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты

В раздел «С чего начинать АРТ» внесены следующие изменения:

- Схема, включающая маравирок (MVC) + зидовудин/ламивудин (ZDV/ЗТС) сейчас отнесена к категории «Приемлемая схема АРТ», поскольку MVC был одобрен FDA для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших АРТ, на основании результатов рандомизированного контролируемого исследования, в котором изучалось применение данной схемы АРТ (C1).
- Схемы «MVC + тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)» и «MVC + абакавир (ABC)/ЗТС» были добавлены в категорию «Предположительно приемлемые схемы АРТ, в отношении которых требуются более точные данные по эффективности и безопасности» (CIII).
- Схемы АРТ, включающие усиленный ритонавиром саквинавир (SQV/r), были перенесены из категории «Альтернативные схемы на основе ИП» в категорию «Приемлемые схемы АРТ, которые следует применять с осторожностью». Это было сделано с учетом изменений, внесенных компанией-производителем в аннотацию к препарату Инвираза® в связи с тем, что в недавно проведенном исследовании у здоровых добровольцев на фоне приема SQV/r наблюдались случаи значимого увеличения продолжительности интервалов PQ (PR) и QT.

Сочетанная инфекция ВИЧ и вирусом гепатита В

Этот раздел был обновлен; в него были включены более подробные рекомендации по лечению пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В, в том числе приведены рекомендации по лечению пациентов с инфекцией вирусом гепатита В, резистентным к ЗТС/FTC, а также по лечению пациентов с непереносимостью схем лечения, включающих тенофовир (TDF).

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных

На основании результатов недавно проведенных рандомизированных контролируемых исследований, которые показали улучшение выживаемости и клиническую пользу от раннего начала АРТ у ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов с активным туберкулезом, Экспертная комиссия подготовила следующие рекомендации по срокам начала АРТ у пациентов, которые уже получают противотуберкулезную терапию для лечения активного туберкулеза, но еще не начинали прием АРТ.

- Все ВИЧ-инфицированные с активным туберкулезом должны получать АРТ (AI).
- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ АРТ следует начинать не позже чем через 2–4 недели после начала противотуберкулезной терапии (AI).
- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 200–500 мкл⁻¹, по мнению Экспертной комиссии, рекомендуется начинать АРТ в первые 2–4 недели, при этом допустимо начинать АРТ в первые 8 недель после начала противотуберкулезной терапии, но не позднее этого срока (AIII).
- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹ большинство членов Экспертной комиссии также рекомендуют начинать АРТ не позже, чем через 8 недель от начала противотуберкулезной терапии (BIII).

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

Перечень наиболее частых и (или) тяжелых побочных эффектов антиретровирусных препаратов разных групп приведен в удобной для восприятия сводной таблице нового формата.

Дополнительные обновления

Кроме того, были отредактированы перечисленные ниже разделы и относящиеся к ним таблицы:

- Методы определения тропизма вируса к корецепторам

- Цели лечения
- Начало антиретровирусной терапии у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты
- Что нельзя применять
- Вирусологическая и иммунологическая неудачи терапии (ранее назывался «Лечение пациентов с неудачей антиретровирусной терапии»)
- Упрощение режима терапии
- Связь между степенью воздействия препарата и ответом на терапию и мониторинг сывороточных концентраций антиретровирусных препаратов
- Острая ВИЧ-инфекция
- ВИЧ-инфицированные потребители инъекционных наркотиков (добавлена новая таблица)
- ВИЧ-2-инфекция
- Лекарственные взаимодействия (и таблицы)
- Таблицы с описанием препаратов (приложения)

Содержание

Что нового в этом документе?	iii
Состав Экспертной комиссии	vii
Введение	1
Работа над составлением руководства	2
Таблица 1. Работа над составлением руководства	2
На чем основываются рекомендации	3
Таблица 2. Система ранжирования рекомендаций по силе и уровню доказательности	3
Первичный осмотр	5
Лабораторные обследования в рамках первичного осмотра и при наблюдении за состоянием пациента на фоне приема антиретровирусной терапии	6
Таблица 3. График лабораторных обследований до и после начала антиретровирусной терапии	6
Количество лимфоцитов CD4	9
Определение вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) в плазме крови	11
Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам	13
Таблица 4. Рекомендации по применению методов определения резистентности вируса к антиретровирусным препаратам	17
Скрининговое типирование на HLA-B*5701	22
Методы определения тропизма вируса к корецепторам	24
Цели лечения	27
Стратегия достижения целей лечения	28
Когда начинать антиретровирусную терапию пациентам, ранее не получавшим антиретровирусные препараты	30
Польза антиретровирусной терапии	30
Снижение смертности и (или) связанной со СПИДом заболеваемости	31
Возможные неблагоприятные последствия раннего начала АРТ	38
Профилактика передачи ВИЧ	38
Резюме	40
Рекомендации	40
Заключение	43
С чего начинать АРТ: комбинированные схемы антиретровирусной терапии для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты	48
Что следует принимать во внимание при выборе первой схемы АРТ для пациента, ранее не получавшего антиретровирусные препараты	48
Таблица 5a. Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты	50
Таблица 5b. Приемлемые схемы АРТ для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты	51
Сравнение схем на основе ННИОТ, ИП, ИИ и CCR5-блокатора	52
Схемы на основе ННИОТ (1 ННИОТ + 2 НИОТ)	52
Схемы на основе ИП (усиленный или не усиленный ритонавиром ИП + 2 НИОТ)	55
Схемы на основе ИИ (ИИ + 2 НИОТ)	59
Схемы на основе блокатора CCR5-рецепторов (CCR5-блокатор + 2 НИОТ)	59
Возможные комбинации двух НИОТ, применяющиеся в составе начальных схем АРТ	60
Схемы, содержащие только НИОТ	63
Таблица 6. Преимущества и недостатки антиретровирусных препаратов и их комбинаций, рекомендуемых для включения в начальные схемы АРТ	64
Таблица 7. Антиретровирусные препараты и их комбинации, которые не рекомендуются включать в начальные схемы АРТ	69

Что нельзя применять	75
Схемы АРТ, которые не рекомендуется применять.....	75
Антиретровирусные препараты и их комбинации, которые не рекомендуется применять.....	75
<i>Таблица 8. Схемы АРТ и комбинации антиретровирусных препаратов, которые не следует назначать ни при каких обстоятельствах.</i>	77
Тактика ведения пациента, ранее получавшего антиретровирусные препараты	80
Вирусологическая и иммунологическая неудачи лечения.....	80
Упрощение режима терапии.....	91
Зависимость между величиной воздействия препарата и лечебным эффектом и мониторинг сывороточных концентраций антиретровирусных препаратов.....	96
<i>Таблица 9a. Минимальные концентрации антиретровирусных препаратов для пациентов с инфекцией вирусом, чувствительным к антиретровирусным препаратам</i>	99
<i>Таблица 9b. Минимальные концентрации антиретровирусных препаратов для пациентов с неудачей антиретровирусного лечения</i>	99
Прекращение или прерывание антиретровирусной терапии.....	101
Рекомендации по антиретровирусной терапии у особых категорий пациентов	106
Острая ВИЧ-инфекция.....	106
<i>Таблица 10. Выявление, диагностика и лечение острой ВИЧ-инфекции</i>	109
ВИЧ-инфицированные подростки и молодежь.....	112
ВИЧ-инфицированные потребители инъекционных наркотиков (ПИН).....	117
<i>Таблица 11. Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и препаратами, применяющимися для лечения опиоидной зависимости</i>	120
ВИЧ-инфицированные женщины.....	123
ВИЧ-2-инфекция.....	130
Рекомендации по антиретровирусной терапии у пациентов с сопутствующими инфекциями	133
Сочетанная инфекция ВИЧ и вирусом гепатита В (ВГВ).....	133
Сочетанная инфекция ВИЧ и вирусом гепатита С (ВГС).....	137
ВИЧ-инфицированные, больные туберкулезом.....	141
Факторы, влияющие на безопасность и эффективность лечения	148
Соблюдение режима приема АРТ.....	148
<i>Таблица 12. Стратегии по улучшению степени соблюдения режима терапии</i>	151
Побочные эффекты антиретровирусных препаратов.....	153
<i>Таблица 13. Частые и (или) тяжелые побочные эффекты антиретровирусных препаратов разных групп</i>	154
Лекарственные взаимодействия.....	160
<i>Таблица 14. Препараты, которые не следует применять одновременно с ИП, ННИОТ и ССR5-блокаторами</i>	163
<i>Таблица 15a. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами</i>	165
<i>Таблица 15b. Лекарственные взаимодействия ННИОТ с другими препаратами</i>	178
<i>Таблица 15c. Лекарственные взаимодействия НИОТ с другими препаратами (в том числе с другими антиретровирусными препаратами)</i>	184
<i>Таблица 15d. Лекарственные взаимодействия ССR5-блокатора с другими препаратами</i>	186
<i>Таблица 15e. Лекарственные взаимодействия ингибитора интегразы с другими препаратами</i>	187
<i>Таблица 16a. Лекарственные взаимодействия между препаратами группы ИП</i>	188
<i>Таблица 16b. Лекарственные взаимодействия между ННИОТ, MVC, RAL и ИП</i>	189
Вторичная профилактика передачи ВИЧ	192
Консультирование по вопросам профилактики передачи ВИЧ.....	192
Роль антиретровирусной терапии в профилактике распространения ВИЧ.....	193
Выводы.....	194
Заключение	194

Перечень таблиц

Таблица 1. Работа над составлением руководства	2
Таблица 2. Система ранжирования рекомендаций по силе и уровню доказательности	3
Таблица 3. График лабораторных обследований до и после начала антиретровирусной терапии	...
Таблица 4. Рекомендации по применению методов определения резистентности вируса к антиретровирусным препаратам	17
Таблица 5а. Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты	50
Таблица 5b. Приемлемые схемы АРТ для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты	51
Таблица 6. Преимущества и недостатки антиретровирусных препаратов и их комбинаций, рекомендуемых для включения в начальные схемы АРТ	64
Таблица 7. Антиретровирусные препараты и их комбинации, которые не рекомендуются включать в начальные схемы АРТ	69
Таблица 8. Схемы АРТ и комбинации антиретровирусных препаратов, которые не следует назначать никогда	77
Таблица 9а. Минимальные концентрации антиретровирусных препаратов для пациентов с инфекцией вирусом, чувствительным к антиретровирусным препаратам	99
Таблица 9b. Минимальные концентрации антиретровирусных препаратов для пациентов с неудачей антиретровирусного лечения	99
Таблица 10. Выявление, диагностика и лечение острой ВИЧ-инфекции	109
Таблица 11. Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и препаратами, применяющимися для лечения опиоидной зависимости	120
Таблица 12. Стратегии по улучшению степени соблюдения режима терапии	151
Таблица 13. Частые и (или) тяжелые побочные эффекты антиретровирусных препаратов разных групп	154
Таблица 14. Препараты, которые не следует применять одновременно с ИП, ННИОТ и ССR5-блокаторами	163
Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами	165
Таблица 15b. Лекарственные взаимодействия ННИОТ с другими препаратами	178
Таблица 15с. Лекарственные взаимодействия НИОТ с другими препаратами (в том числе с другими антиретровирусными препаратами)	184
Таблица 15d. Лекарственные взаимодействия ССR5-блокатора с другими препаратами	186
Таблица 15е. Лекарственные взаимодействия ингибитора интегразы с другими препаратами	187
Таблица 16а. Лекарственные взаимодействия между препаратами группы ИП	188
Таблица 16b. Лекарственные взаимодействия между ННИОТ, MVC, RAL и ИП	189
Приложение А: Список сокращений	195
Приложение В: Таблицы с характеристиками антиретровирусных препаратов	
Таблица 1. Характеристики НИОТ	199
Таблица 2. Характеристики ННИОТ	204
Таблица 3. Характеристики ИП	206
Таблица 4. Характеристика ингибитора интегразы	211
Таблица 5. Характеристика ингибитора слияния	211
Таблица 6. Характеристика ССR5-блокатора	212
Таблица 7. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью	213
Сведения о конфликтах интересов членов Экспертной комиссии Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) размещены по адресу http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AA_FinancialDisclosures.pdf .	

Состав Экспертной комиссии Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) по разработке рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков

Это руководство составлено Экспертной комиссией Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) по разработке рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков (Рабочей группой Консультативного комитета Управления по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа).

Сопредседатели Экспертной комиссии:

Джон Бартлетт, Университет Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд
Х. Клиффорд Лейн, Национальные институты охраны здоровья, Бетесда, Мэриленд

Ответственный секретарь:

Элис Пау, Национальные институты охраны здоровья, Бетесда, Мэриленд

Эксперты по научным вопросам:

Джин Андерсон, Университет Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд
Джон Брукс, Центры по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, Джорджия
Эрик Даар, Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе, Университетский медицинский центр в Харборе, Лос-Анджелес, Калифорния
Стивен Дикс, Калифорнийский университет в Сан-Франциско, Сан-Франциско, Калифорния
Карлос дель Рио, Университет Эмори, Атланта, Джорджия
Роберт Додж, Университет Северной Каролины, Чапел-Хилл, Северная Каролина
Кортни Флетчер, Медицинский центр Университета Небраски, Омаха, Небраска
Джеральд Фридланд, Медицинская школа Йельского университета, Нью-Хейвен, Коннектикут
Джоэл Галлант, Университет Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд
Кристофер Гордон, Национальные институты охраны здоровья, Бетесда, Мэриленд
Рой Галик, Медицинский колледж им. Вейллы при Корнелльском университете, Нью-Йорк, Нью-Йорк
У. Кейт Генри, Медицинский центр Хеннепинского округа при Миннесотском университете, Миннеаполис, Миннесота
Мартин Хирш, Массачусетская больница общего профиля при Гарвардской медицинской школе, Бостон, Массачусетс
Майкл Хьюз, Гарвардская школа здравоохранения, Бостон, Массачусетс
Билл Капогианнис, Национальные институты охраны здоровья, Бетесда, Мэриленд
Дэниел Курицкес, Женская больница им. Брайама при Гарвардской медицинской школе, Бостон, Массачусетс
Джеймс Нитон, Миннесотский университет, Миннеаполис, Миннесота
Ричард Прайс, Калифорнийский университет в Сан-Франциско, Сан-Франциско, Калифорния
Майкл Сааг, Алабамский университет в Бирмингеме, Бирмингем, Алабама
Пол Сакс, Женская больница им. Брайама при Гарвардской медицинской школе, Бостон, Массачусетс
Марк Сулковски, Университет Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд
Зелалем Темесген, Клиника Мейо, Рочестер, Миннесота
Пол Волбердинг, Калифорнийский университет в Сан-Франциско и Медицинский центр для ветеранов, Сан-Франциско, Калифорния
Дэвид Вол, Университет Северной Каролины, Чапел-Хилл, Северная Каролина

Представители общественности:

Ли Чу, организация «Движение в поддержку лечения» (Treatment Action Group), Нью-Йорк, Нью-Йорк
Пол Далтон, Сан-Франциско, Калифорния
Хайди Несс, Висконсинский университет, Мэдисон, Висконсин

Джеффри Тейлор, Палм-Спрингс, Калифорния
Нельсон Вергел, «Программа восстановления здоровья» (Program for Wellness Restoration), Хьюстон, Техас

Представители Министерства здравоохранения и социальных служб:

Виктория Каргилл,	Национальные институты охраны здоровья
Лора Чивер,	Управление ресурсами и службами здравоохранения
Джонатан Каплан,	Центры по контролю и профилактике заболеваний
Генри Мазур,	Национальные институты охраны здоровья
Линн Мофенсон,	Национальные институты охраны здоровья
Джеффри Мюррей,	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств
Кимберли Страбл,	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

Наблюдатель без права голоса

Сарита Бойд, Национальные институты охраны здоровья, SAIC-Frederick, Inc., NCI-Frederick [Национальный научно-исследовательский онкологический институт во Фредерике], Фредерик, Мэриленд

Благодарности:

Экспертная комиссия также выражает благодарность *Нине Лин* (Массачусетская больница общего профиля при Гарвардской медицинской школе, Бостон, Массачусетс) за помощь в подготовке этого руководства.

Обновление от 10 января 2011 года

ВВЕДЕНИЕ

(обновлено 10 января 2011 года)

С момента появления в 1996 году комбинированных схем лечения с мощной антиретровирусной активностью лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), непрерывно совершенствуется. С тех пор в клинической практике появились антиретровирусные препараты с новыми механизмами действия, с более выраженным антиретровирусным эффектом, сохраняющие активность даже против полирезистентных штаммов вируса. Новые препараты отличаются более простыми и удобными режимами приема, а также лучшей переносимостью.

Экспертная комиссия Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) по разработке рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков (далее — Экспертная комиссия) является Рабочей группой Консультативного комитета Управления по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа (Office of AIDS Research Advisory Council, OARAC). Основная задача, поставленная перед Экспертной комиссией, состоит в разработке рекомендаций по антиретровирусному лечению ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков, которые предназначены для медицинских работников, работающих с ВИЧ-инфицированными. Эти рекомендации отражают современный опыт применения антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков в США. Экспертная комиссия отслеживает и анализирует новые результаты научных исследований и при необходимости обновляет свои рекомендации. Первоочередное внимание уделяется следующим вопросам: обследование пациента до начала антиретровирусной терапии; цели терапии; показания к началу АРТ; выбор начальной схемы АРТ для лечения пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты; отдельные антиретровирусные препараты и комбинации антиретровирусных препаратов, которые не рекомендуются применять; побочные эффекты и лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов; тактика ведения пациентов с неудачей терапии. Кроме того, рассматриваются вопросы проведения антиретровирусной терапии у особых категорий пациентов.

Это руководство отражает текущий уровень знаний о применении антиретровирусных препаратов. Однако наука быстро движется вперед, и с появлением новых антиретровирусных препаратов и новых клинических данных возможности лечения могут существенно измениться. Приведенные в этом руководстве сведения об отдельных антиретровирусных препаратах и показаниях к их применению могут не соответствовать информации, которая указана на упаковках и в листовках-вкладышах в упаковку этих препаратов. Кроме того, понятия «безопасность» и «эффективность» в этом руководстве могут не соответствовать юридическим определениям этих понятий, которыми пользуется FDA при лицензировании лекарственных препаратов. Экспертная комиссия часто обновляет свое руководство (текущая и более ранние версии руководства размещены на сайте *AIDSinfo* по адресу <http://www.aidsinfo.nih.gov>). Тем не менее, новые научные данные по антиретровирусной терапии поступают очень быстро, и не всегда удается обновлять руководство с той же скоростью. Кроме того, невозможно дать рекомендации, которые подходили бы всем пациентам без исключения. При принятии решений в отношении ведения конкретного пациента врачу следует опираться в первую очередь на свое клиническое мышление.

Экспертная комиссия указывает на важность проведения клинических исследований для получения доказательных данных, которые позволяют ответить на вопросы касательно оптимальной безопасности и эффективности схем антиретровирусной терапии (АРТ). Экспертная комиссия рекомендует оказывать всестороннее содействие набору пациентов в клинические исследования, протоколы которых отвечают стандартам надлежащей клинической практики и одобрены экспертными советами медицинских учреждений (IRB), а также поощрять подготовку таких исследований.

Работа над составлением руководства

В таблице 1 кратко рассказывается о составе Экспертной комиссии, а также о работе над составлением руководства.

Таблица 1. Работа над составлением руководства (обновлено 3 ноября 2008 года) Стр. 1 из 2.

Предмет обсуждения	Обсуждение
Цели руководства	Предоставить медицинским работникам, оказывающим помощь ВИЧ-инфицированным, рекомендации по оптимальному применению антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков в Соединенных Штатах Америки.
Состав Экспертной комиссии	В состав Экспертной комиссии входят более 30 членов с правом голоса, имеющих опыт работы в сфере лечения и научных исследований ВИЧ-инфекции. От правительства США в комиссию входят представители Министерства образования и социальных служб (DHHS) — по крайней мере по одному представителю от следующих органов здравоохранения, находящихся в подчинении DHHS: Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), Управления ресурсами и службами здравоохранения (HRSA) и Национальных институтов здравоохранения (NIH). Эти члены комиссии назначаются соответствующими органами здравоохранения. Ученые, не работающие в государственных учреждениях США, составляют приблизительно 2/3 от количества членов Экспертной комиссии. Кроме того, в Экспертную комиссию входят 4–5 представителей общественности, которые обладают необходимыми знаниями о лечении и помощи при ВИЧ-инфекции. За исключением представителей органов здравоохранения, подчиняющихся DHHS, члены комиссии избираются после открытого объявления о конкурсном наборе кандидатов. Каждый член комиссии избирается на 4-летний срок с возможностью переназначения на дополнительный срок. Текущий состав комиссии представлен на стр. vii этого документа.
Заявления о конфликтах интересов	Все члены Экспертной комиссии обязаны ежегодно в письменной форме заявлять о конфликте интересов, сообщая о любых отношениях с компаниями-производителями антиретровирусных препаратов или диагностических средств, применяющихся при оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным. Текущая информация о конфликтах интересов членов Экспертной комиссии размещена по адресу http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AA_Roster.pdf .
Кому предназначено руководство	Медицинские работники, оказывающие помощь ВИЧ-инфицированным
Разработчик руководства	Экспертная комиссия Министерства здравоохранения и социальных служб США (DHHS) по разработке рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков (Рабочая группа Консультативного комитета Управления по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа)
Источник финансирования	Управление по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа, Национальные институты здравоохранения (NIH)
Сбор научных данных	Рекомендации, приведенные в этом руководстве, основываются главным образом на результатах исследований, опубликованных в рецензируемых журналах. В некоторых случаях, особенно если новая информация касается безопасности пациентов, рекомендации могут пересматриваться с учетом неопубликованных данных, представленных на крупных конференциях, а также с учетом опубликованных предупреждений FDA и (или) фармацевтических компаний в отношении безопасности конкретных препаратов.
Ранжирование рекомендаций	См. таблицу 2.
Метод объединения данных	Каждый раздел этого руководства закреплен за отдельной рабочей группой из числа членов Экспертной комиссии, в которую входят специалисты с опытом работы в данной области. Члены рабочей группы анализируют текущие научные данные и составляют рекомендации, которые затем представляются на обсуждение всем членам Экспертной группы. Все предложения по внесению и изменению рекомендаций обсуждаются на ежемесячных телеконференциях и утверждаются путем голосования, после чего обновленные рекомендации приобретают статус официальных.

Таблица 1. Работа над составлением руководства. Стр. 2 из 2.

Другие рекомендации и руководства	В данном руководстве содержатся рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков. Кроме того, выпускаются отдельные рекомендации и руководства по проведению антиретровирусной терапии у особых категорий ВИЧ-инфицированных пациентов, например, беременных и детей. Эти рекомендации и руководства также размещены на сайте <i>AIDSinfo</i> по адресу http://www.aidsinfo.nih.gov . В этом руководстве особенности проведения АРТ у женщин детородного возраста и беременных обсуждаются очень коротко. Для получения более подробной и свежей информации о проведении АРТ у этих категорий женщин и других особых категорий пациентов Экспертная комиссия рекомендует обращаться к руководствам, составленным соответствующими экспертными группами, поскольку полностью доверяет их мнению и опыту.
Обновление рекомендаций	Экспертная группа ежемесячно проводит телеконференции, на которых рассматривается необходимость внесения изменений в руководство в связи с появлением новых данных. Обновления могут быть связаны с появлением новых одобренных к применению препаратов, а также с появлением новых лекарственных форм, расширением показаний к применению и одобрением новых режимов приема уже применяющихся препаратов. Кроме того, необходимость в обновлении руководства может быть обусловлена появлением новой важной информации о безопасности и эффективности или другой информации, указывающей на необходимость изменения клинических подходов к ведению ВИЧ-инфицированных пациентов. В случаях появления новых данных, касающихся безопасности пациентов, на сайте <i>AIDSinfo</i> размещается предупреждающее сообщение с соответствующими рекомендациями Экспертной комиссии до внесения изменений в текст руководства. Последняя редакция руководства размещена на сайте <i>AIDSinfo</i> (http://www.aidsinfo.nih.gov).
Комментарии общественности	Все предложения по изменению рекомендаций размещаются на сайте <i>AIDSinfo</i> для публичного обсуждения. Для сбора откликов отводится 2 недели, после чего члены комиссии знакомятся с поступившими мнениями и решают, какие изменения будут внесены в окончательную редакцию руководства. Кроме того, свои замечания по поводу руководства можно направить в Экспертную комиссию в любое время по адресу электронной почты: contactus@idsinfo.nih.gov .

На чем основываются рекомендации

Рекомендации в этом руководстве основываются на научных данных и экспертном мнении. Каждая рекомендация обозначается сочетанием латинской буквы **A**, **B** или **C**, которая указывает на силу (настоятельность) рекомендации, и римской цифрой **I**, **II** или **III**, которая обозначает качество научных данных, составляющих основу этой рекомендации (см. таблицу 2.)

Таблица 2. Система ранжирования рекомендаций по силе и уровню доказательности (обновлено 3 ноября 2008 года)

Сила (настоятельность) рекомендации	Качество научных данных, составляющих основу этой рекомендации (уровень доказательности)
A: Высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению) B: Умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев) C: Необязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)	I: По меньшей мере одно рандомизированное контролируемое исследование с заданными клиническими и(или) валидированными лабораторными конечными точками II: По меньшей мере одно высококачественное нерандомизированное исследование или обсервационное когортное исследование, в котором были получены отдаленные клинические результаты III: Экспертное мнение

Важность приобретения клинического опыта ведения ВИЧ-инфицированных пациентов

По данным нескольких исследований, лучших результатов в ведении амбулаторных пациентов с ВИЧ-инфекцией добиваются врачи, у которых есть опыт работы с ВИЧ-инфицированными [1–6], что свидетельствует о том, что оказывать помощь при ВИЧ-инфекции и проводить антиретровирусную терапию достаточно сложно. Поэтому неотъемлемыми компонентами повышения качества оказания помощи ВИЧ-инфицированным являются обучение медицинского персонала и приобретение опыта работы с такими пациентами, а также непрерывное медицинское образование (СМЕ). Медицинские работники звена первичной помощи, не имеющие опыта работы с ВИЧ-инфицированными, например, работающие в сельской местности или в областях с недостаточно развитой инфраструктурой медицинской помощи, должны выяснить, к какому специалисту по ВИЧ-инфекции, работающему в данном регионе, они могут в случае необходимости обращаться за консультацией.

Литература

1. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, et al. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. *N Engl J Med.* 1996; 334(11): 701–706.
2. Kitahata MM, Van Rompaey SE, Shields AW. Physician experience in the care of HIV-infected persons is associated with earlier adoption of new antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 24(2): 106–114.
3. Landon BE, Wilson IB, McInnes K, et al. Physician specialization and the quality of care for human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 2005; 165(10): 1133–1139.
4. Laine C, Markson LE, McKee LJ, et al. The relationship of clinic experience with advanced HIV and survival of women with AIDS. *AIDS.* 1998; 12(4): 417–424.
5. Kitahata MM, Van Rompaey SE, Dillingham PW, et al. Primary care delivery is associated with greater physician experience and improved survival among persons with AIDS. *J Gen Intern Med.* 2003; 18(2): 95–103.
6. Delgado J, Heath KV, Yip B, et al. Highly active antiretroviral therapy: physician experience and enhanced adherence to prescription refill. *Antivir Ther.* 2003; 8(5): 471–478.

ПЕРВИЧНЫЙ ОСМОТР

(обновлено 10 января 2011 года)

Каждый ВИЧ-инфицированный пациент, начинающий получать помощь по поводу ВИЧ-инфекции, должен пройти первичный осмотр, включающий сбор полного медицинского анамнеза, физикальный осмотр и лабораторно-инструментальное обследование, а также получить консультацию по поводу влияния ВИЧ-инфекции на его дальнейшую жизнь. Цели первичного осмотра – подтвердить диагноз ВИЧ-инфекции, получить исходные данные анамнеза и лабораторные показатели, проинформировать пациента о ВИЧ-инфекции и путях передачи ВИЧ и приступить к оказанию помощи в соответствии с текущими клиническими стандартами, тизложенными в «Руководстве по оказанию первичной помощи ВИЧ-инфицированным» [1] и «Руководстве по профилактике и лечению ВИЧ-ассоциированных оппортунистических инфекций» [2]. На основании информации, полученной при первичном осмотре, определяются цели и тактика дальнейшего ведения пациента.

Во время первых визитов к врачу ВИЧ-инфицированному пациенту необходимо провести следующие лабораторные обследования, позволяющие определить стадию ВИЧ-инфекции и помогающие выбрать схему антиретровирусной терапии:

- определение антител к ВИЧ (если у пациента нет на руках медицинских документов с результатами ранее проведенного серологического тестирования на ВИЧ или если уровень РНК ВИЧ ниже порога определения) **(AI)**;
- количество лимфоцитов CD4 **(AI)**;
- уровень РНК ВИЧ в плазме крови (вирусная нагрузка) **(AI)**;
- полный клинический анализ крови, биохимический анализ крови, уровни активности печеночных трансаминаз, уровень азота мочевины крови (АМК) и креатинина, общий анализ мочи, серологическое обследование на вирусы гепатитов А, В, С **(AIII)**;
- уровень глюкозы крови натощак и уровни липидов в сыворотке крови (липидограмма) **(AIII)**;
- генотипирование вируса для определения исходных резистентных свойств независимо от того, когда планируется назначение АРТ **(AIII)**. У пациентов с низкой вирусной нагрузкой (<500–1000 копий/мл) не всегда удается амплифицировать вирус для проведения генотипирования **(BII)**.

Кроме того, следует провести дополнительные обследования, в том числе скрининговые анализы на инфекции, передающиеся половым путем, а также анализы для определения риска развития оппортунистических инфекций (ОИ) и определения показаний к химиопрофилактике ОИ, согласно рекомендациям, приведенным в «Руководстве по оказанию первичной помощи ВИЧ-инфицированным» [1] и в «Руководстве по профилактике и лечению ВИЧ-ассоциированных оппортунистических инфекций» [2].

ВИЧ-инфицированные пациенты часто сталкиваются с множеством социальных, психологических и медицинских проблем, для решения которых лучше всего подходит многопрофильный подход к оказанию медицинской помощи, ориентированный на потребности пациента. При первичном обследовании также важно выявить факторы, которые могут неблагоприятно отразиться на соблюдении режима лечения и факторы, повышающие риск передачи ВИЧ другим людям. В частности, необходимо оценить склонность пациента к рискованному поведению, а также получить сведения об употреблении психоактивных веществ, наличии социальной поддержки, психических расстройствах, сопутствующих заболеваниях, материальном положении (например, об отсутствии постоянного места жительства). Важно спросить о наличии медицинской страховки и оценить, достаточен ли объем медицинских услуг, который она покрывает. После выявления каких-либо проблем необходимо принять соответствующие меры по их устранению.

Просветительская работа с пациентом в виде коротких информативных сообщений о видах рискованного поведения, сопровождающегося риском передачи ВИЧ, и об эффективных способах профилактики передачи ВИЧ должна проводиться при каждом посещении клиники (см. раздел «**Вторичная профилактика передачи ВИЧ**»).

Литература

1. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(5): 651–681.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58(RR-4): 1–207.

Лабораторные обследования в рамках первичного осмотра и при наблюдении за состоянием пациента на фоне приема антиретровирусной терапии

(обновлено 10 января 2011 года)

Лабораторные обследования очень важны на всех этапах ведения ВИЧ-инфицированного пациента: при первичном обследовании ВИЧ-инфицированных, только начинающих получать помощь по поводу ВИЧ-инфекции (т. е. при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции), при наблюдении за состоянием ВИЧ-инфицированного пациента, еще не получающего антиретровирусную терапию (АРТ), а также при наблюдении за состоянием пациентов, получающих АРТ. Лабораторные обследования позволяют оценивать вирусологическую и иммунологическую эффективность АРТ и выявлять отклонения лабораторных показателей, которые могут быть связаны с токсическими эффектами антиретровирусных (АРВ) препаратов, для чего они проводятся непосредственно перед началом АРТ или изменением схемы АРТ, а затем через определенные промежутки времени на фоне терапии. В таблице 3 отражены рекомендации Экспертной комиссии по частоте проведения разных лабораторных обследований. Как указано в таблице, при наличии клинических показаний некоторые анализы следует повторять чаще.

Для оценки функции иммунной системы и уровня вирусемии ВИЧ всем пациентам определяются два основных показателя: количество лимфоцитов CD4 и уровень РНК ВИЧ в плазме крови (вирусная нагрузка). Исследование вируса на резистентность для выбора схемы АРТ показано всем пациентам, независимо от того, получал ли пациент ранее антиретровирусные препараты; тропизм вируса следует определять непосредственно перед началом планируемого лечения CCR5-блокатором, а типирование на HLA-B*5701 необходимо перед началом планируемого лечения абакавиром (ABC). Целесообразность проведения конкретных лабораторных анализов и польза от их проведения обсуждаются дальше.

Литература

1. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(11): 1559–1585.

Таблица 3. График лабораторных обследований до и после начала антиретровирусной терапии
(обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 3.

	Первичное обследование при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции	Наблюдение за состоянием пациента, не получающего АРТ	Начало АРТ или замена схемы АРТ ¹	Через 2–8 недели после начала или замены АРТ	Каждые 3–6 месяцев	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев	Неудача терапии	По клиническим показаниям
Кол-во лимфоцитов CD4	√	Каждые 3–6 месяцев	√		√	При условии клинически стабильного состояния и полного подавления вирусной нагрузки количество CD4 можно измерять каждые 6–12 месяцев (см. в тексте)		√	
Вирусная нагрузка	√	Каждые 3–6 месяцев	√	√ ²	√ ³			√	√
Определение резистентных свойств вируса	√		√ ⁴					√	√
Типирование на HLA-B*5701			√ Если планируется лечение ABC						

Таблица 3. График лабораторных обследований до и после начала антиретровирусной терапии
(обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 3.

	Первичное обследование при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции	Наблюдение за состоянием пациента, не получающего АРТ	Начало АРТ или замена схемы АРТ ¹	Через 2–8 недели после начала или замены АРТ	Каждые 3–6 месяцев	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев	Неудача терапии	По клиническим показаниям
Определение тропизма			√ Если планируется лечение CCR5-блокатором					√ Если планируется лечение CCR5-блокатором или после неудачи терапии, если схема терапии включала CCR5-блокатор	√
Серологическое обследование на гепатит В ⁵	√		√ Можно повторить, если при первичном обследовании не было выявлено ни HBsAg, ни антител кHBsAg						√
Биохимический анализ крови ⁶	√	Каждые 6–12 месяцев	√	√	√				√
АЛТ, АСТ, общий билирубин	√	Каждые 6–12 месяцев	√	√	√				√
Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой	√	Каждые 3–6 месяцев	√	√ Если получает ZDV	√				√
Липидограмма натощак	√	Если нет отклонений от нормы, то ежегодно	√	√ Возможно, через 4–8 недель после начала приема новой схемы АРТ		√ Если при предыдущем обследовании было выявлено отклонение от нормы	√ Если при предыдущем обследовании показатели были в пределах нормы		√
Липидограмма натощак	√	Если нет отклонений от нормы, то ежегодно	√	√ Возможно, через 4–8 недель после начала приема новой схемы АРТ		√ Если при предыдущем обследовании было выявлено отклонение от нормы	√ Если при предыдущем обследовании показатели были в пределах нормы		√

Таблица 3. График лабораторных обследований до и после начала антиретровирусной терапии
(обновлено 10 января 2011 года) Стр. 3 из 3.

	Первичное обследование при постановке на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции	Наблюдение за состоянием пациента, не получающего АРТ	Начало АРТ или замена схемы АРТ ¹	Через 2–8 недель после начала или замены АРТ	Каждые 3–6 месяцев	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев	Неудача терапии	По клиническим показаниям
Уровень глюкозы натощак	√	Если нет отклонений от нормы, то ежегодно	√		√ Если при предыдущем обследовании было выявлено отклонение от нормы	√ Если при предыдущем обследовании показатель был в пределах нормы			√
Общий анализ мочи ⁷	√		√			√ Если получает TDF ⁸	√		√
Тест на беременность			√ Перед началом приема EFV						√

Примечания к табл. 3

- 1 Причинами изменения схемы АРТ могут быть неудача терапии, побочные эффекты или упрощение режима лечения.
- 2 Если РНК ВИЧ продолжает определяться через 2–8 недель от начала терапии, повторять анализ через каждые 4–8 недель до снижения вирусной нагрузки до уровня < 200 копий/мл, затем каждые 3–6 месяцев.
- 3 По мнению некоторых специалистов, пациентам, строго соблюдающим режим приема АРТ, у которых уже более 2–3 лет отмечается полное подавление вирусной нагрузки, стабильное клиническое состояние и иммунный статус, допустимо увеличить интервал между исследованиями уровня РНК ВИЧ до 6 месяцев.
- 4 Пациентам, ранее не получавшим антиретровирусную терапию, которым исследование резистентности вируса проводилось при первичном обследовании сразу после постановки на диспансерный учет, повторять его не обязательно; пациентам, у которых вирусная нагрузка подавлена, а схема терапии меняется из-за неприемлемых токсических эффектов антиретровирусных препаратов или для повышения удобства приема препаратов, определить резистентность вируса из-за низкой вирусной нагрузки технически невозможно, и поэтому назначать его нецелесообразно.
- 5 Если у пациента при первичном обследовании или при обследовании перед началом АРТ выявлен HBsAg, то в состав схемы АРТ необходимо включать комбинацию TDF + (FTC или 3TC) для лечения обеих инфекций (ВИЧ и ВГВ). Если при первичном обследовании не было выявлено ни HBsAg, ни антител кHBsAg, то пациенту показан курс вакцинации против гепатита В.
- 6 Уровни Na⁺, K⁺, HCO₃⁻, Cl⁻, АМК, креатинина, глюкозы (желательно натощак); некоторые специалисты рекомендуют отслеживать уровень фосфатов на фоне приема TDF; оценка функции почек должна включать расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта или расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD.
- 7 Рекомендации по лечению пациентов с заболеваниями почек см. в «Руководство по лечению хронических заболеваний почек у ВИЧ-инфицированных пациентов: рекомендации Ассоциации по лечению ВИЧ-инфекции при Американском обществе инфекционистов» (“Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease in HIV-infected Patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America”) [1].
- 8 Пациентам с повышенным риском развития почечной недостаточности, а также пациентам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и т. д. анализы мочи могут проводиться чаще, в соответствии с клиническими показаниями.

Сокращения: 3TC = ламивудин, ABC = абакавир, EFV = эфавиренз, FTC = эмтрицитабин, HBsAg = поверхностный антиген вируса гепатита В, MDRD = формула для расчета скорости клубочковой фильтрации, разработанная в исследовании «Модификация диеты при патологии почек», TDF = тенофовир, ZDV = зидовудин, АЛТ = аланинаминотрансфераза, АРТ = антиретровирусная терапия, АСТ = аспартатаминотрансфераза, ВГВ = вирус гепатита В.

Количество лимфоцитов CD4

(обновлено 10 января 2011 года)

Количество лимфоцитов CD4 служит основным лабораторным показателем состояния иммунной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При определении показаний к антиретровирусной терапии и к проведению химиопрофилактики оппортунистических инфекций количество лимфоцитов CD4 принимают во внимание в первую очередь. Кроме того, по результатам клинических и когортных исследований, у получающих АРТ пациентов показатель количества лимфоцитов CD4 обладает наибольшей предсказательной ценностью в отношении прогрессирования ВИЧ-инфекции и продолжительности жизни [1–2]. Разница между результатами двух измерений количества лимфоцитов CD4 считается достоверной (т. е. составляет не менее двух стандартных отклонений), если абсолютное число лимфоцитов CD4 меняется не менее чем на 30%¹, а процентное содержание лимфоцитов CD4 увеличивается или уменьшается не менее чем на 3 единицы процентов².

• Клиническая польза от определения количества лимфоцитов CD4 при первичном обследовании.

Количество лимфоцитов CD4 — один из наиболее важных факторов, учитываемых при принятии решений о начале АРТ или о назначении химиопрофилактики оппортунистических инфекций. Количество лимфоцитов CD4 следует определять у всех пациентов, начинающих получать помощь по поводу ВИЧ-инфекции (AI). Рекомендации по началу АРТ в зависимости от количества лимфоцитов CD4 приведены в разделе «Начало антиретровирусной терапии у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты» этого руководства.

• Клиническая польза от определения количества лимфоцитов CD4 для оценки ответа на антиретровирусную терапию.

У большинства пациентов, получающих эффективную антиретровирусную терапию, количество лимфоцитов CD4, как правило, увеличивается за первый год лечения на 100–150 мкл⁻¹, при этом в течение первых 3 месяцев от начала терапии количество лимфоцитов растет быстрее. Впоследствии при сохранении вирусологического ответа на терапию количество лимфоцитов увеличивается в среднем на 50–100 мкл⁻¹ в год до достижения стабильного уровня [3]. У пациентов, которые начали получать АРТ на фоне низкого количества лимфоцитов CD4, а также у пациентов пожилого возраста прирост количества лимфоцитов может быть менее выражен несмотря на полное подавление вирусной нагрузки.

• Частота определения количества лимфоцитов CD4.

Как правило, количество лимфоцитов CD4 следует определять каждые 3–4 месяца для (1) выявления показаний к началу антиретровирусной терапии, (2) оценки иммунологического ответа на АРТ и (3) выявления показаний к началу или к отмене медикаментозной профилактики оппортунистических инфекций (AI).

Иммунологический ответ на антиретровирусную терапию (изменение количества лимфоцитов CD4) бывает очень разным, однако недостаточный прирост количества лимфоцитов CD4 крайне редко служит основанием для замены вирусологически эффективной схемы АРТ. У пациентов, у которых вирусная нагрузка в течение длительного времени находится ниже порога определения и произошло восстановление иммунной системы, показатель количества лимфоцитов CD4 малоинформативен, а частые измерения, показывающие клинически незначимые колебания количества лимфоцитов CD4, дают пациентам ненужный повод для беспокойства. Поэтому пациентам, получающим вирусологически эффективную АРТ, у которых количество лимфоцитов CD4 увеличилось до уровня, существенно превышающего пороговую величину этого показателя, указывающую на риск развития оппортунистических инфекций, количество лимфоцитов CD4 можно определять реже, чем вирусную нагрузку. Таким пациентам количество лимфоцитов CD4 можно определять каждые 6–12 месяцев при условии отсутствия каких-либо изменений клинического состояния, к которым в том числе относятся появление новых клинических симптомов, свя-

¹ Например, возрастает с 90 мкл⁻¹ до 120 мкл⁻¹ (примечание переводчика)

² Например, возрастает с 15% до 18% (примечание переводчика)

занных с ВИЧ-инфекцией, или начало лечения интерфероном, кортикостероидами или противоопухолевыми препаратами (СIII).

• **Факторы, влияющие на абсолютное количество лимфоцитов CD4.**

Абсолютное количество лимфоцитов CD4 — это расчетный показатель, для вычисления которого необходимо определить три параметра: общее количество лейкоцитов, процентное содержание лимфоцитов и процентное содержание лимфоцитов CD4. Показатель абсолютного количества лимфоцитов CD4 отличается большой вариабельностью, кроме того, на его величину могут влиять факторы, изменяющие количество лейкоцитов и процентное содержание лимфоцитов, например, применение препаратов, угнетающих процессы кроветворения в костном мозге, или острые инфекции. Обманчиво высокий абсолютный показатель количества лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных может наблюдаться после спленэктомии [4–5] или при заражении Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV-1) [6]. С другой стороны, при лечении альфа-интерфероном может наблюдаться снижение абсолютного количества лимфоцитов CD4 при отсутствии изменения процентного содержания лимфоцитов CD4 [7]. Во всех этих случаях процентное содержание лимфоцитов CD4 не меняется, поэтому, возможно, этот показатель точнее отражает состояние иммунной системы пациента.

Литература

1. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997; 126(12): 946–954.
2. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet.* 2002; 360(9327): 119–129.
3. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2003; 163(18): 2187–2195.
4. Zurlo JJ, Wood L, Gaglione MM, et al. Effect of splenectomy on T-lymphocyte subsets in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(4): 768–771.
5. Bernard NF, Chernoff DN, Tsoukas CM. Effect of splenectomy on T-cell subsets and plasma HIV viral titers in HIV-infected patients. *J Hum Virol.* 1998; 1(5): 338–345.
6. Casseb J, Posada-Vergara MP, Montanheiro P, et al. T CD4+ cells count among patients co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): high prevalence of tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007; 49(4): 231–233.
7. Berglund O, Engman K, Ehrnst A, et al. Combined treatment of symptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection with native interferon-alpha and zidovudine. *J Infect Dis.* 1991; 163(4): 710–715.

Определение вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) в плазме крови

(обновлено 10 января 2011 года)

Уровень РНК ВИЧ (вирусную нагрузку) необходимо определять всем пациентам при первичном обследовании и в дальнейшем через определенные промежутки времени, особенно пациентам, получающим антиретровирусную терапию, поскольку вирусная нагрузка является важнейшим показателем ответа на антиретровирусную терапию (АРТ) (AI). При мета-анализе данных 18 клинических исследований, в которых регулярно определяли вирусную нагрузку у более чем 5000 пациентов, была установлена достоверная корреляция между снижением уровня вiremии в плазме крови и улучшением клинических результатов лечения [1]. Таким образом, вирусная нагрузка служит косвенным показателем эффективности лечения [2] и обладает предсказательной ценностью в отношении прогрессирования ВИЧ-инфекции [3–4]. Разница между результатами двух измерений вирусной нагрузки считается достоверной (т. е. составляет не менее двух стандартных отклонений), если концентрация РНК ВИЧ меняется не менее чем в 3 раза или не менее чем на 0,5 lg копий/мл.

На сегодняшний день оптимальным вирусологическим ответом считается достижение постоянного уровня вiremии ниже порога определения (<20–75 копий/мл, в зависимости от используемого метода). Однако эпизодические «скачки» вирусной нагрузки (преходящие подъемы вирусной нагрузки до определяемого низкого уровня, как правило, <400 копий/мл) у пациентов, получающих эффективную схему терапии, не так редки. Такие скачки не свидетельствуют об уменьшении контроля над репликацией вируса и не являются прогностическими маркерами вирусологической неудачи терапии [5]. Кроме того, некоторые методы определения вирусной нагрузки чаще дают положительные результаты с низкими количественными значениями (обычно <200 копий/мл), при этом не было получено достоверных доказательств, что у пациентов, у которых при измерении вирусной нагрузки этими методами был получен результат <200 копий/мл, повышен риск вирусологической неудачи терапии [6–8]. В настоящее время при проведении клинических исследований Группа, проводящая клинические исследования в области СПИДа (ACTG), определяет вирусологическую неудачу терапии как подтвержденный стабильный уровень вирусной нагрузки, превышающий 200 копий/мл, что позволяет исключить большинство случаев вiremии, обусловленной эпизодическими «скачками» вирусной нагрузки или вариабельностью результатов определения вирусной нагрузки конкретным методом [9]. Этим определением также можно пользоваться в клинической практике (см. раздел «**Вирусологическая и иммунологическая неудачи терапии**»).

У большинства пациентов, строго соблюдающих режим приема антиретровирусной терапии, у которых не происходит формирования резистентности вируса к применяемым препаратам, полное подавление вирусной нагрузки обычно достигается через 12–24 недели от начала терапии, хотя у некоторых пациентов это занимает больше времени. Рекомендации по частоте определения вирусной нагрузки приведены ниже.

• Начало антиретровирусной терапии или замена схемы антиретровирусной терапии.

Вирусную нагрузку в плазме крови следует измерять непосредственно перед началом антиретровирусной терапии, а затем еще раз, лучше через 2–4 недели, но не позднее, чем через 8 недель после начала АРТ или замены схемы АРТ (BI). В дальнейшем вирусную нагрузку измеряют каждые 4–8 недель до момента ее снижения до неопределяемого уровня (BIII).

• Замена вирусологически эффективной схемы терапии из-за неприемлемых токсических эффектов антиретровирусных препаратов или для повышения удобства приема препаратов.

Вирусную нагрузку необходимо измерить через 2–8 недель после замены схемы терапии для того, чтобы убедиться в вирусологической эффективности новой схемы терапии (BIII).

• Длительный прием одной и той же схемы антиретровирусной терапии.

Вирусную нагрузку следует измерять каждые 3–4 месяца или при появлении клинических показаний (BII). Некоторые врачи увеличивают интервал между измерениями до 6 месяцев, если пациент строго соблюдает режим лечения, его вирусная нагрузка в течение последних 2–3 лет стабильно находится на уровне ниже порога определения, и его клиническое состояние и иммунный статус не меняются (BIII).

• Обследование пациентов с недостаточным ответом на терапию.

Помимо определения вирусной нагрузки необходимо оценить ряд факторов, которые могли повлиять на эффективность антиретровирусной терапии, в том числе степень соблюдения режима приема препаратов, изменения фармакокинетики и фармакодинамики антиретровирусных препаратов в организме, лекарственные взаимодействия. Пациентам, у которых не удалось достичь полного подавления репликации вируса, необходимо определить резистентные свойства вируса, что поможет подобрать альтернативную схему лечения (см. разделы «**Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам**» и «**Вирусологическая и иммунологическая неудачи терапии**») (A1).

Литература

1. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, et al. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*. 1999; 13(7): 797–804.
2. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med*. 1997; 126(12): 929–938.
3. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998; 177(1): 40–47.
4. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS*. 2000; 14(8): 971–978.
5. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*. 2001; 286(2): 171–179.
6. Damond F, Roquebert B, Benard A, et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) plasma load discrepancies between the Roche COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR Version 1.5 and the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 assays. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(10): 3436–3438.
7. Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, et al. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(2): 260–262.
8. Willig JH, Nevin CR, Raper JL, et al. Cost ramifications of increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels by the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 version 1.0 viral load test. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 54(4): 442–444.
9. Ribaud H, Lennox J, Currier J, et al. Virologic failure endpoint definition in clinical trials: Is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL? An analysis of ACTG studies. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8–11, 2009; Montreal, Canada. Abstract 580.

Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам рекомендуется определять всем ВИЧ-инфицированным пациентам при первичном обследовании в связи с постановкой на учет по поводу ВИЧ-инфекции независимо от наличия показаний к началу АРТ (**AIII**). Если показания к началу АРТ возникают позже, желательнее повторно определить резистентность ВИЧ к препаратам непосредственно перед началом АРТ (**CIII**).
- Метод генотипирования считается наиболее предпочтительным методом определения резистентности вируса у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты; его результаты определяют выбор схемы начальной терапии (**AIII**).
- При выполнении генотипирования вируса по стандартной методике пациентам, ранее не получавшим антиретровирусные препараты, определяются мутации резистентности только в генах, кодирующих обратную транскриптазу (ОТ) и протеазу, поэтому при подозрении на наличие первичной резистентности вируса к ингибиторам интегразы (ИИ) возникает необходимость в дополнительном генотипировании для выявления мутаций резистентности в гене, кодирующем интегразу (**CIII**).
- У пациентов с вирусологической неудачей терапии и уровнем РНК ВИЧ >1000 копий/мл необходимо определять резистентность ВИЧ к лекарственным препаратам, что поможет подобрать новую схему АРТ, обладающую активностью против данного штамма вируса (AI). При вирусной нагрузке от 500 до 1000 копий/мл исследование вируса на резистентность, возможно, не удастся осуществить из-за технических ограничений метода, но, тем не менее, его следует попытаться выполнить (**BII**).
- Резистентность ВИЧ к лекарственным препаратам рекомендуется также определять при недостаточном снижении вирусной нагрузки (**AII**).
- У пациентов с неудачей схемы АРТ, включающей ингибитор интегразы, необходимо рассмотреть возможность генотипирования вируса для выявления мутаций резистентности к ИИ для решения вопроса о возможности включения препарата данной группы в последующие схемы терапии (**BIII**).
- При вирусологической неудаче терапии резистентность ВИЧ к лекарственным препаратам следует определять либо на фоне приема неэффективной схемы терапии, либо, если это невозможно, не позднее чем через 4 недели после отмены терапии (**AII**).
- Метод генотипирования считается наиболее предпочтительным методом определения резистентности вируса у пациентов с недостаточным вирусологическим ответом или вирусологической неудачей первой или второй схемы терапии; его результаты определяют выбор следующей схемы терапии (**AIII**).
- Пациентам, у которых обнаружены или предполагаются сложные комбинации мутаций резистентности в популяции вируса, особенно множественные мутации резистентности к ингибиторам протеазы (ИП), желательнее генотипирование вируса дополнять фенотипированием (**BIII**).
- Исследование вируса на резистентность методом генотипирования рекомендуется проводить всем беременным перед началом приема антиретровирусных препаратов (**AIII**), а также всем беременным, получающим АРТ, у которых на момент выявления беременности уровень РНК ВИЧ превышает порог определения (**AI**).

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = не обязательная (применять желательнее, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или обсервационных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

Определение резистентности вируса методами генотипирования и фенотипирования

Для определения резистентных свойств вируса применяются методы генотипирования и фенотипирования. Результаты этих исследований определяют выбор дальнейшей тактики лечения. При проведении генотипирования вируса с помощью стандартных диагностических систем получают информацию о резистентности вируса к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), нунуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторам протеазы (ИП). Кроме того, некоторые коммерческие лаборатории определяют резистентность вируса к ингибитору интегразы и ингибитору слияния; эти исследования нужно заказывать отдельно. На сегодняшний день в США нет одобренных для применения в клинической практике тест-систем для оценки резистентности вируса к CCR5-блокаторам методом генотипирования (см. раздел «**Методы определения тропизма вируса к корецепторам**»).

Методы генотипирования

Методы генотипирования выявляют мутации резистентности в соответствующих генах вируса. Большинство методов генотипирования основаны на секвенировании генов протеазы и обратной транскриптазы для выявления известных мутаций, обеспечивающих резистентность к лекарственным препаратам. Кроме того, сейчас некоторые коммерческие лаборатории определяют мутации резистентности в генах, кодирующих интегразу и гликопротеин наружной оболочки gp41. Генотипирование занимает немного времени: результаты, как правило, можно получить уже через 1–2 недели от момента забора крови. Для интерпретации результатов генотипирования нужны сведения о мутациях, которые появляются под действием тех или иных антиретровирусных препаратов, а также о перекрестной резистентности к другим антиретровирусным препаратам, которую приобретают мутантные штаммы. Американское отделение Международного общества борьбы со СПИДом (IAS–USA) составило и постоянно обновляет перечень мутаций в генах, кодирующих обратную транскриптазу, протеазу, интегразу и наружные белки оболочки, которые обеспечивают клинически значимую резистентность вируса к препаратам (см. http://www.iasusa.org/resistance_mutations) [1]. База данных Стэнфордского университета по резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам (Stanford University HIV Drug Resistance Database) (<http://hivdb.stanford.edu>) также служит хорошим подспорьем при интерпретации результатов генотипирования. Сейчас разработано множество алгоритмов, помогающих интерпретировать результаты генотипирования [2–5]. В клинических исследованиях было показано, что если результаты генотипирования интерпретирует специалист по резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам, вирусологические результаты лечения значимо улучшаются [6]. Поэтому практическим врачам настоятельно рекомендуется консультироваться со специалистами-вирусологами по поводу интерпретации результатов генотипирования и подбора оптимальной схемы АРТ для дальнейшего лечения пациента.

Методы фенотипирования

При исследовании фенотипа вируса оценивается его способность к репликации при разных концентрациях антиретровирусных препаратов. Нуклеотидные последовательности генов, кодирующих обратную транскриптазу и протеазу, а впоследствии также гена, кодирующего интегразу, и гена, кодирующего белки наружной оболочки, извлекаются из РНК ВИЧ, выделенной из плазмы крови пациента, и либо встраиваются в геном лабораторного штамма ВИЧ, либо используются для создания рекомбинантного вируса, экспрессирующего гены ВИЧ, выделенные из крови пациента. Репликация этих вирусов при разных концентрациях антиретровирусных препаратов оценивается по экспрессии гена-репортера и сравнивается с репликацией контрольного штамма ВИЧ дикого типа. Вычисляется концентрация препарата, подавляющая репликацию вируса на 50% (т. е., медианная подавляющая концентрация, IC_{50}), а затем определяется отношение IC_{50} изучаемого вируса к IC_{50} контрольного вируса (кратность увеличения IC_{50} или коэффициент резистентности).

В коммерческих лабораториях сейчас применяются методы автоматического фенотипирования с представлением результатов через 2–3 недели. Однако стоимость фенотипирования существенно выше, чем стоимость генотипирования. Кроме того, интерпретировать результаты фенотипирования бывает достаточно сложно, поскольку недостаточно информации о вероятности неудачи терапии при определенных коэффициентах резистентности (т. е. кратности увеличения IC_{50}), хотя для некоторых антиретровирусных препаратов уже установлены клинически значимые пороговые величины коэффициентов резистентности, при превышении которых препараты можно считать неэффективными.

К недостаткам как генотипирования, так и фенотипирования относятся отсутствие единых требований к качеству для всех применяющихся методик и диагностических наборов, относительно высокая стоимость исследований и нечувствительность к малочисленным штаммам вируса. Резистентные штаммы, составляющие менее 10–20% от общей циркулирующей популяции вируса, скорее всего, не будут обнаружены современными методами. Этот недостаток имеет важное практическое значение, поскольку после отмены препарата, способствующего отбору резистентных штаммов, вирус дикого типа часто становится доминирующим штаммом в плазме крови пациента. В результате доля штаммов вируса с мутациями резистентности уменьшается до величины ниже порогового значения 10–20% [12–14]. Вирусы с мутациями резистентности к некоторым препаратам вытесняются вирусом дикого типа в течение 4–6 недель после отмены этих препаратов. Результаты проспективных клинических исследований показали, что повторное назначение неэффективных антиретровирусных препаратов (или назначение препаратов с похожими профилями резистентности) пациентам, у которых, казалось бы, резистентные штаммы исчезли из крови, обычно быстро приводит к неудаче терапии, при этом вирус, обнаруживаемый в крови, обладает прежними мутациями резистентности, т. е. является «потомком» сформировавшегося ранее резистентного штамма вируса, сохранившегося в латентных резервуарах [15]. Поэтому результаты определения резистентности вируса наиболее информативны, если получены на фоне приема неэффективных препаратов или в течение 4 недель после их отмены (**AII**). Поскольку резистентные штаммы могут сохраняться в плазме крови некоторых пациентов в течение длительного времени, сохраняется некоторая вероятность выявления мутаций резистентности через 4–6 недель после отмены антиретровирусных препаратов. Однако к отсутствию выявленных мутаций резистентности в такой ситуации следует относиться с осторожностью, а к составлению следующей схемы антиретровирусной терапии подходить очень вдумчиво.

Применение методов определения резистентности вируса в клинической практике (см. таблицу 4)

Преимущества какого-либо метода определения резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам (фенотипирования или генотипирования) не доказаны результатами проспективных исследований ни для одной клинической ситуации. В большинстве случаев предпочтительнее проводить генотипирование, поскольку этот метод позволяет быстрее получить результат, он менее дорогостоящий и обладает более высокой чувствительностью к выявлению резистентных штаммов вируса в смешанной популяции с преобладанием вируса дикого типа. Однако у пациентов с обширным анамнезом АРТ полезно определить резистентность обоими методами, поскольку их результаты будут дополнять друг друга, что позволит получить важную информацию для выбора дальнейшей схемы терапии.

Применение методов определения резистентности вируса при выборе схемы начальной терапии

Возможность передачи резистентных штаммов ВИЧ доказана. У пациентов, заразившихся резистентными штаммами ВИЧ, отмечается недостаточный вирусологический ответ на начальную схему АРТ [16–19]. Вероятность заражения резистентными штаммами ВИЧ зависит от распространенности резистентных штаммов ВИЧ у ВИЧ-инфицированных в данном сообществе, для которых характерно поведение с высоким риском передачи ВИЧ. Результаты исследований, недавно проведенных в США и Европе, позволяют предположить, что риск заражения вирусом, резистентным по крайней мере к одному антиретровирусному препарату, составляет 6–16% [20–25], при этом в 3–5% случаях передается вирус, обладающий резистентностью к препаратам более чем из одной фармакологической группы [16, 24].

Если решено начать антиретровирусную терапию пациенту с острой ВИЧ-инфекцией, то предварительное определение резистентности вируса позволит выбрать схему лечения с наилучшим вирусологическим ответом. Поэтому в этой клинической ситуации рекомендуется определить резистентность ВИЧ к лекарственным препаратам (**AIII**), предпочтительнее методом генотипирования (**AIII**). При этом начало лечения не следует откладывать до получения результатов исследования вируса на резистентность. После получения этих результатов схему терапии при необходимости пересматривают (см. раздел «**Острая ВИЧ-инфекция**»). При отсутствии терапии доля резистентных штаммов со временем может уменьшиться до величины ниже порога определения стандартных методов определения резистентности вируса, но наличие этих вирусов повышает риск неудачи АРТ, которая будет начата по прошествии некоторого времени [26–28]. По этой причине необходимо определять резистентность вируса во время острой ВИЧ-инфекции даже в случаях, когда антиретровирусную терапию сразу не назначают (**AIII**). В этой ситуации результаты генотипирования вируса необходимо бережно хранить в медицинских документах пациента, в течение

нескольких лет – до момента, появятся показания к началу АРТ. Поскольку не исключена вероятность заражения пациента резистентным штаммом вируса (т. е. суперинфекции) в периоде между первичным обследованием и началом АРТ, перед началом лечения желательно повторно определить резистентность вируса к препаратам **(CIII)**.

Целесообразность определения резистентности вируса к препаратам перед началом АРТ у пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией не столь очевидна. Процесс вытеснения мутантного штамма, переданного при заражении, вирусом дикого типа, досконально не изучен, однако мутантные штаммы, переданные при заражении, более жизнеспособны, чем мутантные штаммы, образовавшиеся в условиях селективного давления антиретровирусных препаратов, и нередко мутации резистентности выявляются в популяции вируса через несколько лет после заражения [29–31]. Проспективные исследования для подтверждения пользы от определения резистентности вируса перед началом АРТ у этой категории пациентов не проводились. Однако результаты нескольких (но не всех) исследований показали снижение частоты вирусологического ответа на начальную схему терапии у пациентов, у которых при первичном обследовании выявлялись мутантные штаммы вируса [16–19, 32–34]. Кроме того, данные анализа экономической эффективности проведения генотипирования на раннем этапе оказания помощи подтвердили целесообразность включения генотипирования в первичное обследование у этой категории пациентов [35]. Поэтому у пациентов с хронической инфекцией рекомендуется определять резистентность вируса при первичном обследовании (при постановке на учет) **(AIII)**. В этой ситуации предпочтение отдается генотипированию, поскольку этот метод менее дорогостоящий, позволяет быстрее получить результат, обладает более высокой чувствительностью к выявлению резистентных штаммов вируса в смешанной популяции с преобладанием вируса дикого типа, и его результаты проще интерпретировать **(AIII)**. В случае, когда АРТ начинают не сразу, перед началом лечения желательно повторно определить резистентность вируса к препаратам, поскольку не исключена вероятность заражения пациента резистентным штаммом вируса (т. е. суперинфекции) в периоде между первичным обследованием и началом АРТ **(CIII)**.

При выполнении генотипирования вируса по стандартной методике пациентам, ранее не получавшим антиретровирусные препараты, определяются мутации резистентности только в генах, кодирующих обратную транскриптазу (ОТ) и протеазу. Хотя о случаях заражения вирусом, резистентным к ингибитору интегразы, до сих пор сообщалось крайне редко, в настоящее время количество ВИЧ-инфицированных, получающих ингибитор интегразы, неуклонно увеличивается, а вместе с тем растет и риск передачи штаммов, резистентных к ИИ. Поэтому врачи могут посчитать целесообразным в дополнение к стандартному генотипированию выполнить генотипирование для выявления мутаций резистентности в гене, кодирующем интегразу. **(CIII)**.

Применение методов определения резистентности вируса при неудаче терапии

Определение резистентности вируса к препаратам у пациентов с вирусологической неудачей АРТ приносит большую пользу, помогая принимать важные решения, касающиеся пересмотра схемы терапии. Это подтверждается результатами нескольких проспективных исследований, в которых оценивалась целесообразность проведения генотипирования, фенотипирования или обоих методов исследования резистентных свойств вируса при вирусологической неудаче терапии [6, 36–42]. В целом эти исследования показали увеличение частоты раннего вирусологического ответа при применении схем «спасения», составленных с учетом результатов исследований вируса на резистентность. Это свидетельствует о том, что схема «спасения» будет более эффективной, врач при ее составлении будет опираться не только на свой опыт и клиническое мышление, но и располагать данными о резистентных свойствах ВИЧ. Кроме того, в одном обсервационном исследовании было продемонстрировано увеличение продолжительности жизни пациентов с определяемой вирусной нагрузкой в плазме крови, которым проводили исследования вируса на резистентность [43]. Таким образом, исследования вируса на резистентность служит большим подспорьем при выборе активных антиретровирусных препаратов для следующей схемы терапии у пациентов с вирусологической неудачей терапии и РНК ВИЧ >1000 копий/мл **(AI)** (См. раздел «**Вирусологическая и иммунологическая неудачи терапии**».) При вирусной нагрузке от 500 до 1000 копий/мл исследование вируса на резистентность, возможно, не удастся осуществить из-за технических ограничений метода, но, тем не менее, его следует попытаться выполнить **(BII)**. При вирусной нагрузке <500 копий/мл проводить исследования на резистентность вируса обычно не рекомендуется по причине технических ограничений методов определения резистентности **(AIII)**.

Определение резистентности вируса также может помочь в принятии решений о дальнейшей тактике лечения у пациентов с недостаточным снижением вирусной нагрузки (**AII**). У некоторых пациентов вирусологическая неудача терапии обусловлена возникновением резистентности только к одному компоненту комбинированной схемы терапии [44–46]. В такой ситуации представляется возможным заменить только один препарат в неэффективной схеме терапии, хотя этот подход еще должен быть проверен на практике. (См. раздел «**Вирусологическая и иммунологическая неудачи терапии**».)

При вирусологической неудаче терапии или при недостаточном снижении вирусной нагрузки на фоне приема первой или второй схемы АРТ предпочтительнее проводить генотипирование, поскольку этот метод менее дорогостоящий, позволяет быстрее получить результат и обладает более высокой чувствительностью к выявлению резистентных штаммов вируса в смешанной популяции с преобладанием вируса дикого типа (**AIII**). Пациентам, у которых обнаружены или предполагаются сложные комбинации мутаций резистентности в популяции вируса, особенно множественные мутации резистентности к ингибиторам протеазы, желателно генотипирование вируса дополнять фенотипированием (**BIII**).

В случаях неудачи схемы АРТ, включающей ингибитор интегразы, следует рассмотреть возможность определения резистентности вируса к ингибитору интегразы, чтобы определить возможность включения этого препарата в последующие схемы терапии; предпочтительнее выполнять генотипирование (**BIII**). Перед назначением ССR5-блокатора следует обязательно определять тропизм вируса к корецепторам (хотя это исследование не относится к методам определения резистентности вируса) (**AI**). Кроме того, определять тропизм вируса желателно при вирусологической неудаче схемы АРТ, включающей ССR5-блокатор (**CIII**). Однако это исследование может быть малоинформативно, поскольку отсутствие CXCR4-тропных штаммов вируса не исключает возможности появления штаммов вируса, резистентных к ССR5-блокатору. Тест-системы для определения резистентности к ССR5-блокаторам еще не появились в продаже [47]. (См. раздел «**Методы определения тропизма вируса к корецепторам**».)

Применение методов определения резистентности вируса у беременных

Основная цель проведения антиретровирусной терапии у беременных – добиться максимального снижения уровня РНК ВИЧ в плазме крови, чтобы улучшить здоровье матери и предотвратить передачу ВИЧ от матери ребенку. Генотипирование вируса рекомендуется проводить всем беременным перед началом приема антиретровирусных препаратов (**AIII**), а также всем беременным, получающим АРТ, у которых на момент выявления беременности уровень РНК ВИЧ превышает порог определения (**AI**). Фенотипирование может дать дополнительную полезную информацию в случаях обнаружения сложных комбинаций мутаций резистентности, особенно к ингибиторам протеазы (**BIII**). В некоторых ситуациях невозможно отложить начало АРТ с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ до получения результата исследования вируса на резистентность. После получения этих результатов схему АРТ при необходимости пересматривают.

Таблица 4. Рекомендации по применению методов определения резистентности вируса к антиретровирусным препаратам (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 3.

Клиническая ситуация и рекомендации	Обоснование
Определение резистентности вируса к препаратам рекомендуется в следующих ситуациях	
<p>Острая ВИЧ-инфекция. Определять резистентность вируса к препаратам рекомендуется независимо от срока начала антиретровирусной терапии (AIII). В целом предпочтение отдается генотипированию (AIII).</p> <p>Если АРТ начинают через некоторое время, перед началом лечения желателно повторно определить резистентность вируса к препаратам (CIII). В целом предпочтение отдается генотипированию (AIII).</p>	<p>Если АРТ планируется начинать немедленно, исследование вируса на резистентность выявит наличие мутантных штаммов, переданных при заражении. Результаты исследования помогут выбрать начальную схему терапии или позволят оптимизировать текущую схему терапии, если они были получены уже после начала лечения.</p> <p>Генотипирование предпочтительнее фенотипирования, поскольку оно дешевле, позволяет быстрее получить результат и обладает более высокой чувствительностью к выявлению резистентных штаммов вируса в смешанной популяции с преобладанием вируса дикого типа.</p>
<p>Если АРТ начинают не сразу, исследование вируса на резистентность к препаратам все равно следует выполнить, поскольку на ранних стадиях ВИЧ-инфекции выше вероятность обнаружения мутантных резистентных штаммов, переданных при заражении. Результаты этого обследования понадобятся спустя некоторое время, когда появятся показания к началу терапии. Поскольку не исключена вероятность заражения пациента резистентным штаммом вируса (т. е. суперинфекции) в периоде между первичным обследованием и началом АРТ, перед началом лечения желателно повторно определить резистентность вируса к препаратам.</p>	<p>Если АРТ начинают не сразу, исследование вируса на резистентность к препаратам все равно следует выполнить, поскольку на ранних стадиях ВИЧ-инфекции выше вероятность обнаружения мутантных резистентных штаммов, переданных при заражении. Результаты этого обследования понадобятся спустя некоторое время, когда появятся показания к началу терапии. Поскольку не исключена вероятность заражения пациента резистентным штаммом вируса (т. е. суперинфекции) в периоде между первичным обследованием и началом АРТ, перед началом лечения желателно повторно определить резистентность вируса к препаратам.</p>

Таблица 4. Рекомендации по применению методов определения резистентности вируса к антиретровирусным препаратам (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 3.

Клиническая ситуация и рекомендации	Обоснование
Определение резистентности вируса к препаратам рекомендуется в следующих ситуациях	
<p>Хроническая ВИЧ-инфекция у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты. Рекомендуется определять резистентность вируса при первичном обследовании (при постановке на учет) независимо от срока начала антиретровирусной терапии (АИТ). В целом предпочтение отдается генотипированию (АИИ).</p> <p>Если АРТ начинают через некоторое время, перед началом лечения желательно повторно определить резистентность вируса к препаратам (СИИ). В целом предпочтение отдается генотипированию (АИИ).</p> <p>Если в начальную схему терапии для лечения пациента, ранее не получавшего АРВ препараты, планируется включить ИИ, но есть опасения в отношении риска заражения вирусом, резистентным к ИИ, врачи могут посчитать целесообразным в дополнение к стандартному генотипированию выполнить генотипирование для выявления мутаций резистентности в гене, кодирующем интегразу (СИИ).</p>	<p>Передача мутантных штаммов ВИЧ, резистентных по меньшей мере к одному антиретровирусному препарату, происходит в 6–16% случаях, и у таких пациентов может наблюдаться недостаточный вирусологический ответ на начальную схему терапии. У пациентов с хронической инфекцией, не получающих АРВ препараты, некоторые мутантные штаммы, полученные при заражении, обнаруживаются в течение нескольких лет с момента заражения.</p> <p>Поскольку не исключена вероятность заражения пациента резистентным штаммом вируса (т. е. суперинфекции) в периоде между первичным обследованием и началом АРТ, перед началом лечения желательно повторно определить резистентность вируса к препаратам.</p> <p>Генотипирование предпочтительнее фенотипирования, поскольку оно дешевле, позволяет быстрее получить результат и обладает более высокой чувствительностью к выявлению резистентных штаммов вируса в смешанной популяции с преобладанием вируса дикого типа.</p> <p>При выполнении генотипирования вируса по стандартной методике определяются мутации резистентности только в генах, кодирующих обратную транскриптазу (ОТ) и протеазу.</p>
<p>Вирусологическая неудача терапии. Определять резистентность вируса к препаратам рекомендуется у пациентов, получающих комбинированную схему АРТ, у которых уровень РНК ВИЧ >1000 копий/мл (АИ). При вирусной нагрузке от 500 до 1000 копий/мл исследование вируса на резистентность, возможно, осуществит не удастся из-за технических ограничений метода, но, тем не менее, его следует попытаться выполнить (ВИ).</p> <p>Пациентам с неудачей первой или второй схемы терапии предпочтительнее выполнять генотипирование по стандартной методике (АИИ).</p> <p>У пациентов с неудачей схемы АРТ, включающей ингибитор интегразы, необходимо рассмотреть возможность генотипирования вируса для выявления мутаций резистентности к ИИ для решения вопроса о возможности включения препарата данной группы в последующие схемы терапии (ВИИ).</p> <p>Пациентам, у которых обнаружены или предполагаются сложные комбинации мутаций резистентности в популяции вируса, особенно множественные мутации резистентности к ингибиторам протеазы (ИП), желательно генотипирование вируса дополнять фенотипированием (ВИИ).</p>	<p>Исследование вируса на резистентность к препаратам помогает определить причину неудачи антиретровирусной терапии и помогает врачу составить эффективную схему антиретровирусной терапии для дальнейшего лечения. Определять резистентность вируса к препаратам следует либо на фоне приема неэффективной схемы терапии, либо, если это невозможно, не позднее чем через 4 недели после отмены терапии.</p> <p>Генотипирование предпочтительнее фенотипирования, поскольку оно дешевле, позволяет быстрее получить результат и обладает более высокой чувствительностью к выявлению резистентных штаммов вируса в смешанной популяции с преобладанием вируса дикого типа.</p> <p>При выполнении генотипирования вируса по стандартной методике определяются мутации резистентности только в генах, кодирующих обратную транскриптазу (ОТ) и протеазу.</p> <p>При помощи фенотипирования можно получить дополнительную информацию о резистентных свойствах вируса с множественными мутациями резистентности, особенно с мутациями резистентности к ИП.</p>
<p>Недостаточное снижение вирусной нагрузки. Резистентность ВИЧ к лекарственным препаратам рекомендуется определять при недостаточном снижении вирусной нагрузки после начала АРТ (АИ).</p>	<p>Исследование вируса на резистентность к препаратам помогает определить причину неудачи антиретровирусной терапии и помогает врачу найти активные препараты для новой схемы терапии.</p>

Таблица 4. Рекомендации по применению методов определения резистентности вируса к антиретровирусным препаратам (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 3 из 3.

Клиническая ситуация и рекомендации	Обоснование
ВИЧ-инфицированные беременные. Генотипирование вируса рекомендуется проводить всем беременным перед началом приема антиретровирусных препаратов (АРВ), а также всем беременным, получающим АРТ, у которых на момент выявления беременности уровень РНК ВИЧ превышает порог определения (АД).	Основная цель проведения антиретровирусной терапии у беременных — добиться максимального снижения уровня РНК ВИЧ в плазме крови, чтобы улучшить здоровье матери и предотвратить передачу ВИЧ от матери ребенку. Результаты генотипирования помогут врачу подобрать оптимальную схему антиретровирусной терапии.
Определение резистентности вируса к препаратам, как правило, не рекомендуется в следующих ситуациях	
После отмены терапии. Исследование вируса на резистентность к препаратам, как правило, не рекомендуется проводить после отмены (>4 недель) антиретровирусных препаратов (ВПП).	При отсутствии селективного давления антиретровирусных препаратов мутантные резистентные штаммы становятся малочисленными («минорными»), которые не всегда выявляются современными методами определения резистентности вируса. Если в этой ситуации проводится исследование вируса на резистентность, то полезной будет только информация о выявленных мутациях, поскольку отсутствие выявленных мутаций резистентности не исключает наличия минорных резистентных штаммов.
Низкий уровень вирусной нагрузки. Исследование вируса на резистентность к препаратам, как правило, не рекомендуется проводить, если уровень вирусной нагрузки <500 копий/мл (АПП).	Исследовать вирус на резистентность не всегда удастся из-за технических ограничений метода.

Литература

- Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society–USA panel. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(2): 266–285.
- Flandre P, Costagliola D. On the comparison of artificial network and interpretation systems based on genotype resistance mutations in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2006; 20(16): 2118–2120.
- Vercauteren J, Vandamme AM. Algorithms for the interpretation of HIV-1 genotypic drug resistance information. *Antiviral Res.* 2006; 71(2–3): 335–342.
- Gianotti N, Mondino V, Rossi MC, et al. Comparison of a rule-based algorithm with a phenotype-based algorithm for the interpretation of HIV genotypes in guiding salvage regimens in HIV-infected patients by a randomized clinical trial: the mutations and salvage study. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(10): 1470–1480.
- Torti C, Quiros-Roldan E, Regazzi M, et al. A randomized controlled trial to evaluate antiretroviral salvage therapy guided by rules-based or phenotype-driven HIV-1 genotypic drug-resistance interpretation with or without concentration-controlled intervention: the Resistance and Dosage Adapted Regimens (RADAR) study. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(12): 1828–1836.
- Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS.* 2002; 16(2): 209–218.
- Lanier ER, Ait-Khaled M, Scott J, et al. Antiviral efficacy of abacavir in antiretroviral therapy—experienced adults harbouring HIV-1 with specific patterns of resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Ther.* 2004; 9(1): 37–45.
- Miller MD, Margot N, Lu B, et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral—experienced patients. *J Infect Dis.* 2004; 189(5): 837–846.
- Flandre P, Chappey C, Marcelin AG, et al. Phenotypic susceptibility to didanosine is associated with antiviral activity in treatment—experienced patients with HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2007; 195(3): 392–398.
- Naeger LK, Struble KA. Food and Drug Administration analysis of tipranavir clinical resistance in HIV-1-infected treatment—experienced patients. *AIDS.* 2007; 21(2): 179–185.
- Naeger LK, Struble KA. Effect of baseline protease genotype and phenotype on HIV response to atazanavir/ritonavir in treatment—experienced patients. *AIDS.* 2006; 20(6): 847–853.
- Verhofstede C, Wanzele FV, Van Der Gucht B, et al. Interruption of reverse transcriptase inhibitors or a switch from reverse transcriptase to protease inhibitors resulted in a fast reappearance of virus strains with a reverse transcriptase inhibitor—sensitive genotype. *AIDS.* 1999; 13(18): 2541–2546.
- Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS.* 2000; 14(18): 2857–2867.

14. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, et al. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. *AIDS*. 1999; 13(18): F123–127.
15. Benson CA, Vaida F, Havlir DV, et al. A randomized trial of treatment interruption before optimized antiretroviral therapy for persons with drug-resistant HIV: 48-week virologic results of ACTG A5086. *J Infect Dis*. 2006; 194(9): 1309–1318.
16. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral–drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002; 347(6): 385–394.
17. Borroto–Esoda K, Waters JM, Bae AS, et al. Baseline genotype as a predictor of virological failure to emtricitabine or stavudine in combination with didanosine and efavirenz. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23(8): 988–995.
18. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes—a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(5): 535–540.
19. Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaud HJ, et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse–transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz–based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis*. 2008; 197(6): 867–870.
20. Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W, et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis*. 2004; 189(12): 2174–2180.
21. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis*. 2005; 192(6): 958–966.
22. Cane P, Chrystie I, Dunn D, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*. 2005; 331(7529): 1368.
23. Bennett D, McCormick L, Kline R, et al. US surveillance of HIV drug resistance at diagnosis using HIV diagnostic sera. Paper presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 22–25, 2005; Boston, MA. Abstract 674.
24. Wheeler WH, Ziebell RA, Zabina H, et al. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S.–2006. *AIDS*. 2010; 24(8): 1203–1212.
25. Ross L, Lim ML, Liao Q, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals from 40 United States cities. *HIV Clin Trials*. 2007; 8(1): 1–8.
26. Johnson JA, Li JF, Wei X, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med*. 2008; 5(7): e158.
27. Simen BB, Simons JF, Hullsiek KH, et al. Low-abundance drug-resistant viral variants in chronically HIV-infected, antiretroviral treatment-naïve patients significantly impact treatment outcomes. *J Infect Dis*. 2009; 199(5): 693–701.
28. Paredes R, Lalama CM, Ribaud HJ, et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis*. 2010; 201(5): 662–671.
29. Smith DM, Wong JK, Shao H, et al. Long-term persistence of transmitted HIV drug resistance in male genital tract secretions: implications for secondary transmission. *J Infect Dis*. 2007; 196(3): 356–360.
30. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naïve patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(3): 468–474.
31. Little SJ, Frost SD, Wong JK, et al. Persistence of transmitted drug resistance among subjects with primary human immunodeficiency virus infection. *J Virol*. 2008; 82(11): 5510–5518.
32. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA*. 2004; 292(2): 180–189.
33. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2004; 351(3): 229–240.
34. Pillay D, Bhaskaran K, Jurriaans S, et al. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS*. 2006; 20(1): 21–28.
35. Sax PE, Islam R, Walensky RP, et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A Cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(9): 1316–1323.
36. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*. 2002; 16(3): 369–379.
37. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug–resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353(9171): 2195–2199.
38. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*. 2000; 14(9): F83–93.

39. Cohen CJ, Hunt S, Senson M, et al. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002; 16(4): 579–588.
40. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS*. 2002; 16(5): 727–736.
41. Vray M, Meynard JL, Dalban C, et al. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antivir Ther*. 2003; 8(5): 427–434.
42. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(5): 723–730.
43. Palella FJ, Jr., Armon C, Buchacz K, et al. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2009; 151(2): 73–84.
44. Havlir DV, Hellmann NS, Petropoulos CJ, et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA*. 2000; 283(2): 229–234.
45. Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team). *JAMA*. 2000; 283(2): 205–211.
46. Machouf N, Thomas R, Nguyen VK, et al. Effects of drug resistance on viral load in patients failing antiretroviral therapy. *J Med Virol*. 2006; 78(5): 608–613.
47. Lewis M MJ, Simpson P, et al. Changes in V3 loop sequence associated with failure of maraviroc treatment in patients enrolled in the MOTIVATE 1 and 2 trials. Paper presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.; February 3–6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 871.

Скрининговое типирование на HLA-B*5701

(обновлено 1 декабря 2007 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Экспертная Комиссия рекомендует проводить скрининговое типирование на HLA-B*5701 всем пациентам перед назначением абакавир-содержащей схемы антиретровирусной терапии для снижения риска развития реакции гиперчувствительности (AI).
- Пациентам с положительным результатом типирования на HLA-B*5701 не следует назначать ABC (AI).
- Положительный результат типирования следует занести в медицинскую карту пациента как аллергическую реакцию на абакавир (AII).
- Если типирование HLA-B*5701 выполнить невозможно или крайне затруднительно, можно начать лечение абакавиром, предоставив пациенту подробную информацию о возможных последствиях и проявляя настороженность в отношении клинических проявлений РГЧ (CIII).

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = необязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или обсервационных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

Реакция гиперчувствительности к абакавиру – полиорганный клинический синдром, обычно развивающийся в первые 6 недель после начала приема абакавира. В клинических исследованиях эта реакция регистрировалась у 5–8% пациентов (если для установления диагноза РГЧ использовались клинические критерии) и была основной причиной ранней отмены ABC. После отмены ABC клинические проявления РГЧ обычно быстро исчезают, в то время как возобновление приема ABC может привести к более быстрому развитию симптомов и более тяжелому течению реакции гиперчувствительности, вплоть до смертельного исхода [1].

Исследования, в которых изучались демографические факторы риска развития РГЧ на абакавир, выявили, что пациенты европеоидной расы в целом более предрасположены к развитию реакции РГЧ (5–8%), чем пациенты негроидной расы (2–3%). Несколько групп исследователей сообщили о наличии высоко достоверной связи между РГЧ на абакавир и наличием аллеля 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека I класса (HLA-B*5701) [2–3]. Поскольку клинические критерии, применяющиеся для диагностики РГЧ на абакавир, слишком чувствительные и могут привести к гипердиагностике этого состояния, была разработана пластырь для постановки кожной аллергической пробы на абакавир. Эта проба применяется в клинических исследованиях для подтверждения диагноза РГЧ иммунологическим методом [4]. Положительная кожная проба на абакавир представляет собой замедленную реакцию гиперчувствительности на абакавир, которая проявляется покраснением и отеком кожи в месте наклеивания пластыря. В клиническом исследовании у всех пациентов с положительной кожной пробой на ABC был положительный результат типирования на аллель HLA-B*5701 [5]. У некоторых пациентов с РГЧ на абакавир кожная аллергопроба может быть ложноотрицательной, поэтому на сегодняшний день ее не рекомендуется применять в клинической практике. В клиническом исследовании PREDICT-1 пациенты, которым были назначены схемы АРТ с абакавиром, были рандомизированы в две группы: в первой группе пациентам перед началом лечения проводили скрининговое типирование на HLA-B*5701 (и в случае положительного результата типирования абакавир не назначали), а во второй группе лечение проводили в соответствии с действующими на тот момент клиническими стандартами (т.е. скрининг на HLA-B*5701 не проводился, и все пациенты начинали получать ABC) [6]. Общая частота встречаемости аллеля HLA-B*5701 среди участников исследования, в основном принадлежащих к европеоидной расе, составила 5,6%. В этой когорте скрининговое типирование на HLA-B*5701 позволило предупредить все случаи под-

твержденной иммунологическим методом РГЧ на абакавир (определяемой как положительный результат кожного теста) по сравнению с применением действующих стандартов лечения (0% и 2,7% соответственно). Поэтому прогностическая ценность отрицательного результата типирования составила 100% по отношению к кожной алергопробе. Кроме того, скрининговое типирование существенно снизило частоту появления клинических симптомов, позволяющих подозревать у пациента РГЧ на абакавир (3,4% и 7,8% соответственно). Результаты клинического исследования SHAPE также показали, что у пациентов негроидной расы подтвержденная иммунологическим методом РГЧ развивается значительно реже, и подтвердили пользу скринингового типирования на HLA-B*5701 для снижения риска развития РГЧ на абакавир (100% чувствительность у пациентов европеоидной и негроидной расы) [7].

На основании результатов, полученных в этих исследованиях, Экспертная комиссия рекомендует проводить скрининговое типирование на HLA-B*5701 всем пациентам перед назначением абакавир-содержащей схемы антиретровирусной терапии для снижения риска развития реакции гиперчувствительности **(AI)**. Пациентам с положительным результатом типирования на HLA-B*5701 не следует назначать ABC **(AI)**, и положительный результат типирования следует занести в медицинскую карту пациента как аллергическую реакцию на абакавир **(AII)**. Скрининг на HLA-B*5701 требуется пациенту только один раз в жизни, поэтому очень важно отметить результат типирования в медицинских документах пациента и бережно хранить бланк с результатом анализа, а также подробно рассказать пациенту о том, что означает данный результат типирования и какие выводы из него следуют. Специфичность типирования на HLA-B*5701 в предсказании РГЧ на абакавир ниже чувствительности (т. е. у 33–50% пациентов с положительным результатом типирования на HLA-B*5701 РГЧ на абакавир, подтвержденная иммунологическим методом, не возникнет). Проведение типирования на HLA-B*5701 не отменяет ни клиническую настороженность, ни фармаконадзор (мониторинг нежелательных явлений), поскольку отрицательный результат типирования на HLA-B*5701 не исключает возможность развития РГЧ на абакавир в какой-либо форме. Если типирование HLA-B*5701 выполнить невозможно или крайне затруднительно, можно начать лечение абакавиром, предоставив пациенту подробную информацию о возможных последствиях и проявляя настороженность в отношении клинических проявлений РГЧ **(CIII)**.

Литература

1. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther.* 2001; 23(10): 1603–1614.
2. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse–transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet.* 2002; 359(9308): 727–732.
3. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet.* 2002; 359(9312): 1121–1122.
4. Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, et al. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS.* 2002; 16(16): 2223–2225.
5. Phillips E, Rauch A, Nolan D, et al. Pharmacogenetics and clinical characteristics of patch test confirmed patients with abacavir hypersensitivity. *Rev Antivir Ther.* 2006; 3: Abstract 57.
6. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008; 358(6): 568–579.
7. Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen–b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(7): 1111–1118.

Методы определения тропизма вируса к корецепторам

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Перед назначением CCR5-блокатора следует обязательно определять тропизм вируса к корецепторам (AI).
- Желательно определять тропизм вируса при вирусологической неудаче схемы АРТ, включающей CCR5-блокатор (CIII).

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = не-обязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или обсервационных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

Проникновение ВИЧ в клетку – сложный процесс. Вирус сначала присоединяется к рецептору CD4, затем либо к корецептору CCR5, либо к корецептору CXCR4, после чего происходит слияние мембран вируса и клетки [1]. CCR5-блокатор (т. е. маравикор [MVC]) препятствует проникновению ВИЧ в клетки-мишени, связываясь с CCR5-рецептором [2]. Для определения тропизма доминирующей популяции вируса в крови к корецепторам (т. е. к CCR5, CXCR4, или к обоим) разработаны методы, основанные на фенотипировании и, в меньшей степени, генотипировании вируса. Один метод (*Trofile*, Monogram Biosciences, Inc., Южный Сан-Франциско, Калифорния) применялся для скринингового обследования пациентов, участвовавших в исследованиях, результаты которых послужили основой для одобрения маравикора к применению, пока единственного препарата в своей фармакологической группе. Кроме того, сейчас в процессе разработки находятся другие методы определения тропизма вируса, которые сейчас применяются в основном в рамках клинических исследований или в ситуациях, когда нет возможности определить тропизм вируса методом *Trofile*.

Общие сведения

У подавляющего большинства пациентов при острой инфекции или после недавнего инфицирования в крови определяется CCR5-тропный вирус (R5-вирус). Это позволяет предположить, что при заражении ВИЧ преимущественно передаются R5-тропные, а не CXCR4 (X4)-тропные штаммы ВИЧ. У многих пациентов, не получающих антиретровирусные препараты, в популяции вируса со временем начинают доминировать CXCR4-тропные штаммы или штаммы с двойным/смешанным тропизмом (D/M-тропные штаммы, к которым относятся как штаммы, способные использовать оба корецептора для слияния с клеткой, так и смешанная популяция вируса из штаммов с разным тропизмом). «Сдвиг» тропизма вируса в сторону корецептора CXCR4 сопровождается временным ускорением темпа снижения количества лимфоцитов CD4 [3–4], хотя остается неясным, является этот сдвиг причиной или следствием прогрессирующего иммунодефицита [1]. У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, у которых вирус приобрел множественную резистентность к АРВ препаратам, больше шансов обнаружить X4- или D/M-тропные штаммы вируса, чем у не получавших АРТ пациентов с сопоставимыми показателями количества лимфоцитов CD4 [5]. Среди получающих АРТ пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 кл·⁻¹ X4- или D/M- тропные штаммы вируса встречаются более чем в 50% случаев [5–6].

Методы фенотипирования

На сегодняшний день есть по крайней мере две высокопроизводительные диагностические системы для фенотипирования вируса, позволяющие количественно определить доли штаммов с разной тропностью в выделенной из плазмы пациента популяции вируса. При применении обеих диагностических систем создается поколение лабораторных (рекомбинантных) вирусов, которые экспрессируют белки наружной оболочки (т. е. gp120 и gp41) вирусов, выделенных из плазмы крови пациента. Эти псевдовирусы либо

способны к репликации (*Phenoscript*, VIRAliance, Париж, Франция), либо дефектны по репликации (*Trofile*, Monogram Biosciences, Inc.) [7–8]. Затем эти псевдовirusы используются для инфицирования линий клеток-мишеней, экспрессирующих либо CCR5-, либо CXCR4-рецептор. При применении диагностической системы *Trofile* тропизм выделенного из крови пациента вируса подтверждается путем определения чувствительности вируса к CCR5-блокатору или CXCR4-блокатору *in vitro*. Определение тропизма вируса с помощью диагностической системы *Trofile* занимает около 2 недель. Для определения тропизма необходимо, чтобы уровень РНК ВИЧ в плазме крови был не менее 1000 копий/мл.

Эти диагностические системы постепенно совершенствуются. У подавляющего большинства (если не у всех) пациентов, участвовавших в домаркетинговых клинических исследованиях маравирока и других CCR5-блокаторов, тропизм вируса определялся с помощью более ранней, менее чувствительной версии диагностической системы *Trofile* [7]. Ранняя версия диагностической системы не всегда позволяла обнаружить малочисленные популяции CXCR4-тропного вируса в плазме крови пациентов. По этой причине в эти клинические исследования были включены пациенты, у которых в плазме крови были CXCR4-тропные штаммы в количестве, не превышающем порога определения этой диагностической системы. У этих пациентов после начала лечения CCR5-ингибитором быстро наступала вирусологическая неудача терапии [9]. С тех пор эта диагностическая система была усовершенствована и сейчас с ее помощью можно обнаружить CXCR4-тропный вирус в более низкой концентрации. *In vitro* этот метод выявляет CXCR4-тропные клоны со 100% чувствительностью, когда доля этих клонов в общей популяции составляет всего 0,3% [10]. Хотя эта высокочувствительная диагностическая система очень мало применялась в проспективных клинических исследованиях, в настоящее время только она есть в продаже. По неясным причинам небольшое количество образцов не удается правильно фенотипировать с помощью диагностической системы *Trofile* (любого поколения). У пациентов с вирусной нагрузкой (РНК ВИЧ-1) ниже порога определения можно определить тропизм вируса путем исследования провирусной ДНК, выделенной из мононуклеарных клеток периферической крови; однако, клиническую целесообразность данного исследования еще предстоит установить [11].

Методы генотипирования

В основе определения тропизма ВИЧ-1 к корецепторам методом генотипирования лежит секвенирование области гена *env*, кодирующего петлю V3, основную детерминанту клеточного тропизма, от строения которой зависит тропность к корецепторам. Для предсказания тропности вируса к корецепторам на основании последовательности аминокислот в петле V3 существует множество алгоритмов и биоинформационных программ. По сравнению с фенотипированием методы генотипирования отличаются высокой специфичностью (~90%), но достаточно слабой чувствительностью (~50–70%) при выявлении CXCR4-тропного вируса. Такие рабочие характеристики метода указывают на то, что методом генотипирования нельзя с достаточной точностью исключить присутствие в исследуемом образце X4- или D/M-тропных штаммов [12].

Результаты недавно проведенных исследований, в которых проводилось генотипирование петли V3 в образцах, взятых у пациентов при скрининговых отборах в клинические исследования маравирока, показали, что генотипирование не уступает фенотипированию в предсказании ответа на терапию маравироком [13–14]. На основании этих данных, а также с учетом доступности и стоимости исследований, в действующих европейских клинических стандартах рекомендуется определять тропность вируса методом генотипирования. Однако к результатам этих исследований следует относиться с осторожностью, поскольку у большинства пациентов, получавших маравирик, была предварительно выявлена «чистая» популяция вируса из R5-тропных штаммов методом фенотипирования (*Trofile*). Поэтому не было возможно оценить лечебный эффект маравирока у пациентов, у которых при генотипировании подтверждалась «чистая» популяция вируса из R5-тропных штаммов, а при фенотипировании выявлялись D/M- или X4-тропные штаммы вируса, поскольку таких пациентов было слишком мало. Кроме того, важно отметить, что методы генотипирования, применявшиеся в этих исследованиях, пока выполняются далеко не во всех клинических лабораториях США.

Учитывая все неопределенности и сомнения, связанные с методами генотипирования, и большую доступность фенотипирования в США по сравнению с другими странами, Экспертная комиссия рекомендует в США определять тропизм вируса методами фенотипирования как более предпочтительными по сравнению с генотипированием.

Применение методов определения тропизма вируса в клинической практике

Перед назначением CCR5-блокатора следует обязательно определять тропизм вируса к корецепторам **(AI)**. Желательно определять тропизм вируса при вирусологической неудаче схемы АРТ, включающей маравирик (или любой другой CCR5-блокатор) **(CIII)**.

Другие возможные клинические показания к определению тропизма вируса включают определение тропизма с прогностической целью в отношении прогрессирования ВИЧ-инфекции, а также определение тропизма до начала антиретровирусной терапии на случай, если в дальнейшем потребуется лечение CCR5-блокатором (например, в случае замены схемы терапии вследствие токсических эффектов антиретровирусных препаратов). На сегодняшний день недостаточно данных, свидетельствующих о целесообразности определения тропизма вируса в этих клинических ситуациях.

Литература

1. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, et al. The CCR5 and CXCR4 coreceptors — central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004; 20(1): 111–126.
2. Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med*. 2005; 11(11): 1170–1172.
3. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, et al. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1—infected individuals. *J Exp Med*. 1997; 185(4): 621–628.
4. Koot M, Keet IP, Vos AH, et al. Prognostic value of HIV-1 syncytium-inducing phenotype for rate of CD4+ cell depletion and progression to AIDS. *Ann Intern Med*. 1993; 118(9): 681–688.
5. Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et al. Prevalence of CXCR4 tropism among antiretroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis*. 2006; 194(7): 926–930.
6. Wilkin TJ, Su Z, Kuritzkes DR, et al. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral-experienced patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(4): 591–595.
7. Whitcomb JM, Huang W, Fransen S, et al. Development and characterization of a novel single-cycle recombinant-virus assay to determine human immunodeficiency virus type 1 coreceptor tropism. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(2): 566–575.
8. Trouplin V, Salvatori F, Cappello F, et al. Determination of coreceptor usage of human immunodeficiency virus type 1 from patient plasma samples by using a recombinant phenotypic assay. *J Virol*. 2001; 75(1): 251–259.
9. Westby M, Lewis M, Whitcomb J, et al. Emergence of CXCR4-using human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) variants in a minority of HIV-1-infected patients following treatment with the CCR5 antagonist maraviroc is from a pretreatment CXCR4-using virus reservoir. *J Virol*. 2006; 80(10): 4909–4920.
10. Trinh L, Han D, Huang W, et al. Technical validation of an enhanced sensitivity Trofile HIV coreceptor tropism assay for selecting patients for therapy with entry inhibitors targeting CCR5. *Antivir Ther*. 2008; 13(Suppl 3): A128
11. Toma J, Frantzell A, Cook J, et al. Phenotypic determination of HIV-1 coreceptor tropism using cell-associated DNA derived from blood samples. Paper presented at: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 16–19, 2010, 2010; San Francisco, CA.
12. Lin NH, Kuritzkes DR. Tropism testing in the clinical management of HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009; 4(6): 481–487.
13. Chapman D, Valdez H, Lewis M, et al. Clinical, virologic, and immunologic characteristics of patients with discordant phenotypic and genotypic co-receptor tropism test results. Paper presented at: 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 12–15, 2010, 2010; Boston, MA.
14. McGovern RA, Thielen A, Mo T, et al. Population-based V3 genotypic tropism assay: a retrospective analysis using screening samples from the A4001029 and MOTIVATE studies. *AIDS*. 2010; 24(16): 2517–2525.

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

(обновлено 10 января 2011 года)

При помощи современных схем антиретровирусной терапии полное излечение от ВИЧ-инфекции (эрадикация вируса) невозможно даже при добавлении новых препаратов с мощным антиретровирусным действием к схеме терапии, обеспечивающей подавление вирусной нагрузки до уровня, не определяемого современными тест-системами [1]. Главным образом это связано с образованием пула латентно инфицированных лимфоцитов CD4 на самой ранней стадии ВИЧ-инфекции [2] и длительного персистирования вируса в этих клетках (с большим периодом полужизни) несмотря на продолжительное стабильное подавление вирусемии в плазме крови [3–7]. Поэтому антиретровирусная терапия назначается для достижения следующих целей:

- снижение ВИЧ-ассоциированной заболеваемости, продление жизни и повышение качества жизни;
- восстановление и поддержание функции иммунной системы;
- снижение вирусной нагрузки до наименьшего возможного уровня и удержание ее на этом уровне в течение максимально возможного срока (см. раздел «**Определение вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) в плазме крови**»);
- профилактика передачи ВИЧ.

Подходы к лечению, рекомендуемые в этом руководстве, позволяют снизить показатели ВИЧ-ассоциированной заболеваемости и смертности [8–11], уменьшить риск перинатальной передачи ВИЧ [12] и, возможно, риск передачи ВИЧ при рискованном поведении [13–16]. При подавлении вирусной нагрузки под действием АРТ, возможно, также уменьшаются воспалительные процессы и хроническая активация иммунной системы, которые, как полагают, способствуют увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, а также заболеваний других органов и систем, которые регистрировались в когортных исследованиях (см. раздел «**Начало антиретровирусной терапии у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты**»). Снижение вирусной нагрузки до наименьшего возможного уровня и удержание ее на этом уровне в течение максимально возможного срока препятствует формированию штаммов с мутациями резистентности или отдаляет их появление, сохраняет популяцию лимфоцитов CD4 и приносит существенную клиническую пользу; все это относится к важным целям лечения [17–18].

Для достижения полного подавления вирусной нагрузки необходимо применять схемы терапии, включающие не менее двух, а лучше трех активных препаратов, принадлежащих к не менее чем двум разным фармакологическим группам. Начальную схему терапии подбирают с учетом результатов первичного исследования вируса на резистентность и других особенностей пациента (см. раздел «**С чего начинать АРТ: комбинированные схемы антиретровирусной терапии для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты**»). Если с помощью начальной схемы терапии не удастся снизить вирусную нагрузку или если вирусологический ответ на терапию через некоторое время утрачивается, необходимо быстро заменить схему терапии, которая должна включать не менее двух активных препаратов (см. раздел «**Вирусологическая и иммунологическая неудачи терапии**»). Благодаря увеличению количества антиретровирусных препаратов и появлению новых фармакологических групп антиретровирусных препаратов стало возможным стремиться к снижению вирусной нагрузки до неопределяемого уровня при лечении у всех пациентов, даже с первичной или приобретенной резистентностью вируса.

Снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, обычно происходит в первые 12–24 недели лечения. Прогностические факторы вирусологической эффективности лечения:

- высокая антиретровирусная активность схемы терапии;
- высокая степень соблюдения режима терапии [19];
- низкий уровень вирусной нагрузки перед началом лечения [20];
- относительно высокий показатель количества лимфоцитов CD4 (>200 кл $^{-1}$) [21],
- быстрое снижение уровня вирусемии на фоне лечения [20, 22].

Обычно удается добиться успеха, однако в клинической практике из-за недостаточного соблюдения режима терапии доля пациентов, у которых достигается снижение вирусной нагрузки до уровня ниже порога определения, меньше 90% (типичная частота вирусологического ответа, наблюдаемая в клинических исследованиях) [23].

Стратегии достижения целей лечения

Для достижения целей лечения приходится находить баланс между отчасти противоречащими друг другу соображениями, перечисленными ниже. Врач и пациент должны совместно определить приемлемые способы достижения целей лечения.

Выбор начальной схемы лечения

Существует несколько предпочтительных схем антиретровирусной терапии (схем выбора) и несколько альтернативных, которые рекомендуется применять в качестве начальных схем терапии (см. раздел «**С чего начинать АРТ**»). Многие схемы обладают сопоставимой эффективностью, но различаются по количеству приемов препаратов в сутки и симметричности этих приемов, количеству принимаемых таблеток, по потенциалу в отношении лекарственных взаимодействий и побочных эффектов. Схему терапии следует подбирать каждому пациенту индивидуально, чтобы способствовать максимальному соблюдению режима лечения и тем самым обеспечить длительную эффективность лечения. При выборе схемы терапии для конкретного пациента следует учитывать в том числе ожидаемые побочные эффекты, удобство режима приема препаратов, сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия антиретровирусных препаратов с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний, а также результаты генотипирования вируса на наличие мутаций резистентности к препаратам, выполненного до начала лечения.

Определение резистентности вируса к препаратам до начала лечения

По данным текущих исследований, мутантные резистентные штаммы ВИЧ обнаруживаются у 6–16% пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию [24–28], а данные некоторых исследований указывают на возможность недостаточного вирусологического ответа при наличии у пациента вирусов с первичной резистентностью (полученных при заражении) [29]. Таким образом, для того чтобы выбрать наиболее оптимальную по вирусологической активности начальную схему терапии, необходимо руководствоваться результатами генотипирования вируса, выполненного перед началом лечения (см. раздел «**Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам**»).

Повышение степени соблюдения режима приема препаратов

Недостаточно строгое соблюдение режима приема антиретровирусных препаратов может стать причиной неэффективности проводимой терапии. Причины недостаточного соблюдения режима терапии могут быть разными: слишком сложное для пациента расписание приема препаратов; индивидуальные особенности пациента, в том числе злоупотребление психоактивными веществами и депрессия; недостатки работы системы здравоохранения, в том числе перебои с поставками препаратов, недостаточная просветительская работа среди пациентов и недостаточное оказание им необходимой поддержки. Необходимо стремиться устранить факторы, которые могут неблагоприятно влиять на соблюдение режима приема препаратов, как до начала антиретровирусной терапии, так и во время приема АРТ. (См. раздел «**Соблюдение режима приема АРТ**».)

Литература

1. Dinoso JB, Kim SY, Wiegand AM, et al. Treatment intensification does not reduce residual HIV-1 viremia in patients on highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(23): 9403–9408.
2. Chun TW, Engel D, Berrey MM, et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(15): 8869–8873.
3. Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94(24): 13193–13197.
4. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*. 1997; 278(5341): 1295–1300.
5. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*. 1999; 5(5): 512–517.
6. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science*. 1997; 278(5341): 1291–1295.
7. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med*. 2003; 9(6): 727–728.

8. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9142): 1725–1730.
9. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338(13): 853–860.
10. Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, et al. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis*. 1999; 179(3): 717–720.
11. ART CC AC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008; 372(9635): 293–299.
12. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*. 1999; 341(6): 385–393.
13. Wood E, Kerr T, Marshall BD, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ*. 2009; 338: b1649.
14. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342(13): 921–929.
15. Dieffenbach CW, Fauci AS. Universal voluntary testing and treatment for prevention of HIV transmission. *JAMA*. 2009; 301(22): 2380–2382.
16. Montaner JS, Hogg R, Wood E, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet*. 2006; 368(9534): 531–536.
17. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med*. 1996; 334(7): 426–431.
18. Garcia F, de Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36(2): 702–713.
19. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1): 21–30.
20. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13(14): 1873–1880.
21. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2001; 15(6): 735–746.
22. Townsend D, Troya J, Maida I, et al. First HAART in HIV-infected patients with high viral load: value of HIV RNA levels at 12 weeks to predict virologic outcome. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*. 2009; 8(5): 314–317.
23. Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, et al. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39(2): 195–198.
24. Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W, et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naive HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis*. 2004; 189(12): 2174–2180.
25. Bennett D, McCormick L, Kline R, et al. US surveillance of HIV drug resistance at diagnosis using HIV diagnostic sera. Paper presented at: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 22–25, 2005; Boston, MA. Abstract 674.
26. Wheeler W, Mahle K, Bodnar U, et al. Antiretroviral drug-resistance mutations and subtypes in drug-naive persons newly diagnosed with HIV-1 infection, US, March 2003 to October 2006. Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25–28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 648.
27. Ross L, Lim ML, Liao Q, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naive HIV-infected individuals from 40 United States cities. *HIV Clin Trials*. 2007; 8(1): 1–8.
28. Vercauteren J, Wensing AM, van de Vijver DA, et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis*. 2009; 200(10): 1503–1508.
29. Borroto-Esoda K, Waters JM, Bae AS, et al. Baseline genotype as a predictor of virological failure to emtricitabine or stavudine in combination with didanosine and efavirenz. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23(8): 988–995.

Когда начинать антиретровирусную терапию пациентам, ранее не получавшим антиретровирусные препараты

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Антиретровирусную терапию (АРТ) следует начинать всем пациентам, у которых в анамнезе есть СПИД-индикаторное заболевание или состояние, или у которых количество лимфоцитов CD4 <350 мкл⁻¹ (AI).
- АРТ также рекомендуется пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 составляет 350–500 мкл⁻¹ (A/V*-II).
- АРТ следует начинать независимо от количества лимфоцитов CD4 пациентам с ВИЧ-ассоциированной нефропатией (ВИЧ-АН) (AII) и пациентам, у которых есть показания к лечению сопутствующего гепатита В (AIII).
- Беременным, у которых нет показаний к лечению ВИЧ-инфекции, с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ также рекомендуется назначать комбинированную схему антиретровирусной терапии (AI).
- В отношении рекомендаций по лечению пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹ мнения членов Экспертной комиссии разделились пополам: 50% членов комиссии рекомендуют начинать терапию на этой стадии ВИЧ-инфекции (B); 50% членов комиссии считают, что начать терапию на данной стадии можно, но необязательно (C) (B/C-III).
- Пациенты, начинающие прием АРТ, должны быть настроены и готовы к пожизненному приему препаратов, а также должны быть в достаточной степени проинформированы о пользе и риске антиретровирусной терапии и важности строгого соблюдения режима приема препаратов (AIII). Пациенты могут попросить начать терапию позже, кроме того, врачи в индивидуальном порядке также могут принять решение отложить терапию в связи с клиническими и (или) психосоциальными факторами.

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = не обязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или обсервационных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

* Мнения членов комиссии по поводу силы этой рекомендации разошлись: 55% проголосовало за высокую (А) и 45% проголосовало за умеренную (В).

Основная цель АРТ состоит в снижении ВИЧ-ассоциированной заболеваемости и смертности. Эта цель достигается в наибольшей степени, если АРТ максимально подавляет репликацию ВИЧ, то есть если концентрация РНК ВИЧ (вирусная нагрузка) стабильно ниже порога определения стандартных тест-систем,купаемых клиническими лабораториями. Дополнительная польза от применения АРТ, как показывает растущий опыт, состоит в уменьшении ВИЧ-ассоциированного воспаления и связанных с ним осложнений, а также в снижении риска передачи ВИЧ.

За последние 20 лет Экспертная комиссия несколько раз вносила изменения в список рекомендаций по срокам начала антиретровирусной терапии на основании преобладающих данных клинических и обсервационных когортных исследований с учетом возможностей антиретровирусной терапии на момент каждого пересмотра рекомендаций. Согласно утвержденному протоколу, любая рекомендация вносится в руководство только в случае, если она поддержана двумя третями голосов членов Экспертной комиссии. Однако в этот раз по некоторым рекомендациям в отношении показаний к началу антиретровирусной терапии голоса членов Экспертной комиссии разделились. Для рекомендаций, поддержанных менее чем двумя третями голосов членов комиссии, указаны результаты голосования.

В рандомизированных контролируемых исследованиях были получены доказательства пользы проведения антиретровирусной терапии у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <350 мкл⁻¹. Однако доказательства такой же силы в отношении пользы от начала АРТ у пациентов с более высокими показателями количества лимфоцитов CD4 еще не получены. На основании кумулятивных данных, полученных в observationalных когортных исследованиях, которые показывают, что АРТ приносит пользу, снижая как СПИД-ассоциированные, так и не ассоциированные со СПИДом заболеваемость и смертность, Экспертная комиссия сейчас рекомендует начинать АРТ пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 составляет 350–500 мкл⁻¹ (**A–B/II**). В отношении рекомендаций по лечению пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹ мнения членов Экспертной комиссии разделились пополам: 50% членов комиссии рекомендуют начинать терапию на этой стадии ВИЧ-инфекции (BIII); 50% членов комиссии считают, что начать терапию на данной стадии можно, но необязательно (CIII).

Члены Экспертной комиссии, которые рекомендуют рано начинать антиретровирусную терапию, в защиту своего мнения приводят следующие аргументы: (1) результаты по крайней мере одного когортного исследования показали, что начало АРТ при количестве лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹ увеличивает продолжительность жизни пациентов; (2) растущее осознание того факта, что ВИЧ-инфекция при отсутствии лечения может способствовать развитию многих заболеваний, не включенных в диагностические критерии СПИДа, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек и печени, а также онкологических заболеваний; (3) появление схем антиретровирусной терапии, отличающихся большей эффективностью, удобством приема и переносимостью по сравнению с комбинациями АРВ препаратов, которые больше не применяются; (4) появление все большего количества данных о том, что эффективная АРТ снижает риск передачи ВИЧ (BIII).

По мнению другой половины членов Экспертной комиссии, накопленные на сегодняшний день данные не позволяют сделать окончательный вывод о том, что АРТ принесет явную пользу всем пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹. Они также считают, что риск развития осложнений, связанных с антиретровирусной терапией, как в ближайшем, так и в отдаленном периоде, риск недостаточного соблюдения режима приема назначаемых пожизненно препаратов на бессимптомной стадии инфекции и риск формирования резистентности вируса к препаратам перевешивают возможную пользу от проведения АРТ. Поэтому эти члены Экспертной комиссии считают, что в этой ситуации назначать АРТ необязательно, и решение о начале или отсрочке терапии должно приниматься в индивидуальном порядке (CIII), пока не появятся научные данные, более отчетливо свидетельствующие о необходимости начала АРТ у таких пациентов.

Далее в тексте будет рассказано о пользе антиретровирусной терапии, связанных с ней рисках и неблагоприятных последствиях, а также о силе рекомендаций о начале терапии в зависимости от количества лимфоцитов CD4.

Польза антиретровирусной терапии

Результаты исследований, проведенных в начале эпохи комбинированной АРТ, с высокой степенью достоверности показывают, что у пациентов с развернутым симптоматическим течением ВИЧ-инфекции комбинированная АРТ с мощной антиретровирусной активностью увеличивает продолжительность жизни и уменьшает частоту СПИД-индикаторных заболеваний. В настоящее время накапливаются доказательства того, что подавление вирусной нагрузки и иммунологический ответ на фоне АРТ приводят к снижению смертности и частоты не связанных со СПИДом осложнений у пациентов с высокими количественными показателями лимфоцитов CD4 перед началом лечения. Далее приводятся обоснования позиции Экспертной комиссии, рекомендующей начинать лечение на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

Снижение смертности и (или) связанной со СПИДом заболеваемости

Пациенты, у которых в анамнезе есть СПИД-индикаторное заболевание или состояние, или у которых количество лимфоцитов CD4 <350 мкл⁻¹

У ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ выше риск развития оппортунистических заболеваний, заболеваний, не связанных со СПИДом, и смерти. В ходе рандомизированных контролируемых исследований были получены убедительные доказательства того, что у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ и (или) СПИД-ассоциированным заболеванием или состоянием в анамнезе антиретровирусная терапия увеличивает продолжительность жизни и замедляет прогрессирование ВИЧ-инфекции [1–3]. Это также подтвердилось данными нескольких обсервационных когортных исследований с длительным периодом наблюдения, в которых сравнивались клинические исходы АРТ, начатой при более высоком количестве лимфоцитов CD4 (>200 мкл⁻¹) и при более низком (<200 мкл⁻¹) [4–8].

Для поиска ответа на вопрос, когда следует начинать АРТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >200 мкл⁻¹, было проведено несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований. CIPRA HT-001 — рандомизированное клиническое исследование, которое было проведено на Гаити. Участники исследования были рандомизированы в две группы: пациентам первой группы начинали АРТ при количестве лимфоцитов CD4, составляющем 200–350 мкл⁻¹, а пациентам второй группы начинали АРТ только после снижения количества лимфоцитов CD4 до уровня ниже 200 мкл⁻¹ или развития СПИД-индикаторного заболевания или состояния. Результаты промежуточного анализа данных этого исследования показали, что у пациентов, которые начинали получать АРТ позже, показатели смертности (отношение рисков [ОР] = 4,0; $p = 0,0011$) и заболеваемости туберкулезом (ОР = 2,0; $p = 0,0125$) были значимо выше, чем у пациентов, которые начинали получать АРТ при количестве лимфоцитов CD4 200–350 мкл⁻¹ [9].

На основании этих результатов независимый комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал прекратить это исследование досрочно.

Исследование SMART — многонациональное исследование, в которое было включено 5400 пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹. Участники исследования были рандомизированы на две группы: пациенты первой группы получали антиретровирусную терапию непрерывно с момента включения в исследование, а пациенты второй группы начинали получать антиретровирусные препараты только после снижения количества лимфоцитов CD4 до уровня <250 мкл⁻¹ и прерывали лечение, когда количество лимфоцитов CD4 снова достигало уровня >350 мкл⁻¹. При анализе подгрупп, в который были включены данные 249 участников исследования, которые на момент начала исследования не получали антиретровирусные препараты, было обнаружено, что у пациентов, которым была немедленно начата терапия, риск развития серьезных заболеваний и состояний, как связанных, так и не связанных со СПИДом, был в целом ниже, чем у пациентов, которые начинали получать терапию только после снижения количества лимфоцитов CD4 до уровня <250 мкл⁻¹ ($p = 0,06$) [10].

На основании результатов всех этих исследований Экспертная комиссия рекомендует начинать антиретровирусную терапию (АРТ) всем пациентам, у которых в анамнезе есть СПИД-индикаторное заболевание или состояние, или у которых количество лимфоцитов CD4 <350 мкл⁻¹ (AI).

Пациенты, у которых количество лимфоцитов CD4 составляет 350–500 мкл⁻¹

Рандомизированные клинические исследования с применением современных схем антиретровирусной терапии среди пациентов с количеством лимфоцитов >350 мкл⁻¹, результаты которых позволили бы ответить на вопрос, когда следует начинать антиретровирусную терапию пациентам с количеством лимфоцитов CD4 350–500 мкл⁻¹, не проводились. По данным Сотрудничества в области когортных исследований АРТ (ART Cohort Collaboration, ART-CC), полученным при анализе 61798 пациенто-лет наблюдения, у пациентов, начинающих АРТ при количестве лимфоцитов CD4 ≥ 350 мкл⁻¹ ниже риск развития СПИДа или наступления смерти в течение последующих 5 лет наблюдения, чем у пациентов, начинающих АРТ при количестве лимфоцитов CD4 200–349 мкл⁻¹ [11]. Полученные недавно результаты досконального анализа данных этой объединенной когорты показали, что откладывание терапии до снижения количества лимфоцитов до уровня 251–350 мкл⁻¹ сопровождалось увеличением частоты прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа и смертности по сравнению с пациентами, которым начинали АРТ при количестве лимфоцитов 351–450 мкл⁻¹ (отношение рисков: 1,28; 95% -й ДИ: 1,04–1,57) [6].

Североамериканское партнерство по научным исследованиям и проектам в области когортных исследований ВИЧ-инфекции (NA-ACCORD) ведет общую базу данных североамериканских когортных исследований, в которых ведется наблюдение за ВИЧ-инфицированными независимо от того, когда они начинают терапию. По результатам анализа базы данных NA-ACCORD, в группе из 6278 пациентов, которые начали получать АРТ после снижения количества лимфоцитов CD4 до уровня <350 мкл⁻¹, риск смерти был выше, чем в группе из 2084 пациентов, которые начали получать АРТ при количестве лимфоцитов CD4 351–500 мкл⁻¹ (отношение рисков: 1,69; 95% -й ДИ: 1,26–2,26) после коррекции с учетом других факторов риска, по которым эти группы различались [12].

При интерпретации результатов, полученных в этих когортных исследованиях, очень важно понимать, что хотя относительный риск смерти статистически доказан, абсолютное количество случаев смерти было небольшим. В этих когортных исследованиях на величину относительного риска могли повлиять не оценивавшиеся вмешивающиеся факторы (конфаундеры), которые, соответственно, не учитывались при проведении анализа. Результаты этих обсервационных когортных исследований указывают на то, что откладывание начала АРТ до снижения количества лимфоцитов CD4 до уровня <350 мкл⁻¹ способно причинить вред пациенту. Исходя из представленных результатов обсервационных исследований в совокупности с появлением биологических доказательств повреждения разных органов и систем на фоне активной репликации вируса, поддерживающей в организме процессы хронического воспаления, а также потенциального снижения риска передачи ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии (см. ниже), Экспертная комиссия рекомендует начинать АРТ у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 350–500 мкл⁻¹. Мнения членов комиссии по поводу силы этой рекомендации разошлись: 55% проголосовало за высокую (А) и 45% проголосовало за умеренную (В) (А/В-II).

Пациенты, у которых количество лимфоцитов CD4 составляет >500 мкл⁻¹

NA-ACCORD также сравнило данные пациентов, которые начали получать АРТ при количестве лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹, и пациентов, которые начали получать лечение при количестве лимфоцитов CD4 <500 мкл⁻¹. Скорректированные показатели смертности были значимо выше в группе из 6935 пациентов, которые начали получать АРТ после снижения количества лимфоцитов CD4 до уровня <500 мкл⁻¹. По сравнению с группой из 2200 пациентов, которые начали получать терапию при количестве лимфоцитов CD4 > 500 мкл⁻¹ (отношение рисков: 1,94; 95% -й ДИ: 1,37–2,79) [12]. Несмотря на то, что это исследование было крупным и в целом отражало общий уровень оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным в США, у него было несколько недостатков, в том числе связанных с тем, что количество случаев смерти в этом исследовании было небольшим, а также с тем, что нельзя исключить влияние не оценивавшихся вмешивающихся факторов (конфаундеров), которые, могли повлиять на клинические исходы независимо от АРТ.

Напротив, при анализе данных объединенного когортного исследования ART-CC не удалось доказать пользу от начала АРТ для пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >450 мкл⁻¹. Однако при этом анализе данных также не было выявлено вреда от начала АРТ на этой стадии ВИЧ-инфекции [6]. Откладывание начала АРТ до снижения количества лимфоцитов до уровня 351–450 мкл⁻¹ не сопровождалось увеличе-

нием риска прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или наступления смерти по сравнению с началом терапии при количестве лимфоцитов CD4 451–550 мкл⁻¹ (отношение рисков: 0,99; 95%-й доверительный интервал [ДИ]: 0,76–1,29). В этом исследовании также было установлено, что доля пациентов с количеством лимфоцитов CD4 451–550 мкл⁻¹, у которых наступила стадия СПИДа или смерть до того, как количество лимфоцитов CD4 снизилось до уровня <450 мкл⁻¹, очень мала (1,6%; 95%-й ДИ: 1,1–2,1%).

На основании этих данных, а также новых данных о патогенезе ВИЧ-инфекции и растущей уверенности в том, что ВИЧ-инфекция при отсутствии лечения может способствовать развитию многих заболеваний, не включенных в диагностические критерии СПИДа (см. ниже), половина членов Экспертной комиссии рекомендуют начинать АРТ ВИЧ-инфицированным пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹ (VIII).

Другая половина членов Экспертной комиссии выступила против того, чтобы широко рекомендовать начинать АРТ при высоких количественных показателях лимфоцитов CD4, считая, что на этой стадии ВИЧ-инфекции назначать АРТ необязательно, и решение о начале или отсрочке терапии должно приниматься в индивидуальном порядке (CIII). Свое мнение члены Экспертной комиссии аргументировали тем, что количество данных в поддержку начала терапии уменьшается при возрастании количества лимфоцитов до уровня выше 350–500 мкл⁻¹, общая польза от проведения АРТ на этой стадии не установлена, кроме того, при раннем начале лечения могут возникнуть осложнения антиретровирусной терапии, связанные с ее длительным применением.

При обсуждении вопроса о начале АРТ пациенту с высокими показателями количества лимфоцитов CD4 (>500 мкл⁻¹) врачи должны сообщать своим пациентам о том, что убедительных доказательств клинической пользы раннего начала терапии еще не получено. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении (как рандомизированные клинические исследования, так и когортные исследования) для оценки краткосрочной и долгосрочной пользы от проведения АРТ как с клинической точки зрения, так и с точки зрения общественного здравоохранения, а также для оценки экономической эффективности начала АРТ при высоких показателях количества лимфоцитов CD4. Результаты, полученные в этих исследованиях, послужат основой для пересмотра текущих рекомендаций Экспертной комиссии.

Влияние антиретровирусной терапии на смертность, связанную с ВИЧ-инфекцией

Смертность и заболеваемость, связанные с ВИЧ-инфекцией, обусловлены не только иммунодефицитом, но также непосредственным действием ВИЧ на определенные органы и системы и непрямым воздействием ВИЧ-ассоциированного воспаления на эти органы и системы. В целом, текущие данные позволяют сделать следующие выводы:

- При отсутствии лечения ВИЧ-инфекция пагубно влияет на организм независимо от стадии заболевания.
- Лечение приносит существенную пользу даже в случаях, когда оно начинается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Однако если лечение начато на поздней стадии, вред, нанесенный организму репликацией вируса на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции, может быть необратимым.
- Раннее начало лечения может предотвратить вред, связанный с репликацией ВИЧ на ранних стадиях инфекции.

В клинических исследованиях было показано, что устойчивое подавление вирусной нагрузки и поддержание количества лимфоцитов CD4 на высоком уровне, главным образом в результате проведения эффективной АРТ, отдаляют или предупреждают развитие некоторых осложнений, не включенных в диагностические критерии СПИДа, например, ВИЧ-ассоциированного заболевания почек. Устойчивое подавление вирусной нагрузки и восстановление функции иммунной системы могут также замедлить или предупредить развитие других заболеваний, в том числе заболеваний печени, сердечно-сосудистых заболеваний и онкологических заболеваний, о чем рассказывается ниже.

ВИЧ-ассоциированная нефропатия (ВИЧ-АН)

ВИЧ-АН — наиболее частая причина хронического заболевания почек у ВИЧ-инфицированных, которая может привести к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности [13]. ВИЧ-АН развивается практически только у пациентов негроидной расы. Случаи ВИЧ-АН наблюдались при любом

количестве лимфоцитов CD4. По-видимому, активная репликация вируса служит непосредственным фактором, приводящим к повреждению ткани почек [14]. ВИЧ-АН чрезвычайно редко встречается у пациентов, у которых вирусологическая нагрузка подавлена [15]. АРТ у пациентов с ВИЧ-АН позволяет сохранить функцию почек и увеличить продолжительность жизни [16–18], поэтому всем пациентам с ВИЧ-АН рекомендуется начинать АРТ (AII).

Сочетанная инфекция вирусом гепатита В (ВГВ) и (или) вирусом гепатита С (ВГС)

На фоне ВИЧ-инфекции ускоряется течение вирусного гепатита, в том числе с развитием таких его осложнений, как цирроз печени, терминальная стадия печеночной недостаточности, печеночно-клеточный рак, и фульминантная печеночная недостаточность [19–20]. Хотя механизмы ускорения течения гепатита у ВИЧ-инфицированных пациентов пока до конца не ясны, определенную роль в этом играют связанный с ВИЧ иммунодефицит и прямое взаимодействие ВИЧ со звездчатыми клетками (клетками Ито) и клетками Купфера в печени [21–24]. АРТ может замедлить прогрессирование вирусного гепатита В или С за счет сохранения или восстановления функции иммунной системы и уменьшения связанных с ВИЧ-инфекцией процессов хронической активации иммунной системы и хронического воспаления [25–27]. Антитретровирусные препараты, обладающие активностью против ВИЧ и ВГВ (например, тенофовир дизопроксила фумарат [ТДФ], ламивудин [ЗТС], эмтрицитабин [ФТС]), предотвращают развитие тяжелого поражения печени, напрямую подавляя репликацию ВГС [28–29]. Хотя антитретровирусные препараты не способны напрямую подавлять репликацию вируса гепатита С, подавление вирусной нагрузки ВИЧ или увеличение количества лимфоцитов CD4 способствуют улучшению результатов лечения гепатита С [30]. При хроническом вирусном гепатите повышается риск лекарственного поражения печени, обусловленного гепатотоксичностью антитретровирусных препаратов; однако у большинства ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническими гепатитами клинически значимые гепатотоксические эффекты не развиваются, особенно у пациентов, получающих рекомендованные схемы антитретровирусной терапии [31–33]. По данным некоторых исследований, гепатотоксичность препаратов отмечается чаще у пациентов с более поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Невирапин (NVP) является очень важным исключением: реакция гиперчувствительности к невирапину и сопутствующее лекарственное поражение печени чаще развиваются у пациентов с более высокими показателями количества лимфоцитов CD4 [34]. В совокупности эти данные свидетельствуют о целесообразности раннего начала антитретровирусной терапии пациентам с сочетанной инфекцией ВГВ и, возможно, ВГС (CIII) с целью снижения риска прогрессирования вирусного гепатита. Кроме того, всем ВИЧ-инфицированным пациентам с сочетанной инфекцией ВГВ, у которых есть показания к лечению гепатита В, в схемы АРТ следует включать препараты, обладающие двойной активностью – против ВИЧ и ВГВ (AIII).

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания – одна из важных причин смертности ВИЧ-инфицированных. Они составляют треть от всех случаев тяжелых заболеваний, не связанных со СПИДом, и являются причиной по меньшей мере 10% всех случаев смерти ВИЧ-инфицированных пациентов [35–36]. В исследованиях была установлена связь между применением конкретных антитретровирусных препаратов и повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [37–38]. Некоторые схемы АРТ увеличивают атерогенный потенциал липидов крови, как показало сравнение размеров частиц липопротеинов у ВИЧ-инфицированных мужчин и у мужчин контрольной группы, не инфицированных ВИЧ [39]. Возможно, у пациентов с нелеченой ВИЧ-инфекцией также повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам некоторых перекрестных исследований, у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечаются повышенные уровни воспалительных маркеров и больше выражена эндотелиальная дисфункция, чем у пациентов контрольной группы, не инфицированных ВИЧ [40–42]. В двух рандомизированных исследованиях было обнаружено повышение маркеров воспаления и повышение активности свертывающей системы крови после прекращения приема антитретровирусных препаратов [43–44]. Результаты одного исследования позволяют предположить, что АРТ способна улучшать эндотелиальную функцию [45].

В исследовании SMART риск сердечно-сосудистых событий был выше у участников исследования, рандомизированных в группу планового прерывания АРТ под контролем количества лимфоцитов CD4, по сравнению с пациентами, продолжавшими прием АРТ [46]. В других исследованиях АРТ приводила к улучшению показателей, связанных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе

снижению уровня маркеров воспаления, (например, уровня интерлейкина-6 [ИЛ-6] и уровня С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом [СРБвч]) и выраженности эндотелиальной дисфункции [41, 45]. Кроме того, прослеживается слабая связь между низким количеством лимфоцитов CD4 на фоне терапии и краткосрочным риском сердечно-сосудистых заболеваний [42, 47–48]. Однако по крайней мере в одном из когортных исследований (исследовании CASCADE) связь между количеством лимфоцитов CD4 и смертельными сердечно-сосудистыми заболеваниями после коррекции по уровню РНК ВИЧ в плазме крови перестала быть статистически значимой. Все эти данные в совокупности — наличие связи между вирусемией и эндотелиальной дисфункцией и воспалением, повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний после прекращения приема антиретровирусных препаратов, а также связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и истощением пула лимфоцитов CD4 — свидетельствуют о том, что подавление вирусемии ВИЧ на ранней стадии способствует снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний (VIII).

Онкологические заболевания

Результаты нескольких популяционных (эпидемиологических) исследований свидетельствуют о том, что пациенты с хронической ВИЧ-инфекцией чаще болеют онкологическими заболеваниями, не включенными в диагностические критерии СПИДа, чем население в целом. Заболеваемость онкологическими болезнями, не включенными в диагностические критерии СПИДа, у ВИЧ-инфицированных оказалась выше по сравнению с контрольной группой, подобранной по остальным параметрам [49]. В крупных когортных исследованиях, включающих большей частью пациентов, получающих АРТ, была обнаружена устойчивая связь между низкими количественными показателями лимфоцитов CD4 (<350–500 мкл⁻¹) и риском развития онкологических заболеваний, как включенных, так и не включенных в диагностические критерии СПИДа [42, 47, 50–53]. В исследовании ANRS C04 у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <500 мкл⁻¹ относительные риски всех изучавшихся онкологических заболеваний оказались статистически значимыми (за исключением анального рака) по сравнению с пациентами с текущим количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹, кроме того, был показано, что АРТ защищает от ВИЧ-ассоциированных онкологических заболеваний [50]. Обусловленный ВИЧ-инфекцией иммунодефицит играет наиболее важную роль в развитии онкологических заболеваний, связанных с хроническими вирусными инфекциями (например, ВГВ, ВГС, вирусом папилломы человека [ВПЧ], вирусом Эпштейна-Барр [ВЭБ], вирусом герпеса человека 8-го типа [ВГЧ-8]) [54–55]. Кроме того, вирусемия ВИЧ может быть самостоятельным фактором, повышающим риск развития неходжкинской лимфомы и других СПИД-индикаторных онкологических заболеваний независимо от других факторов риска [53, 56]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что назначение АРТ для подавления репликации ВИЧ и поддержание количества лимфоцитов CD4 на уровне, превышающем 350–500 мкл⁻¹, может способствовать снижению риска развития онкологических заболеваний, как включенных, так и не включенных в диагностические критерии СПИДа (CIII).

Нейрокогнитивные нарушения

Еще в начале эпидемии ВИЧ-инфекции ВИЧ бы обнаружен в ткани головного мозга [57], что послужило основанием для предположения, что именно ВИЧ вызывает СПИД-дементный комплекс (ВИЧ-деменцию) [58]. Уменьшение выраженности симптомов СПИД-дементного комплекса (ВИЧ-деменции) на фоне АРТ подтвердило это предположение [59–60]. Данные обсервационного когортного исследования CASCADE продемонстрировали резкое уменьшение показателей заболеваемости ВИЧ-ассоциированной деменцией после начала широкого применения комбинированной АРТ, с 6,49 на 1000 пациенто-лет (до 1997 года) до 0,66 на 1000 пациенто-лет (2003–2006 гг.) [61]. В этом когортном исследовании было установлено, что у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ риск развития ВИЧ-ассоциированной деменции был наименьшим. ВИЧ-инфекция также вызывает ряд менее тяжелых неврологических нарушений, в том числе нейропсихологические изменения, замедление скорости обработки информации, а также нейрокогнитивные нарушения, препятствующие повседневной активности [62]. Такие нарушения также наблюдались чаще у пациентов с низким значением надирного количественного показателя лимфоцитов CD4 перед началом терапии и (или) низким количественным показателем лимфоцитов CD4 на фоне терапии [63–64]. Однако необходимо провести дополнительные клинические исследования, чтобы определить относительный вклад продолжающейся репликации ВИЧ и потенциального нейротоксического действия антиретровирусных препаратов в развитие нейрокогнитивной дисфункции. Предупреждает ли раннее начало антиретровирусной терапии развитие ВИЧ-ассоциированной нейрокогнитивной

дисфункции, пока неясно. Тем не менее, развитие неврологических осложнений при неконтролируемой репликации ВИЧ и снижении количества лимфоцитов CD4 позволяет предположить, что раннее начало АРТ может принести пользу (СIII).

Восстановление иммунной системы на фоне терапии у пациентов разных возрастных групп

Иммунологический ответ (прирост количества лимфоцитов CD4) служит важным прогностическим фактором заболеваемости и смертности в ближайшем и отдаленном периодах. Начало лечения в пожилом возрасте обычно сопровождается менее выраженным приростом количества лимфоцитов CD4; если начинать терапию в молодом возрасте, то можно ожидать, что иммунологический ответ будет более выраженным, а клинические результаты лечения, возможно, будут лучше [65–67] (СIII).

Активация Т-лимфоцитов и воспаление

Для нелеченой ВИЧ-инфекции на ранней стадии характерно хроническое высокоактивное воспаление и активация Т-лимфоцитов [68–70]. Степень активации Т-лимфоцитов во время нелеченой ВИЧ-инфекции определяет риск дальнейшего прогрессирования ВИЧ-инфекции независимо от других факторов, например уровня РНК ВИЧ в плазме крови и количества циркулирующих в крови лимфоцитов CD4 [71–72]. АРТ приводит к быстрому, но часто неполному снижению уровней большинства маркеров ВИЧ-ассоциированного иммунного воспаления [73–77]. Сохраняющаяся активация Т-лимфоцитов и (или) дисфункция Т-лимфоцитов на фоне АРТ особенно выражена у пациентов, которые начинают получать АРТ на поздней стадии ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 <350 мкл⁻¹) [74, 77–78]. Степень выраженности сохраняющегося воспаления на фоне лечения, о которой судят по уровню интерлейкина-6, может быть независимым прогностическим фактором смерти [44]. В совокупности это наблюдения свидетельствуют в пользу раннего начала АРТ по крайней мере по двум причинам. Во-первых, на фоне лечения уменьшается выраженность воспаления и активации Т-лимфоцитов, что может привести к уменьшению краткосрочного риска заболеваемости и смертности, как СПИД-ассоциированных, так и не ассоциированных со СПИДом [44, 79–80]. Во-вторых, поскольку степень остаточного воспаления и (или) Т-клеточной дисфункции на фоне АРТ, по-видимому, выше у пациентов с низким значением надирного количественного показателя лимфоцитов CD4 перед началом терапии [74, 77–78], при раннем начале АРТ остаточные иммунные нарушения на фоне терапии будут меньше, и в связи с этим можно ожидать снижения риска осложнений, связанных и не связанных со СПИДом (СIII).

Профилактика передачи ВИЧ

Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку

Эффективная АРТ снижает риск передачи ВИЧ. Наиболее значительным и хорошо изученным примером такого снижения риска служит применение АРТ у беременных для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР). Эффективное подавление репликации ВИЧ, о котором судят по снижению уровня РНК ВИЧ в плазме крови, является определяющим фактором для снижения перинатальной передачи ВИЧ. В США применение комбинированной АРТ во время беременности снизило частоту перинатальной передачи ВИЧ примерно с 20–30% до <2% [81]. Поэтому всем ВИЧ-инфицированным беременным рекомендуется назначать комбинированные схемы антиретровирусной терапии для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (**А1**), даже если у матери нет показаний к началу лечения ВИЧ-инфекции. После родов решение о продолжении антиретровирусной терапии должно приниматься с учетом наличия у матери показаний к началу антиретровирусной терапии, которые установлены для не беременных ВИЧ-инфицированных. Подробные рекомендации см. в руководстве по профилактике перинатальной передачи ВИЧ (<http://aidsinfo.nih.gov/content/files/PerinatalGL.pdf>) [82].

Профилактика передачи ВИЧ половым путем

Поступающие данные подтверждают справедливость утверждения «лечение обеспечивает профилактику» в отношении передачи ВИЧ половым путем. Снижение уровня РНК ВИЧ в плазме крови сопровождается уменьшением концентрации вирусных частиц в секрете половых путей [83–84]. В исследованиях с участием серодискордантных гетеросексуальных пар была установлена связь между уровнем вирусии в плазме крови и риском передачи ВИЧ: чем ниже был уровень РНК ВИЧ в плазме крови у ВИЧ-инфицированного полового партнера, тем реже были случаи передачи ВИЧ [85–89]. Результаты этих исследований, а также других обсервационных исследований и анализа математических моделей, показавшие снижение частоты случаев передачи ВИЧ в серодискордантных гетеросексуальных парах после начала АРТ, свидетельствуют о значимом уменьшении вероятности заражения ВИЧ половым путем от человека, получающего вирусологически эффективную схему АРТ и строго соблюдающего режим лечения, у которого нет сопутствующих инфекций, передающихся половым путем [88–93]. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что вирусологически эффективная АРТ, по-видимому, снижает риск передачи ВИЧ неинфицированному половому партнеру независимо от количества лимфоцитов CD4 (**В11**).

Возможные неблагоприятные последствия раннего начала АРТ

Раннее начало терапии может не только принести пользу, но и привести к разным неблагоприятным последствиям. Опасения в отношении развития отдаленных токсических эффектов антиретровирусных препаратов и формирования резистентности вируса к применяющимся препаратам служат обоснованием для откладывания начала АРТ на более поздний срок. Раннее начало АРТ — при высоких показателях количества лимфоцитов CD4 (т. е. >500 кл⁻¹) — увеличивает общую продолжительность периода приема препаратов. Однако, учитывая то, что ожидаемая продолжительность времени приема антиретровирусных препаратов исчисляется десятилетиями, для большинства пациентов эти дополнительные несколько лет приема препаратов в процентном отношении составят очень небольшую часть от общего количества лет терапии.

Хотя новые схемы АРТ в целом лучше переносятся, более удобны для приема и обладают большей антиретровирусной активностью по сравнению с ранее применявшимися схемами, пока накоплено меньше данных о безопасности их длительного приема. Данные в пользу начала АРТ при количестве лимфоцитов CD4 >350 кл⁻¹ были получены в когортных исследованиях (т. е. NA-ACCORD и ART-CC), в которых пациенты получали в основном схемы терапии, реже применяющиеся в клинической практике. В этих исследованиях были получены данные о клинических конечных точках — частоте случаев смерти и (или) прогрессирования до стадии СПИДа — но не было представлено никакой информации о токсичности лекарственных препаратов, резистентности вируса к препаратам и степени соблюдения режимов терапии. Поэтому при рассмотрении вопроса о раннем начале терапии опасения, связанные с возможными неблагоприятными последствиями этого решения, остаются.

Токсичность антиретровирусных препаратов и качество жизни

Ранее начало антиретровирусной терапии удлинляет прием антиретровирусных препаратов на несколько лет. В исследовании D: A: D было обнаружена связь между увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и кумулятивным воздействием некоторых препаратов, принадлежащих к группам нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и ингибиторов протеазы (ИП) [38, 94]. В исследовании SMART у пациентов, непрерывно принимавших антиретровирусные препараты, наблюдалось значимо более выраженное снижение минеральной плотности костной ткани по сравнению с пациентами, которым временно прерывали АРТ или откладывали срок ее начала [46]. При кумулятивном приеме антиретровирусных препаратов в течение нескольких десятилетий возможно развитие осложнений, о которых пока ничего не известно. Перечень известных токсических эффектов антиретровирусных препаратов приведен в разделе «**Побочные эффекты антиретровирусных препаратов**».

Хотя АРТ часто улучшает качество жизни пациентов с симптоматической ВИЧ-инфекцией, она также может снижать качество жизни некоторых пациентов, особенно пациентов, у которых не было клинических симптомов заболевания на момент начала терапии. Большинство антиретровирусных препаратов, которые сейчас применяются в составе начальных схем АРТ, хотя и характеризуются лучшей переносимостью и более удобным режимом приема по сравнению со старыми препаратами, все-таки способны вызывать побочные эффекты, снижающие качество жизни. Например, эфавиренз (EFV) может вызывать нейрокогнитивные нарушения или расстройства психики, а все ИП вызывают расстройство ЖКТ. Кроме того, некоторые пациенты считают, что ежедневный прием препаратов настолько неудобен, что перевешивает общую пользу от АРТ, и стремятся отложить терапию на как можно более поздний срок.

Резистентность вируса к лекарственным препаратам

Очень раннее начало антиретровирусной терапии может привести к раннему формированию мутантных штаммов у пациентов, которые недостаточно соблюдают режим приема препаратов. Это приводит к утрате возможности применения важных АРВ препаратов и групп АРВ препаратов в последующих схемах лечения и риску передачи резистентных штаммов ВИЧ. Настрой на длительное соблюдение режима приема препаратов у пациентов с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции может угасать, особенно если лечение начинают задолго до появления риска развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний и риска наступления смерти. Современные схемы АРТ благодаря повышенному удобству приема препаратов и более мощной антиретровирусной активности способствуют улучшению степени соблюдения режима приема препаратов и снижению риска развития резистентности ВИЧ к препаратам. Результаты одного исследования позволили предположить, что вероятность обнаружения резистентных штаммов вируса при вирусологической неудаче терапии меньше у пациентов, которые начали получать АРТ при более высоких количественных показателях лимфоцитов CD4 [95]. Строгое соблюдение режима приема антиретровирусных препаратов является ключевым фактором для успешного подавления репликации вируса, в чем следует убедить пациента до начала терапии и о чем необходимо регулярно напоминать во время последующих посещений на фоне терапии.

Недостаточное соблюдение режима приема антиретровирусных препаратов

Строгое соблюдение режима приема препаратов крайне важно при любом количестве лимфоцитов CD4 для достижения полной супрессии репликации вируса и предотвращения образования резистентных штаммов. Недостаточное соблюдение режима терапии может быть обусловлено разными поведенческими и социальными факторами, к которым в том числе относятся нелеченные серьезные психические расстройства, активное употребление психоактивных веществ, неблагоприятные социальные обстоятельства, опасения по поводу побочных эффектов, пропуски запланированных посещений клиники. Клиницистам необходимо выявлять эти факторы и принимать соответствующие меры по их устранению, как до, так и после начала АРТ. Некоторые стратегии по улучшению степени соблюдения режима терапии описаны в разделе «**Соблюдение режима приема АРТ**».

Стоимость

Хотя раннее начало АРТ увеличивает ежегодные затраты на лечение, в нескольких исследованиях, в которых анализировались математические модели оказания помощи, была доказана экономическая эф-

фективность начала антиретровирусной терапии вскоре после установления диагноза [96–98]. По данным исследований, ежегодные затраты на оказание медицинской помощи пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹ в 2,5 раз превышают затраты на оказание медицинской помощи пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ [99]. В структуре расходов на оказание медицинской помощи пациентам с поздними стадиями ВИЧ-инфекции большую долю составляют расходы на лечение неантиретровирусными препаратами и на госпитализации. Однако сравнение расходов на оказание медицинской помощи пациентам, которым начинают АРТ при количестве лимфоцитов 350–500 мкл⁻¹, и пациентам, которым начинают АРТ при количестве лимфоцитов >500 мкл⁻¹, не проводилось.

Резюме

В ранних версиях этого руководства по проведению антиретровирусной терапии опасения по поводу токсических эффектов антиретровирусных препаратов при длительном применении, снижения качества жизни и риска формирования резистентных штаммов ВИЧ служили основными причинами для как можно более позднего начала АРТ. В основе всех этих доводов лежало убеждение, что при высоких количественных показателях лимфоцитов CD4 вред, наносимый организму репликацией вируса, намного меньше вреда, связанного с токсическим действием антиретровирусных препаратов. Сейчас появились новые данные, свидетельствующие о том, что нелеченая ВИЧ-инфекция наносит существенный вред здоровью на любой стадии. Кроме того, сейчас появились комбинации препаратов, которые характеризуются лучшей переносимостью по сравнению с ранее применявшимися схемами АРТ, что повышает эффективность лечения и способствует повышению степени соблюдения режима приема препаратов [100]. Поэтому эта версия руководства ориентирует врачей на раннее назначение лечения при ВИЧ-инфекции и работу по предупреждению или устранению побочных эффектов антиретровирусных препаратов для того, чтобы избежать неблагоприятного влияния нелеченой ВИЧ-инфекции на организм.

Рекомендации

На основании совокупности приведенных выше доказательных данных с разной степенью весомости Экспертная комиссия рекомендует:

- Антиретровирусную терапию (АРТ) следует начинать всем пациентам, у которых в анамнезе есть СПИД-индикаторное заболевание или состояние, или у которых количество лимфоцитов CD4 <350 мкл⁻¹ (**A1**).
- АРТ также рекомендуется пациентам, у которых количество лимфоцитов CD4 составляет 350–500 мкл⁻¹ (**A/B*–II**).
- АРТ следует начинать независимо от количества лимфоцитов CD4 пациентам с ВИЧ-ассоциированной нефропатией (ВИЧ-АН) (**AII**) и пациентам, у которых есть показания к лечению сопутствующего гепатита В (**AIII**).
- Беременным, у которых нет показаний к лечению ВИЧ-инфекции, с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ рекомендуется также назначать комбинированную схему антиретровирусной терапии (**A1**).
- В отношении рекомендаций по лечению пациентов с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹ мнения членов Экспертной комиссии разделились пополам: 50% членов комиссии рекомендуют начинать терапию на этой стадии ВИЧ-инфекции (B); 50% членов комиссии считают, что начать терапию на данной стадии можно, но необязательно (C) (**B/C–III**).
- Пациенты, начинающие прием АРТ, должны быть настроены и готовы к пожизненному приему препаратов, а также должны быть в достаточной степени проинформированы о пользе и риске антиретровирусной терапии и важности строгого соблюдения режима приема препаратов (**AIII**).
- Пациенты могут попросить начать терапию позже, кроме того, врачи в индивидуальном порядке также могут принять решение отложить терапию в связи с клиническими и (или) психосоциальными факторами.
- * Мнения членов комиссии по поводу силы этой рекомендации разошлись: 55% проголосовало за высокую (**A**) и 45% проголосовало за умеренную (**B**).

Состояния, при которых предпочтительнее начинать АРТ немедленно

В некоторых случаях допустимо отложить АРТ. Однако при некоторых заболеваниях и состояниях необходимость в немедленном начале АРТ возрастает. К ним относятся:

- беременность **(AI)** (подробные рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных беременных изложены в руководстве по профилактике перинатальной передачи ВИЧ (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>)) [82];
- СПИД-индикаторные заболевания или состояния **(AI)**;
- острые оппортунистические инфекции (см. обсуждение ниже);
- низкое количество лимфоцитов CD4 (т. е. <200 мкл⁻¹) **(AI)**;
- быстрое снижение количества лимфоцитов CD4 (т. е. снижение более чем на 100 мкл⁻¹ в год) **(AIII)**;
- высокая вирусная нагрузка (т. е. >100 000 копий/мл) **(BII)**;
- ВИЧ-АН **(AII)**;
- сочетанная инфекция ВГВ при наличии показаний к лечению гепатита В **(AIII)**.

Острые оппортунистические инфекции

У пациентов с оппортунистическими инфекциями, для которых не существует эффективного лечения (например, с криптоспоридиозом, микроспоридиозом, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатией), но при которых АРТ может улучшить клинический исход через восстановление функции иммунной системы, польза от АРТ перевешивает любой повышенный риск, поэтому лечение ВИЧ-инфекции должно быть начато безотлагательно **(AIII)**.

В случае оппортунистических инфекций, таких как криптококковый менингит или атипичные (нетуберкулезные) микобактериальные инфекции, при которых немедленное начало терапии сопровождается повышенным риском развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС), возможно, АРТ следует отложить на короткое время [101–102] **(CIII)**.

В случае других оппортунистических инфекций, например, пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis jirovecii*), раннее начало АРТ увеличивает продолжительность жизни, поэтому ее следует начинать безотлагательно [3] **(AI)**.

У пациентов с активным туберкулезом начало АРТ в первые 1–2 месяца от начала противотуберкулезной терапии, по-видимому, приводит к существенному увеличению продолжительности жизни [103–104] (см. раздел «ВИЧ-инфицированные, больные туберкулезом»).

Подробная информация о том, когда следует начинать АРТ ВИЧ-инфицированным пациентам с разными оппортунистическими инфекциями, приведена в «Руководстве по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков» (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI_041009.pdf) [105].

Состояния и заболевания, при которых допустимо отложить начало АРТ

Некоторые пациенты и их лечащие врачи могут принять решение отложить начало АРТ на некоторый период времени в связи с клиническими или индивидуальными обстоятельствами. Степень, в которой эти факторы могут влиять на сроки начала АРТ, зависят от количества лимфоцитов CD4 и показателей вирусной нагрузки. Хотя откладывание начала лечения в связи с приведенными ниже причинами может быть целесообразно у пациентов с высокими количественными показателями лимфоцитов CD4 (т. е. >500 мкл⁻¹), у пациентов с существенно более низкими количественными показателями лимфоцитов CD4 (т. е. <200 мкл⁻¹) начало терапии можно откладывать только в очень редких случаях, при этом пациент должен находиться под тщательным клиническим наблюдением. Возможно предоставление короткой отсрочки начала терапии, чтобы дать пациенту немного больше времени на подготовку к началу пожизненного лечения.

Когда выявлены существенные препятствия, мешающие строгому соблюдению режима терапии

Откладывание начала терапии пациентам с высокими количественными показателями лимфоцитов CD4 при наличии факторов риска недостаточного соблюдения режима приема препаратов разумно, если за

этот период будут приняты меры по устранению этих факторов. Однако показания к безотлагательному началу АРТ (см. выше) перевешивают наличие прогностических факторов, указывающих на вероятность плохого соблюдения режима терапии.

Существует несколько способов оценки степени соблюдения режима терапии пациентом. Лучше всего оценивать соблюдение режима терапии путем опроса пациента, который нужно проводить при каждом визите пациента в клинику, выбрав одну из надежных и эффективных методик опроса, хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике [106–107]. Если есть возможность объективно оценивать соблюдение режима терапии (например, отслеживание записей в журнале выдачи препаратов, подсчет количества таблеток), то эти методы тоже нужно применять после начала терапии [108–110]. Непрерывная оценка степени соблюдения режима терапии и консультирование по этому важному вопросу позволяет клиницисту принимать необходимые меры по раннему устранению факторов, препятствующих строгому соблюдению режима терапии, когда бы они ни появились.

Когда есть сопутствующие заболевания, при которых проведение антиретровирусной терапии затруднено или противопоказано

Решение об откладывании начала АРТ может быть принято в случаях, когда лечение каких-либо проявлений ВИЧ-инфекции или других заболеваний может осложнить проведение АРТ, либо АРТ может затруднить лечение какого-либо заболевания. Например, такое решение может быть принято:

- при необходимости проведения хирургического вмешательства, которое может привести к длительному перерыву в приеме АРТ;
- при приеме препаратов, которые вступают в клинически значимые лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами при невозможности их замены на другие препараты.

В каждом из этих случаев предполагается, что ситуация временная, и что АРТ будет начата сразу после ее разрешения.

Кроме того, существует еще несколько редко встречающихся ситуаций, когда начало АРТ может быть не показано, пока количество лимфоцитов CD4 остается высоким. В частности, такая ситуация возникает при лечении пациентов с плохим прогнозом, обусловленным сопутствующим заболеванием, у которых не ожидается увеличения продолжительности жизни или повышения качества жизни на фоне АРТ. Примерами могут служить пациенты с некурабельными онкологическими заболеваниями, не связанными с ВИЧ-инфекцией, а также пациенты с терминальной стадией печеночной недостаточности, которым не планируется трансплантация печени. При этом решение не назначать АРТ пациентам с высокими количественными показателями лимфоцитов CD4 дается проще, поскольку у таких пациентов, скорее всего нет симптомов ВИЧ-инфекции, и маловероятно, что АРТ увеличит их продолжительность жизни. Однако следует помнить, что АРТ может улучшить клиническое течение, в том числе увеличить продолжительность жизни, пациентам с некоторыми ВИЧ-ассоциированными онкологическими заболеваниями (например, с лимфомой или саркомой Капоши), а также пациентам, у которых печеночная недостаточность обусловлена хроническим гепатитом В или С.

«Элитные контроллеры» или «длительные непрогрессоры»

У небольшого количества ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих антиретровирусную терапию (~3–5%), количество лимфоцитов CD4 сохраняется в пределах нормальных значений в течение многих лет («длительные непрогрессоры»), в то время как у еще более малочисленной группы ВИЧ-инфицированных, не получающих антиретровирусную терапию (~1%), вирусная нагрузка годами сохраняется на очень низком уровне («элитные контроллеры»). Возможно, что таким пациентам АРТ пользы не принесет. Однако у некоторых непрогрессоров отмечается высокая вирусная нагрузка, а у некоторых элитных контроллеров – клиническое или иммунологическое прогрессирование заболевания [111–112]. Хотя терапия теоретически может принести пользу пациентам любой из этих групп, клинических данных, подтверждающих целесообразность назначения терапии непрогрессорам и элитным контроллерам, еще нет.

Необходимость ранней диагностики ВИЧ-инфекции

Для того чтобы раннее начало терапии, рекомендуемое в данном руководстве, стало возможным, необходимо диагностировать ВИЧ-инфекцию на ранних стадиях. К сожалению, у большинства ВИЧ-инфи-

цированных ВИЧ-инфекция выявляется только на поздних стадиях [113–116]. Несмотря на рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний 2006 года, проводить скрининговое обследование на ВИЧ всем обращающимся за медицинской помощью пациентам за исключением тех, кто от него отказывается [117], независимо от принадлежности к группе риска, медиана количества лимфоцитов CD4 у впервые выявленных ВИЧ-инфицированных продолжает колебаться около величины 200 мкл⁻¹ (исключение составляют беременные с выявленной во время дородового наблюдения ВИЧ-инфекцией, у которых медиана количества лимфоцитов CD4 на момент установления диагноза намного выше). ВИЧ-инфекция выявляется на поздних стадиях намного чаще у пациентов неевропеоидной расы, потребителей инъекционных наркотиков и пожилых пациентов; у большой доли этих пациентов заболевания, включенные в определение СПИДа, развиваются в течение первого года после установления диагноза [113–116]. Поэтому для того, чтобы рекомендации данного руководства применялись в полную силу, необходимо проводить скрининговые исследования на ВИЧ-инфекцию в соответствии с действующими рекомендациями CDC. Очень важно, чтобы все пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией получали достаточное количество информации о своем заболевании и направлялись в соответствующие службы для полного обследования, диспансерного наблюдения и лечения. После постановки пациентам на учет по поводу ВИЧ-инфекции необходимо приложить все усилия к тому, чтобы они не прекращали получать медицинскую помощь.

Заключение

Текущие рекомендации основываются на растущем объеме доказательных данных, свидетельствующих о целесообразности более раннего начала АРТ по сравнению со сроками начала АРТ, рекомендованными в предыдущем руководстве. Сила (настоятельность) рекомендаций зависит от наличия и качества данных, на которых она основывается. Участники Экспертной комиссии разделились в отношении определения силы рекомендации о начале терапии у пациентов с высокими количественными показателями лимфоцитов CD4, о чем говорилось выше. Экспертная комиссия продолжит отслеживать и анализировать результаты текущих и планируемых рандомизированных клинических и обсервационных исследований, которые послужат основанием для пересмотра имеющихся и добавления новых рекомендаций.

Литература

1. HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. *Lancet*. 1999; 353(9169): 2014–2025.
2. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997; 337(11): 725–733.
3. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009; 4(5): e5575.
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998; 352(9142): 1725–1730.
5. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001; 286(20): 2568–2577.
6. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009; 373(9672): 1352–1363.
7. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*. 2008; 22(7): 841–848.
8. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*. 2003; 138(8): 620–626.
9. Severe P, Juste MA, Ambrose A, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010; 363(3): 257–265.
10. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008; 197(8): 1133–1144.
11. May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*. 2007; 21(9): 1185–1197.
12. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009; 360(18): 1815–1826.
13. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int*. 2004; 66(3): 1145–1152.

14. Marras D, Bruggeman LA, Gao F, et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med.* 2002; 8(5): 522–526.
15. Estrella M, Fine DM, Gallant JE, et al. HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(3): 377–380.
16. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(10): 2809–2813.
17. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, et al. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(8): 2412–2420.
18. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS.* 2008; 22(4): 481–487.
19. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS.* 2008; 22(15): 1979–1991.
20. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002; 360(9349): 1921–1926.
21. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. *Arch Intern Med.* 2006; 166(15): 1632–1641.
22. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology.* 2008; 135(1): 226–233.
23. Blackard JT, Kang M, St Clair JB, et al. Viral factors associated with cytokine expression during HCV/HIV co-infection. *J Interferon Cytokine Res.* 2007; 27(4): 263–269.
24. Hong F, Tuyama A, Lee TF, et al. Hepatic stellate cells express functional CXCR4: role in stromal cell-derived factor-1alpha-mediated stellate cell activation. *Hepatology.* 2009; 49(6): 2055–2067.
25. Macias J, Berenguer J, Japon MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009; 50(4): 1056–1063.
26. Verma S, Goldin RD, Main J. Hepatic steatosis in patients with HIV-Hepatitis C Virus coinfection: is it associated with antiretroviral therapy and more advanced hepatic fibrosis? *BMC Res Notes.* 2008; 1: 46.
27. Ragni MV, Nalesnik MA, Schillo R, et al. Highly active antiretroviral therapy improves ESKD-free survival in HIV-HCV co-infection. *Haemophilia.* 2009; 15(2): 552–558.
28. Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology.* 2008; 48(4): 1062–1069.
29. Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology.* 2006; 44(5): 1110–1116.
30. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, et al. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfecting patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52(4): 452–458.
31. Clotet B, Bellós N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet.* 2007; 369(9568): 1169–1178.
32. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008; 359(4): 339–354.
33. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 53(3): 323–332.
34. van Leth F, Andrews S, Grinsztejn B, et al. The effect of baseline CD4 cell count and HIV-1 viral load on the efficacy and safety of nevirapine or efavirenz-based first-line HAART. *AIDS.* 2005; 19(5): 463–471.
35. Smith C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D Study. *AIDS.* 2010; 24(10): 1537–1548.
36. Mocroft A, Reiss P, Gasiowski J, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55(2): 262–270.
37. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D: A: D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008; 371(9622): 1417–1426.
38. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007; 356(17): 1723–1735.
39. Riddler SA, Li X, Otvos J, et al. Antiretroviral therapy is associated with an atherogenic lipoprotein phenotype among HIV-1-infected men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 48(3): 281–288.
40. Ross AC, Armentrout R, O’Riordan MA, et al. Endothelial activation markers are linked to HIV status and are independent of antiretroviral therapy and lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 49(5): 499–506.
41. McComsey G, Smith K, Patel P, et al. Similar reductions in markers of inflammation and endothelial activation after

- initiation of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: The HEAT Study. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009; Montreal, Canada.
42. Baker JV, Duprez D, Rapkin J, et al. Untreated HIV infection and large and small artery elasticity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52(1): 25–31.
 43. Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, et al. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS*. 2009; 23(8): 929–939.
 44. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008; 5(10): e203.
 45. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus–infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(7): 569–576.
 46. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count–guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355(22): 2283–2296.
 47. Marin B, Thiebaut R, Bucher HC, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009; 23(13): 1743–1753.
 48. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS*. 2008; 22(18): 2409–2418.
 49. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, et al. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus non-infected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009.
 50. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH–ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2009.
 51. Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*. 2008; 22(16): 2143–2153.
 52. Reekie J, Mocroft A, Engsig F, et al. Relationship between current level of immunodeficiency and non-AIDS-defining malignancies. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February, 2009; Montreal, Canada. Abstract 860a.
 53. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson–Ayayi S, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(7): 1109–1116.
 54. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009; 23(17): 2337–2345.
 55. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370(9581): 59–67.
 56. Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J Infect Dis*. 2009; 200(1): 79–87.
 57. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, et al. HTLV–III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science*. 1985; 227(4683): 177–182.
 58. Janssen RS, Nwyanwu OC, Selik RM, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology*. 1992; 42(8): 1472–1476.
 59. Schmitt FA, Bigley JW, McKinnis R, et al. Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med*. 1988; 319(24): 1573–1578.
 60. Robertson KR, Robertson WT, Ford S, et al. Highly active antiretroviral therapy improves neurocognitive functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36(1): 562–566.
 61. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol*. 2008; 63(2): 213–221.
 62. Vance D, Wadley V, Crowe M, et al. Cognitive and everyday functioning in younger and older adults with and without HIV (in press). *Clinical Gerontologist*.
 63. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*. 2007; 21(14): 1915–1921.
 64. Munoz–Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Nadir CD4 cell count predicts neurocognitive impairment in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24(10): 1301–1307.
 65. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS*. 2008; 22(12): 1463–1473.
 66. Noguera M, Navarro G, Anton E, et al. Epidemiological and clinical features, response to HAART, and survival in HIV-infected patients diagnosed at the age of 50 or more. *BMC Infect Dis*. 2006; 6: 159.
 67. Bosch RJ, Bennett K, Collier AC, et al. Pretreatment factors associated with 3-year (144-week) virologic and immunologic responses to potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44(3): 268–277.
 68. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1990; 322(3): 166–172.

69. Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL, et al. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29(4): 346–355.
70. Deeks SG, Kitchen CM, Liu L, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4+ T-cell changes independent of viral load. *Blood*. 2004; 104(4): 942–947.
71. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis*. 1999; 179(4): 859–870.
72. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS*. 2003; 17(13): 1881–1888.
73. Gandhi RT, Spritzler J, Chan E, et al. Effect of baseline- and treatment-related factors on immunologic recovery after initiation of antiretroviral therapy in HIV-1-positive subjects: results from ACTG 384. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42(4): 426–434.
74. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003; 187(10): 1534–1543.
75. Neuhaus J, Jacobs DR, Jr., Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010; 201(12): 1788–1795.
76. Valdez H, Connick E, Smith KY, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. *AIDS*. 2002; 16(14): 1859–1866.
77. Robbins GK, Spritzler JG, Chan ES, et al. Incomplete reconstitution of T cell subsets on combination antiretroviral therapy in the AIDS Clinical Trials Group protocol 384. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(3): 350–361.
78. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS*. 2003; 17(14): 2015–2023.
79. Palella FJ, Jr., Gange SJ, Benning L, et al. Inflammatory biomarkers and abacavir use in the Women's Interagency HIV Study and the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2010; 24(11): 1657–1665.
80. Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, et al. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis*. 2009; 200(6): 973–983.
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection—United States, 1985–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55(21): 592–597.
82. Panel on Treatment of HIV-infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 24, 2010; 1–117. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
83. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 2000; 14(2): 117–121.
84. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS*. 2003; 17(4): 455–480.
85. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342(13): 921–929.
86. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29(3): 275–283.
87. Kayitenkore K, Bekan B, Rufagari J, et al. The impact of ART on HIV transmission among HIV serodiscordant couples. Paper presented at: XVI International AIDS Conference; August 13–18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOKC101.
88. Reynolds S, Makumbi F, Kagaayi J, et al. ART reduced the rate of sexual transmission of HIV among HIV-discordant couples in rural Rakai, Uganda. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8–11, 2009; Montreal, Canada. Abstract 52a.
89. Sullivan P, Kayitenkore K, Chomba E, et al. Reduction of HIV transmission risk and high risk sex while prescribed ART: Results from discordant couples in Rwanda and Zambia. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8–11, 2009; Montreal, Canada. Abstract 52bLB.
90. Granich RM, Gilks CF, Dye C, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009; 373(9657): 48–57.
91. Bunnell R, Ekwaru JP, Solberg P, et al. Changes in sexual behavior and risk of HIV transmission after antiretroviral therapy and prevention interventions in rural Uganda. *AIDS*. 2006; 20(1): 85–92.
92. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40(1): 96–101.
93. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, et al. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet*. 2008; 372(9635): 314–320.
94. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D: A: D) study. *J Infect Dis*. 2010; 201(3): 318–330.

95. Uy J, Armon C, Buchacz K, et al. Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51(4): 450–453.
96. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med*. 2001; 344(11): 824–831.
97. Schackman BR, Goldie SJ, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of earlier initiation of antiretroviral therapy for uninsured HIV-infected adults. *Am J Public Health*. 2001; 91(9): 1456–1463.
98. Mauskopf J, Kitahata M, Kauf T, et al. HIV antiretroviral treatment: early versus later. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39(5): 562–569.
99. Chen RY, Accortt NA, Westfall AO, et al. Distribution of health care expenditures for HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(7): 1003–1010.
100. Willig JH, Abrams S, Westfall AO, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008; 22(15): 1951–1960.
101. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51(2): 130–134.
102. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(10): 1483–1497.
103. Velasco M, Castilla V, Sanz J, et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50(2): 148–152.
104. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010; 362(8): 697–706.
105. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58(RR-4): 1–207.
106. Lu M, Safren SA, Skolnik PR, et al. Optimal recall period and response task for self-reported HIV medication adherence. *AIDS Behav*. 2008; 12(1): 86–94.
107. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, et al. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav*. 2006; 10(3): 227–245.
108. Bisson GP, Gross R, Bellamy S, et al. Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy. *PLoS Med*. 2008; 5(5): e109.
109. Kalichman SC, Amaral CM, Cherry C, et al. Monitoring medication adherence by unannounced pill counts conducted by telephone: reliability and criterion-related validity. *HIV Clin Trials*. 2008; 9(5): 298–308.
110. Moss AR, Hahn JA, Perry S, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy in the homeless population in San Francisco: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(8): 1190–1198.
111. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008; 197(1): 126–133.
112. Choudhary SK, Vrisekoop N, Jansen CA, et al. Low immune activation despite high levels of pathogenic human immunodeficiency virus type 1 results in long-term asymptomatic disease. *J Virol*. 2007; 81(16): 8838–8842.
113. Egger M. Outcomes of ART in resource-limited and industrialized countries. Paper presented at: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007; Los Angeles, CA. Abstract 62.
114. Wolbers M, Bucher HC, Furrer H, et al. Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2008; 9(6): 397–405.
115. Grigoryan A, Hall HI, Durant T, et al. Late HIV diagnosis and determinants of progression to AIDS or death after HIV diagnosis among injection drug users, 33 US States, 1996–2004. *PLoS One*. 2009; 4(2): e4445.
116. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late HIV testing – 34 states, 1996–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(24): 661–665.
117. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in healthcare settings. *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55(RR-14): 1–17.

С ЧЕГО НАЧИНАТЬ АРТ: комбинированные схемы антиретровирусной терапии для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Экспертная комиссия рекомендует применять в качестве предпочтительных схем АРТ для пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, следующие комбинации АРВ препаратов:
 - эфавиренз/тенофовир/эмтрицитабин (EFV/TDF/FTC) (AI);
 - усиленный ритонавиром атазанавир + тенофовир/эмтрицитабин (ATV/r + TDF/FTC) (AI);
 - усиленный ритонавиром дарунавир + тенофовир/эмтрицитабин (DRV/r + TDF/FTC) (AI);
 - ралтегравир + тенофовир/эмтрицитабин (RAL + TDF/FTC) (AI).
- Перечни рекомендуемых Экспертной комиссией альтернативных и приемлемых схем АРТ приведены в таблицах 5а и 5b.
- Схема АРТ должна подбираться индивидуально с учетом вирусологической эффективности, токсичности, количества ежедневно принимаемых таблеток, частоты приема препаратов, ожидаемых лекарственных взаимодействий, результатов исследования вируса на резистентность и сопутствующих заболеваний.
- В некоторых случаях индивидуальным особенностям и потребностям пациента может лучше всего соответствовать альтернативная схема терапии, которая фактически становится схемой выбора для данного пациента.

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = не обязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или обсервационных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

Существует более 20 антиретровирусных препаратов, из которых составляются комбинированные схемы антиретровирусной терапии. По механизму действия все антиретровирусные препараты делятся на 6 фармакологических групп: нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы слияния (ИС), ССR5-блокаторы и ингибиторы интегразы (ИИ).

Экспертная комиссия дает рекомендации по предпочтительным (схемам выбора), альтернативным и приемлемым схемам антиретровирусной терапии; предположительно приемлемым схемам АРТ, в отношении которых требуются более точные данные по эффективности и безопасности; схемам АРТ, которые в определенных случаях могут быть приемлемыми, но которые следует применять с осторожностью (см. таблицы 5а и 5b). Ожидаемые преимущества и недостатки компонентов схем, рекомендуемых в качестве начальной терапии для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, перечислены в таблице 6, чтобы помочь врачам подбирать схемы терапии, наилучшим образом подходящие конкретным пациентам. Перечень антиретровирусных препаратов и их комбинаций, которые не рекомендуется включать в схемы начальной терапии, приведен в таблице 7.

Что следует принимать во внимание при выборе первой схемы АРТ для пациента, ранее не получавшего антиретровирусные препараты

Данные, лежащие в основе рекомендаций

Для составления рекомендаций Экспертная комиссия знакомится с результатами клинических исследований, публикуемых в рецензируемых журналах, а также с материалами, предоставляемыми фармацевтическими компаниями в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). В некоторых случаях во внимание принимаются тезисы докладов, сделанных на крупных научных конференциях. Экспертная комиссия в первую очередь опирается на опубликованные данные, получен-

ные в рандомизированных проспективных клинических исследованиях разных схем АРТ с участием достаточно большого количества пациентов, в которых изучаемая схема терапии обеспечивала не только длительное подавление репликации ВИЧ, но и улучшение состояния иммунной системы (о чем свидетельствовало увеличение количества лимфоцитов CD4). Статистически значимые результаты по клиническим исходам (появление СПИД-индикаторных заболеваний, смерть) были получены в очень немногих исследованиях. Поэтому эффективность и антиретровирусная активность схем АРТ оценивались в основном по косвенным показателям (динамика концентрации РНК ВИЧ в плазме крови и количества лимфоцитов CD4). Отобранные Экспертной комиссией данные рандомизированных клинических исследований, послужившие основой для присвоения схеме АРТ статуса предпочтительной, альтернативной или приемлемой, приведены в таблицах 5а и 5б. Схема АРТ включалась в категорию «предпочтительных» (схем выбора), если в рандомизированных контролируемых исследованиях было установлено, что она обладает достаточной антиретровирусной активностью, обеспечивает длительный вирусологический ответ, характеризуется хорошей переносимостью и низкой токсичностью, а также удобством применения. В категорию «альтернативных» включены схемы терапии, эффективность которых доказана клиническими исследованиями, но которые по каким-то параметрам уступают «предпочтительным» схемам терапии. В некоторых случаях индивидуальным особенностям и потребностям пациента может лучше всего соответствовать альтернативная схема терапии, которая фактически становится схемой выбора для данного пациента. В категорию «приемлемых» включены схемы с более низкой вирусологической активностью, схемы, эффективность которых не оценивалась в крупных клинических исследованиях, а также схемы, уступающие предпочтительным и альтернативным схемам по другим показателям (более выраженная токсичность, необходимость дополнительного обследования, большое количество принимаемых таблеток в сутки, риск значимых лекарственных взаимодействий).

Наконец, несколько схем терапии Экспертная комиссия отнесла к категории «Приемлемые схемы, которые следует применять с осторожностью» вследствие некоторых опасений в отношении их безопасности или эффективности, приведенных в таблице 5б.

Факторы, которые следует принимать во внимание при выборе схемы для начальной терапии

Схема АРТ должна подбираться индивидуально каждому пациенту с учетом ряда факторов, к которым в том числе относятся:

- сопутствующие заболевания и состояния (например, сердечно-сосудистые заболевания, зависимость от психоактивных веществ, болезни печени, психические расстройства, болезни почек, туберкулез);
- возможные побочные эффекты препаратов;
- возможные лекарственные взаимодействия с другими препаратами;
- беременность и возможность наступления беременности;
- результаты исследования вируса на резистентность методом генотипирования;
- пол и количество лимфоцитов CD4 на момент начала лечения, если в схему лечения планируется включить невирапин (NVP);
- результаты типирования на HLA-B*5701, если в схему лечения планируется включить абакавир (ABC);
- результаты определения тропизма вируса, если в схему лечения планируется включить маравирок (MVC);
- предполагаемый уровень соблюдения режима лечения;
- удобство приема схемы терапии (т. е. количество принимаемых в сутки таблеток, частота приема препаратов, привязанность к приемам пищи, требования к составу пищи и потреблению жидкости).

Информация об антиретровирусных препаратах

Характеристики отдельных антиретровирусных препаратов (т. е. дозы, фармакокинетические свойства и типичные побочные эффекты) представлены в таблицах 1–6 приложения В. Кроме того, в таблице 7 приложения В приведены рекомендации коррекции доз этих препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.

Возможные схемы терапии включают комбинации двух НИОТ («каркаса из НИОТ») или с одним ННИОТ, или с одним ИП (желательно усиленным ритонавиром [RTV]), или с одним ИИ (а именно ралтегравиром [RAL]), или с CCR5-блокатором (а именно MVC). В клинических исследованиях схемы, включавшие ННИОТ, ИП, ИИ или CCR5-блокатор, эффективно снижали вирусную нагрузку (РНК ВИЧ) и способствовали повышению количества лимфоцитов CD4 у подавляющего большинства пациентов [1–7]. Также получено некоторое количество данных сравнительных исследований (см. ниже).

В таблицы 5a и 5b включены рекомендации Экспертной комиссии по выбору схем для начальной терапии.

Таблица 5a. Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты (обновлено 10 января 2011 года)

Схему антиретровирусной терапии следует подбирать индивидуально каждому пациенту с учетом вирусологической эффективности, токсичности, количества принимаемых таблеток в сутки, частоты приема препаратов, риска лекарственных взаимодействий, результатов исследования вируса на резистентность и сопутствующих заболеваний. Преимущества и недостатки отдельных антиретровирусных препаратов приведены в таблице 6. Характеристики отдельных антиретровирусных препаратов (т. е. дозы, фармакокинетические свойства и типичные побочные эффекты) представлены в таблицах 1–6 в приложении В. Схемы в каждой категории перечислены в алфавитном порядке.

<p>Предпочтительные схемы АРТ (схемы выбора) (схемы, обладающие достаточной антиретровирусной активностью, обеспечивающие длительный вирусологический ответ и характеризующиеся хорошей переносимостью и низкой токсичностью, а также удобством применения)</p> <p>Предпочтительные схемы АРТ для небеременных пациентов перечислены в порядке одобрения FDA компонента схемы, не относящегося к НИОТ (таким образом, схемы перечислены по мере уменьшения опыта клинического применения).</p>	
<p>Схема на основе ННИОТ</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV/TDF/FTC¹ (AI) <p>Схемы на основе ИП (в алфавитном порядке)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + TDF/FTC¹ (AI) • DRV/r (один раз в сутки) + TDF/FTC¹ (AI) <p>Схемы на основе ИИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAL + TDF/FTC¹ (AI) <p>Предпочтительная схема для беременных²</p> <ul style="list-style-type: none"> • LPV/r (два раза в сутки) + ZDV/3TC¹ (AI) 	<p>Комментарии</p> <p>EFV нельзя применять в первом триместре беременности, а также назначать женщинам, которые пытаются забеременеть или не всегда используют эффективные методы предохранения от беременности. ATV/r не следует назначать пациентам, которым требуется принимать ингибитор протонной помпы в суточной дозе, эквивалентной >20 мг омепразола. См. в таблице 15a информацию о лекарственных взаимодействиях ATV/r с препаратами, снижающими кислотность желудочного сока, и соответствующие рекомендации по коррекции доз.</p>
<p>Альтернативные схемы АРТ (схемы с доказанной эффективностью и переносимостью, но обладающие определенными недостатками по сравнению с предпочтительными схемами терапии. Для некоторых пациентов альтернативная схема терапии фактически может быть предпочтительной.)</p>	
<p>Схемы на основе ННИОТ (в алфавитном порядке)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV + (ABC or ZDV)/3TC¹ (BI) • NVP + ZDV/3TC¹ (BI) <p>Схемы на основе ИП (в алфавитном порядке)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + (ABC or ZDV)/3TC¹ (BI) • FPV/r (один или два раза в сутки) + либо [(ABC или ZDV)/3TC¹], либо TDF/FTC¹ (BI) • LPV/r (один или два раза в сутки) + либо [(ABC или ZDV)/3TC¹], либо TDF/FTC¹ (BI) 	<p>Комментарии</p> <p>NVP</p> <ul style="list-style-type: none"> • NVP противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (класс В или С по классификации Чайлда-Пью)³ • NVP противопоказан женщинам с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ перед началом лечения и мужчинам с количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл⁻¹ перед началом лечения. <p>ABC</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC противопоказан пациентам с положительным результатом типирования на HLA-B*5701. • У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний или у пациентов с вирусной нагрузкой >100 000 копий/мл перед началом лечения ABC следует применять с осторожностью (см. текст). <p>Беременным не рекомендуется назначать LPV/r в режиме приема один раз в сутки.</p>

¹ Вместо 3TC можно назначать FTC и наоборот.

² Подробные рекомендации по применению антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных беременных см. в руководстве по перинатальной профилактике, электронная версия которого размещена на сайте <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

³ Критерии для определения степени тяжести печеночной недостаточности по классификации Чайлда-Пью см. в таблице 7 приложения В.

Комбинации антиретровирусных препаратов, вошедшие в рекомендованный список, которые выпускаются в виде комбинированных лекарственных форм с фиксированными дозами: ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, LPV/r, TDF/FTC и ZDV/3TC.

Сокращения: 3TC = ламивудин, ABC = абакавир, ATV = атазанавир, ATV/r = атазанавир/ритонавир, DRV = дарунавир, DRV/r = дарунавир/ритонавир, EFV = эфавиренз, FPV = фосампренавир, FPV/r = фосампренавир/ритонавир, FTC = эмтрицитабин, LPV = лопинавир, LPV/r = лопинавир /ритонавир, NVP = неврирапин, RAL = ралтегравир, TDF = тенофовир, ZDV = зидовудин, ИИ = ингибитор интегразы, ИП = ингибиторы протеазы, НИОТ = нуклеозидные (нуклеотидные) ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ = нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Таблица 5b. Приемлемые схемы АРТ для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты (обновлено 10 января 2011 года)

<p>Приемлемые схемы АРТ (СИ) (схемы АРТ, которые можно назначать некоторым пациентам, однако они уступают предпочтительным и альтернативным схемам терапии) и предположительно приемлемые схемы АРТ, в отношении которых требуются более точные данные по эффективности и безопасности (СИИ)</p>	
<p>Схема на основе ННИОТ</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV + ddI + (3TC or FTC) (СИ) <p>Схемы на основе ИП</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV + (ABC or ZDV)/3TC¹ (СИ) • DRV/r + (ABC or ZDV)/3TC¹ (СИИ) <p>Схемы на основе ИИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAL + (ABC or ZDV)/3TC¹ (СИИ) <p>Схемы на основе CCR5-блокатора</p> <ul style="list-style-type: none"> • MVC + ZDV/3TC¹ (СИ) • MVC + TDF/FTC¹ или ABC/3TC¹ (СИИ) 	<p>Комментарии</p> <p>Схема EFV + ddI + (FTC или 3TC) изучалась только в небольших клинических исследованиях.</p> <p>ATV/r в целом предпочтительнее ATV. Не усиленный ритонавиром ATV можно применять только в случаях, когда усиление ритонавиром по каким-либо причинам невозможно.</p> <p>MVC</p> <p>Перед началом терапии маравироком необходимо определить тропизм вируса; маравирик можно назначать только пациентам, у которых популяция вируса состоит только из CCR5-тропных штаммов.</p>
<p>Приемлемые схемы АРТ, которые следует применять с осторожностью (схемы, вирусологическая эффективность которых была доказана в некоторых исследованиях, однако есть некоторые сомнения в отношении их безопасности, эффективности и барьера к формированию резистентности. См. комментарии ниже.)</p>	
<p>Схемы на основе ННИОТ</p> <ul style="list-style-type: none"> • NVP + ABC/3TC¹ (СИИ) • NVP + TDF/FTC¹ (СИИ) <p>Схемы на основе ИП</p> <ul style="list-style-type: none"> • FPV + [(ABC or ZDV)/3TC¹ или TDF/FTC¹] (СИИ) • SQV/r + TDF/FTC¹ (СИ) • SQV/r + (ABC or ZDV)/3TC¹ (СИИ) 	<p>Комментарии</p> <p>Применять NVP в комбинации с ABC следует крайне осторожно, поскольку оба эти препарата способны вызывать реакции гиперчувствительности в течение первых нескольких недель после начала терапии.</p> <p>У некоторых пациентов, получавших NVP + TDF + (3TC или FTC), отмечалась ранняя вирусологическая неудача терапии с высокой частотой формирования резистентных штаммов вируса. Сейчас проходят более крупные исследования, изучающие эту схему терапии.</p> <p>FPV/r в целом предпочтительнее FPV. При вирусологической неудаче схемы, содержащей не усиленный ритонавиром FPV, могут возникать мутации, обеспечивающие перекрестную резистентность к DRV.</p> <p>SQV/r</p> <ul style="list-style-type: none"> • На фоне приема SQV/r у здоровых добровольцев отмечалось удлинение интервалов PQ (PR) и QT. • Перед началом приема SQV/r рекомендуется снять ЭКГ. • SQV/r не рекомендуется назначать при наличии любого из следующих факторов: <ol style="list-style-type: none"> 1. продолжительность интервала QT перед началом лечения >450 мс; 2. рефрактерная гипокалиемия или гипомагниемия; 3. прием сопутствующих лекарственных препаратов, удлиняющих QT интервал; 4. полная АВ-блокада у пациента, которому не имплантирован ЭКС; 5. риск развития полной АВ-блокады.

¹ Вместо 3TC можно назначать FTC и наоборот.

Сокращения: 3TC = ламивудин, ABC = абакавир, ATV = атазанавир, ATV/r = атазанавир/ритонавир, ddI = диданозин, DRV = дарунавир, DRV/r = дарунавир/ритонавир, EFV = эфавиренз, FPV = фосампренавир, FPV/r = фосампренавир/ритонавир, FTC = эмтрицитабин, LPV = лопинавир, LPV/r = лопинавир /ритонавир, MVC = маравирик, NVP = невирапин, RAL = ралтегравир, RTV = ритонавир, SQV = саквинавир, SQV/r = саквинавир/ритонавир, TDF = тенофовир, ZDV = зидовудин, АВ = атриовентрикулярный, ИИ = ингибитор интегразы, ИП = ингибиторы протеазы, мс = миллисекунды, НИОТ = нуклеозидные (нуклеотидные) ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ = ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, РГЧ = реакция гиперчувствительности, ЭКГ = электрокардиограмма; ЭКС = электрокардиостимулятор.

Сравнение схем на основе ННИОТ, ИП, ИИ и ССR5–блокатора

Схемы на основе EFV сравнивались в клинических исследованиях с множеством других схем, в том числе со схемами, включающими усиленные и не усиленные ритонавиром ИП, ралтегравир и маравирик [3–9]. Ни одна схема терапии не превзошла схемы на основе EFV по вирусологической эффективности.

Сравнение схем на основе ННИОТ и ИП

Схемы на основе ИП, усиленного ритонавиром, в клинических исследованиях показывают хорошие вирусологические и иммунологические результаты лечения, однако они чаще вызывают разнообразные побочные симптомы со стороны ЖКТ, в то время как схемы на основе EFV чаще вызывают сыпь и побочные эффекты со стороны центральной нервной системы. И те, и другие схемы могут вызывать повышение активности печеночных трансаминаз [10].

Для формирования значимой резистентности вируса к большинству ИП необходимо накопление нескольких мутаций в гене, кодирующем протеазу, и при ранней неудаче терапии штаммы, резистентные к ИП, обнаруживаются крайне редко [11], особенно если схема содержит ритонавир в качестве фармакологического усилителя. Напротив, резистентность к EFV или NVP обеспечивается одиночной (точечной) мутацией в гене, кодирующем обратную транскриптазу, и резистентные штаммы после вирусологической неудачи терапии появляются очень быстро [11]. В США, по оценкам, у 8% пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией вирус резистентен [12]. Поскольку у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, могут быть резистентные штаммы, полученные при заражении (первичная резистентность), при выборе начальной схемы АРТ необходимо принимать во внимание результаты исследования вируса на резистентность (см. раздел «**Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам**»). Если говорить об удобстве приема, то комбинированные таблетки, содержащие фиксированные дозы TDF, FTC и EFV, позволяют принимать всего одну таблетку в сутки. Большинство схем терапии на основе ИП включают ритонавир, могут приниматься в режиме один или два раза в сутки, и в целом характеризуются большим количеством принимаемых в сутки таблеток, хотя по сравнению со старыми ИП-содержащими схемами терапии (например, на основе нелфинавира [NFV] или индинавира [IDV]) количество таблеток существенно сократилось. Лекарственные взаимодействия важны для схем АРТ на основе как ННИОТ, так и ИП, но у схем, включающих усиленный ритонавиром ИП, спектр значимых клинических взаимодействий существенно шире.

Другие варианты лечения

Еще один вариант схемы для начальной терапии — комбинация TDF, FTC и RAL [6]. Эта комбинация не уступала по вирусологической эффективности комбинации TDF, FTC и EFV в течение 96-недельного периода наблюдения [13] и в целом характеризовалась хорошей переносимостью. Клинических исследований, в которых бы сравнивались схемы на основе ИИ и ИП, не проводилось. RAL необходимо принимать 2 раза в сутки, у него низкий генетический барьер для формирования резистентных штаммов, и пока накоплено относительно мало данных о его применении в сочетании с другими комбинациями двух НИОТ. MVC был одобрен для применения у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, на основании результатов исследования MERIT, в котором сравнивались схемы MVC/зидовудин (ZDV)/ламивудин (ЗТС) и EFV/ZDV/ЗТС [7].

Далее приводятся данные об эффективности, безопасности и других свойствах отдельных антиретровирусных препаратов разных фармакологических групп, составляющие основу для рекомендаций Экспертной комиссии.

Схемы на основе ННИОТ (1 ННИОТ + 2 НИОТ)

Резюме: схемы на основе ННИОТ

На сегодняшний день четыре ННИОТ (делапирдин [DLV], эфавиренз [EFV], этравирин [ETR] и невирапин [NVP]) одобрены FDA для лечения ВИЧ-инфекции.

В клинических исследованиях схемы на основе ННИОТ характеризовались высокой антиретровирусной активностью и длительным вирусологическим эффектом. Основные недостатки имеющихся на сегодняшний день ННИОТ — распространенность резистентных к ННИОТ штаммов вируса среди пациентов, ранее

не получавших антиретровирусную терапию [12, 14–16], и низкий генетический барьер к формированию резистентных штаммов. Всем пациентам, ранее не получавшим АРТ, для выбора оптимальной схемы начальной терапии необходимо определять резистентность вируса к препаратам (см. раздел «**Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам**»). К первым трем одобренным к применению ННИОТ (т. е. DLV, EFV, NVP) резистентность вируса обеспечивается всего одной точечной мутацией, при этом часто возникает перекрестная устойчивость ко всем трем препаратам. Этравирин (ННИОТ, одобренный для применения у пациентов, ранее получавших АРТ) в условиях *in vitro* активен против некоторых вирусов с мутациями, обеспечивающими резистентность к DLV, EFV и NVP [17].

Основываясь на результатах клинических исследований и данных по безопасности, Экспертная комиссия рекомендует применять либо EFV, либо NVP в составе начальных схем антиретровирусной терапии. В большинстве случаев предпочтительнее назначать EFV, с учетом данных о его антиретровирусной активности и переносимости (о чем будет рассказано далее). EFV не следует назначать беременным (особенно во время первого триместра), а также женщинам, у которых возможно наступление беременности и которые либо планируют беременность, либо не всегда используют эффективные методы контрацепции при половых контактах с мужчинами.

NVP можно применять в качестве альтернативы эфавирензу в начальных схемах АРТ на основе ННИОТ у женщин с исходным количеством лимфоцитов CD4 ≤ 250 мкл⁻¹ и у мужчин с исходным количеством лимфоцитов CD4 ≤ 400 мкл⁻¹ (VI) (о чем будет рассказано далее).

Из этих четырех ННИОТ делавирдин следует принимать три раза в сутки, кроме того, в отношении этого препарата накоплено меньше всего данных клинических исследований, свидетельствующих в пользу его применения, и, по-видимому, он обладает наименьшей антиретровирусной активностью. Поэтому DLV не рекомендуется включать в схемы начальной терапии (VIII). Крупные рандомизированные исследования применения этравирин у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, не проводились. Поэтому ETR не может быть рекомендован для применения в составе схем начальной терапии (VIII).

Более подробное обсуждение предпочтительных и альтернативных схем на основе ННИОТ для начальной терапии приводится ниже.

EFV — препарат выбора из группы ННИОТ

Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований и когортных исследований с участием пациентов, ранее не получавших АРТ, показали, что EFV обеспечивает длительное подавление вирусной нагрузки; у большей доли пациентов, получавших схему на основе EFV, вирусная нагрузка (концентрация РНК ВИЧ в плазме крови) сохранялась на уровне < 50 копий/мл в течение 7-летнего периода наблюдения [1–2, 18]. В исследованиях, в которых сравнивались схемы на основе EFV с другими схемами АРТ, было установлено, что комбинации EFV с двумя НИОТ превосходили по частоте и длительности вирусологического ответа некоторые схемы на основе ИП, в том числе схемы с индинавиром (IDV) [3], лопинавиром, усиленным ритонавиром (LPV/r) [4], и нелфинавиром (NFV) [8], а также схемы из трех НИОТ, включавшие ABC+ZDV+3TC или ABC+ TDF+3TC [19–20]. Кроме того, схемы на основе EFV близки по вирусологической активности схемам на основе невирапина (NVP) [21–22], атазанавира (ATV) [5], ралтегравира (RAL) [6] и маравирока (MVC) [7].

В исследовании ACTG 5142 пациенты были рандомизированы в группы для получения двух НИОТ в комбинации либо с EFV, либо с LPV/r (или схему лечения без НИОТ — комбинацию EFV и LPV/r) [4]. При применении схемы, включавшей 2 НИОТ и EFV, частота вирусологического ответа через 96 недель была выше, чем при применении схемы, содержащей 2 НИОТ и LPV/r, в то время как при применении схемы, содержащей 2 НИОТ и LPV/r, отмечались более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 и меньшая частота обнаружения резистентных штаммов после вирусологической неудачи терапии.

В исследовании 2NN сравнивались EFV и NVP; оба препарата назначались в сочетании со ставудином (d4T) и ламивудином (3TC) пациентам, ранее не получавшим антиретровирусные препараты. Статистически достоверных различий по вирусологическому ответу на эти препараты выявлено не было, хотя NVP характеризовался большей токсичностью и не соответствовал критериям не меньшей эффективности по сравнению с EFV [21].

У эфавиренза есть два основных недостатка — побочные эффекты со стороны ЦНС, которые, как правило, проходят через несколько недель от начала приема препарата, и тератогенное действие. В экспериментах на животных для изучения токсического влияния препарата на репродуктивную функцию EFV в концентрациях, сопоставимых с терапевтическими концентрациями у людей, вызывал тяжелые пороки развития центральной нервной системы у нечеловекообразных обезьян [23]. Сообщалось о нескольких случаях рождения детей с дефектами нервной трубки у матерей, получавших EFV во время первого триместра беременности [24–25]. Поэтому EFV не рекомендуется применять у беременных во время первого триместра беременности, а также у женщин с высоким риском наступления беременности (у которых возможно наступление беременности и которые либо планируют беременность, либо не всегда используют эффективные методы контрацепции при половых контактах с мужчинами) (AIII).

В исследованиях, в которых EFV применялся в сочетании с двумя НИОТ (абакавиром, диданозином, ставудином, тенофовиром, а также зидовудином в комбинации с ламивудином или эмтрицитабином), эти схемы характеризовались длительным вирусологическим ответом, хотя наблюдались небольшие различия между схемами, содержащими разные комбинации двух НИОТ (см. раздел «**Возможные комбинации двух НИОТ, применяемые в составе начальных схем АРТ**»). На сегодняшний день предпочтительная схема терапии на основе ННИОТ — TDF+FTC+EFV в виде комбинированного препарата с фиксированными дозами, принимаемого по одной таблетке 1 раз в сутки (AI).

NVP — альтернативный препарат выбора из группы ННИОТ

В исследовании 2NN полное подавление вирусной нагрузки (определенное как уровень ВИЧ РНК <50 копий/мл) через 48 недель было достигнуто у 70% участников из группы EFV и у 65,4% участников из группы NVP (принимаемого 2 раза в сутки). Такое различие не соответствовало критерию, необходимому для установления не меньшей эффективности NVP [21]. Прием невирапина стал причиной смерти двух пациентов. Один пациент скончался от фульминантного лекарственного гепатита, а второй — от стафилококкового сепсиса как осложнения синдрома Стивенса–Джонсона.

По данным рандомизированного контролируемого исследования, NVP не уступает по эффективности усиленному ритонавиром ATV при назначении в сочетании с TDF/FTC [26]. В это исследование включались только женщины и мужчины с количеством лимфоцитов CD4 <250 мкл⁻¹ и <400 мкл⁻¹ соответственно, чтобы избежать повышенного риска развития лекарственного гепатита при лечении невирапином (см. ниже). Однако в трех небольших исследованиях (n <100) у ранее не получавших АРТ пациентов была зарегистрирована более высокая частота случаев вирусологической неудачи схемы NVP+TDF+3TC/FTC, по сравнению с ожидаемой [27–29]. Пока не будут опубликованы результаты рандомизированных исследований, клиницистам следует очень внимательно следить за вирусологическим ответом у пациентов, получающих эту схему терапии (CIII).

У пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты и начавших получать схему с невирапином, были зарегистрированы случаи тяжелого лекарственного поражения печени. Эти побочные эффекты обычно развивались в первые несколько недель после начала приема невирапина. Примерно в половине случаев помимо повышения активности aminotransferаз в сыворотке крови также появлялась сыпь, которая могла сопровождаться лихорадкой или гриппоподобными симптомами. При ретроспективном анализе случаев побочных эффектов невирапина было установлено, что риск этого осложнения наиболее высок у женщин с относительно высокими количественными показателями лимфоцитов CD4 [30–31]. У женщин (в том числе беременных) с исходным количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ риск развития лекарственного гепатита на фоне приема невирапина в 12 раз выше, чем у женщин с исходным количеством лимфоцитов CD4 ≤250 мкл⁻¹ (11,0% и 0,9% соответственно). Кроме того, риск лекарственного гепатита также повышен у мужчин с исходным количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл⁻¹ по сравнению с мужчинами с исходным количеством лимфоцитов CD4 ≤400 мкл⁻¹ (6,3% и 1,2% соответственно). У большинства пациентов не было выявлено нарушений функции печени или заболеваний печени до начала лечения невирапином. В некоторых случаях лекарственный гепатит продолжал прогрессировать даже после отмены невирапина [31–32]. Однако в других исследованиях не удалось доказать связь между исходным количеством лимфоцитов CD4 и тяжелыми проявлениями гепатотоксичности невирапина [33–34]. Среди матерей и их детей, получивших одну дозу невирапина для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, клинических симптомов гепатотоксичности не наблюдалось.

На основании ранее полученных данных по безопасности, Экспертная комиссия рекомендует рассматривать NVP как альтернативный препарат, который можно применять вместо EFV в составе схем начальной терапии у женщин с исходным количеством лимфоцитов CD4 \leq 250 кл⁻¹ и у мужчин с исходным количеством лимфоцитов CD4 \leq 400 кл⁻¹. Пациенты, у которых на фоне приема схемы АРТ с невирапином произошло увеличение количества лимфоцитов CD4 до уровня, превышающего указанные выше пороговые величины, могут безопасно продолжать прием АРТ, поскольку в этом случае риск развития лекарственного гепатита не повышается [35].

На протяжении первых 14 дней лечения невирапин следует назначать в уменьшенной (половинной) дозе, 200 мг 1 раз в сутки, после чего дозу повышают до стандартной, 200 мг 2 раза в сутки. Некоторые специалисты рекомендуют определять активность сывороточных трансаминаз перед началом приема невирапина, перед увеличением дозы невирапина и спустя 2 недели после начала приема невирапина в полной дозе, а затем ежемесячно в течение первых 18 недель лечения. Во время каждого визита пациента в клинику необходимо проявлять настороженность в отношении клинических симптомов гепатотоксичности и определять лабораторные показатели.

Схемы на основе ИП (усиленный или не усиленный ритонавиром ИП + 2 НИОТ)

Резюме: схемы на основе ИП

По данным клинических исследований схемы на основе ИП превосходят по вирусологической активности и длительности вирусологического ответа схемы на основе ННИОТ и ИИ, а также обладают более высоким генетическим барьером к развитию резистентности. У пациентов с неудачей начальной схемы терапии на основе ИП обнаруживаются единичные мутации резистентности к ИП или вообще не обнаруживаются. Все ИП различаются между собой по вирусологической активности, профилю побочных эффектов и фармакокинетическим свойствам. Характеристики, преимущества и недостатки каждого ИП представлены в таблице 6 и таблице 3 в приложении В. При выборе схемы на основе усиленного ритонавиrom ИП для пациента, ранее не получавшего антиретровирусные препараты, следует учитывать разные факторы, в том числе частоту приема препаратов, привязанность приема препаратов к приемам пищи, требования к рациону питания и потреблению жидкости, количество принимаемых в сутки таблеток, суточную дозу ритонавира, лекарственные взаимодействия, исходные показатели липидограммы, спектр токсических эффектов конкретного ИП, а также наличие беременности. (Рекомендации по применению антиретровирусных препаратов у беременных см. в руководстве по перинатальной профилактике, электронная версия которого находится по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> [36].)

На фоне лечения ингибиторами протеазы развиваются разные метаболические нарушения, в том числе дислипидемии и резистентность к инсулину. Ингибиторы протеазы различаются по способности вызывать метаболические нарушения; кроме того, выраженность этих нарушений зависит от дозы ритонавира, применяемого в качестве усилителя фармакокинетики. По данным некоторых исследований, лопинавир/ритонавир (LPV/r), индинавир (IDV), фосампренавир (FPV) и фосампренавир/ритонавир (FPV/r) повышают частоту развития инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта [37–38]. Необходимо отметить, что в этих двух исследованиях количество пациентов, получавших атазанавир/ритонавир (ATV/r) или дарунавир/ритонавир (DRV/r), было недостаточным для включения в анализ. На фоне приема саквинавира, усиленного ритонавиром (SQV/r), может наблюдаться увеличение интервалов PQ (PR) и QT на электрокардиограмме (ЭКГ). Удлинение интервала QT при этом более выражено, чем при применении некоторых других усиленных ритонавиrom ИП. Поэтому SQV/r следует применять с большой осторожностью у пациентов из группы риска, а также у пациентов, получающих сопутствующие препараты, способные усилить эти изменения на ЭКГ [39].

Ритонавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4 (изофермента 3A4 системы цитохрома P450), поэтому небольшие дозы ритонавира стали использовать в качестве усилителя фармакокинетики других ИП для увеличения системного воздействия (AUC) и удлинения периода полувыведения активного ИП из сыворотки крови. Это позволяет уменьшить кратность приема и (или) количество таблеток, принимаемых в сутки, что в целом благоприятно сказывается на соблюдении режима терапии. Увеличение минимальной концентрации (C_{\min}) основного ИП способствует повышению его антиретровирусной активности, что особенно важно для пациентов, инфицированных умеренно устойчивыми к ИП штаммами ВИЧ [40–42], а также уменьшению риска возникновения резистентности при вирусологической неудаче терапии по сравнению с применением ИП, не усиленных ритонавиром. Основные недостатки применения ритонавира в качестве фармакологического усилителя – повышение риска развития гиперлипидемии и значимых лекарственных взаимодействий. Сейчас появляется все больше доказательств того, что паци-

ентам, у которых нет штаммов с мутациями резистентности к ИП, можно назначать усиленные ритонави- ром ИП, для которых одобрен прием один раз в сутки, с добавлением ритонавира в дозе 100 мг. При при- менении таких режимов приема отмечается меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ и меньше ме- таболических нарушений по сравнению с режимами приема ИП, включающими ритонавир в суточной дозе 200 мг. Кроме того, в крупных, проведенных практически одновременно исследованиях была до- казана не меньшая эффективность или превосходство по эффективности усиленного ритонавиrom да- рунавира (DRV/r 800/100 мг 1 раз в сутки) и усиленного ритонавиrom атазанавира (ATV/r 300/100 мг 1 раз в сутки) по сравнению с лопинавиrom/ритонавиrom (LPV/r), при меньшей выраженности побочных эффектов со стороны ЖКТ и изменений липидного профиля.

Экспертная комиссия использовала следующие критерии для разделения ИП на предпочтительные и аль- тернативные при лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты: (1) доказанное превосходство или не меньшая вирусологическая эффективность в сравнении по крайней мере с одной ИП-содержащей схемой по результатам наблюдения в течение не менее чем 48 недель; (2) суточная доза ритонавира для усиления ИП составляет не более 100 мг; (3) режим приема один раз в сутки; (4) неболь- шое количество принимаемых в сутки таблеток; (5) хорошая переносимость. Согласно этим критериям, Экспертная комиссия рекомендует включать в начальные схемы терапии из препаратов группы ИП ATV + RTV (один раз в сутки) **(AI)** и DRV + RTV (один раз в сутки) **(AI)**.

Предпочтительные ИП (в алфавитном порядке по активному ИП)

Усиленный ритонавиrom атазанавир (ATV/r). По данным клинического исследования, усиление ритонавиrom увеличивает системные концентрации атазанавира и улучшает вирусологическую активность по сравнению с применением атазанавира, не усиленного ритонавиrom [43]. ATV/r назнача- ется один раз в сутки, всего 2 таблетки на прием.

В исследовании CASTLE проводилось сравнение ATV/r, принимаемого один раз в сутки, и LPV/r, при- нимаемого 2 раза в сутки (оба препарата назначались в комбинации с TDF/FTC), у 883 ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов. При анализе данных этого открытого сравнительного исследования не меньшей эффективности, проведенного через 48 недель [44] и через 96 недель [45], не было выявлено статистически значимых различий в показателях вирусологического и иммунологического ответа на эти схемы терапии. В группе, получавшей ATV/r, чаще отмечалась гипер- билирубинемия и меньше были выражены побочные эффекты со стороны ЖКТ. На основании результа- тов этого исследования схема ATV/r + TDF/FTC была отнесена к категории предпочтительных начальных схем АРТ.

Основной побочный эффект ATV/RTV – непрямая гипербилирубинемия, которая может сопровождаться пожелтением кожи и (или) склер, но без сопутствующего повышения активности печеночных трансми- наз. Сообщалось о нескольких случаях нефролитиаза у пациентов, получавших атазанавир, как усилен- ный, так и не усиленный ритонавиrom [46]. Для растворения ATV/RTV необходима кислая среда желудка. Поэтому сопутствующий прием препаратов, увеличивающих pH желудочного сока, в том числе антаци- дов, H₂-блокаторов и особенно ингибиторов протонной помпы, нарушает всасывание ATV. В таблице 15а даны рекомендации по приему ATV/RTV с этими препаратами.

Усиленный ритонавиrom дарунавир (DRV/r). В исследовании ARTEMIS проводилось сравнение DRV/r (800/100 мг один раз в сутки, три таблетки в сутки) и LPV/r (один или 2 раза в сутки); оба препарата на- значались в комбинации с TDF/FTC. Это было рандомизированное открытое сравнительное исследование не меньшей эффективности. В исследование было включено 689 ранее не получавших антиретровирус- ные препараты пациентов. По результатам через 48 недель DRV/r по эффективности не уступал LPV/r. В группе, получавшей LPV/r, частота вирусологического ответа была меньше у пациентов, у которых ви- русная нагрузка перед началом терапии превышала 100 000 копий/мл. Побочные эффекты от 2-й до 4-й степени тяжести, в основном диарея, чаще отмечались у пациентов, получавших LPV/r [47]. Через 96 недель в группе, получавшей DRV/r, частота вирусологического ответа была выше, чем в группе, полу- чавшей LPV/r [48].

Альтернативные ИП (в алфавитном порядке по активному ИП)

Усиленный ритонавиrom фосампренавир (FPV/r) (в режиме приема 1 или 2 раза в сутки). FPV/r рекомендуется в качестве альтернативного ИП. В исследовании KLEAN проводилось сравнение FPV/r в режиме приема два раза в сутки и LPV/r в режиме приема два раза в сутки (каждый препарат назначался в комбинации с ABC и 3TC) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты. Через 48

и 144 недели процентные доли пациентов с вирусной нагрузкой <400 копий/мл в обеих группах были сопоставимыми [49–50]. Существенных различий в отношении клинических и лабораторных нежелательных явлений у этих схем лечения выявлено не было. В этом исследовании с участием пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, FPV/г в режиме приема два раза в сутки не уступал по эффективности LPV/г в режиме приема два раза в сутки. В исследовании KLEAN FPV/г и LPV/г вызывали метаболические побочные эффекты с одинаковой частотой. Поскольку к категории предпочтительных относятся ИП с режимом приема один раз в сутки и дозой ритонавира не более 100 мг/сут, FPV/г в режиме приема два раза в сутки отнесен к категории альтернативных ИП.

В исследовании, в котором FPV/г в режиме приема один раз в сутки (FPV 1400 мг с RTV 200 мг один раз в сутки) сравнивался с NFV [51], показатели вирусологической эффективности в обеих группах были близки. Кроме того, было проведено сравнительное исследование эффективности FPV/г в режиме приема один раз в сутки (1400/100 мг) и ATV/г в режиме приема один раз в сутки (оба препарата принимались в комбинации с TDF/FTC) с участием 106 пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты [52]. По показателям вирусологического ответа и иммунологического ответа (увеличения количества лимфоцитов CD4) эти схемы не различались. Небольшой размер выборки в этом исследовании не позволяет установить превосходство или не меньшую вирусологическую эффективность, требуемое для отнесения ИП к категории предпочтительных. Поэтому FPV/г в режиме приема один или два раза в сутки рекомендуется применять как альтернативный препарат.

Усиленный ритонавиром лопинавир (LPV/г) (в виде комбинированного препарата) (BI). LPV/г – единственный усиленный ритонавиром ИП, выпускающийся в комбинированной лекарственной форме. Его можно назначать один или два раза в сутки. Однако суточная доза ритонавира составляет 200 мг, и прием LPV/г сопровождается большей частотой и интенсивностью побочных эффектов со стороны ЖКТ и гиперлипидемии по сравнению с ИП, для усиления которых используется 100 мг ритонавира в сутки. Поэтому LPV/г сейчас отнесен к альтернативным, а не к предпочтительным ИП для лечения пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты. В ранних исследованиях было показано, что LPV/г превосходит NFV по продолжительности вирусологического ответа [53]. Результаты семилетнего наблюдения за пациентами, которым была назначена схема из LPV/г и двух НИОТ, показали, что у пациентов, которые к концу периода наблюдения продолжали получать исходно назначенную схему, сохранялся устойчивый вирусологический ответ [54]. Результаты клинических исследований, в которых LPV/г сравнивался с ATV/г, DRV/г, FPV/г и SQV/г, обсуждаются в соответствующих разделах этого руководства. В исследовании ACTG 5142 было показано, что комбинация LPV/г в режиме приема 2 раза в сутки с двумя НИОТ уступает по вирусологической эффективности комбинации EFV с двумя НИОТ. Однако в группе, получавшей LPV/г, был более выражен прирост количества лимфоцитов CD4, а при вирусологической неудаче терапии реже формировались резистентные штаммы [4].

Несколько исследований было посвящено изучению возможностей применения LPV/г в разных лекарственных формах, в разных дозах и в режимах приема один или два раза в сутки [47, 55–56]. В самом крупном исследовании, в котором сравнивалось применение LPV/г в режиме приема один и два раза в сутки (в комбинации с TDF/FTC), 664 ранее не получавших антиретровирусные препараты пациента были рандомизированы для получения LPV/г либо в мягких желатиновых капсулах один или два раза в сутки, либо в таблетках один или два раза в сутки в течение первых 8 недель; через 8 недель все пациенты получали LPV/г в таблетках в режиме приема, назначенном при рандомизации [57]. Через 48 недель вирусная нагрузка <50 копий/мл была зарегистрирована у 77% пациентов, получавших LPV/г один раз в сутки, и у 76% пациентов, получавших LPV/г два раза в сутки. Показатели частоты лекарственной диареи умеренной и тяжелой степени в обеих группах были сопоставимыми. Кроме диареи, основные побочные эффекты LPV/г включают резистентность к инсулину и гиперлипидемию, особенно гипертриглицеридемию. Некоторым пациентам требуется медикаментозное лечение по поводу побочных эффектов LPV/г. По данным обсервационного когортного исследования D:A:D и Французского когортного исследования, длительное применение LPV/г сопровождается небольшим повышением риска развития инфаркта миокарда [37–38]. LPV/г не следует назначать в режиме один раз в сутки пациентам, у которых в популяции вируса обнаружены мутации резистентности к ИП, поскольку величина C_{min} при таком режиме приема может быть недостаточна для подавления репликации резистентных штаммов вируса. LPV/г в режиме приема два раза в сутки – предпочтительный ИП для применения у беременных [36]. Беременным нельзя назначать LPV/г один раз в сутки, особенно во время третьего триместра, когда ожидается снижение концентраций LPV. Подробную информацию, касающуюся выбора антиретровирусных препаратов и особенностей их применения у беременных см. в руководстве по перинатальной профилактике, электронная версия которого находится по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> [36].

Приемлемые ИП

ATV. Не усиленный ритонавиром ATV назначается один раз в сутки и в меньшей степени влияет на уровни липидов в плазме крови по сравнению с другими ИП. Схемы на основе ATV сравнивались со схемами на основе NFV или EFV в трех клинических исследованиях. В этих исследованиях было установлено, что у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, по результатам через 48 недель лечения ATV в дозе 400 мг/сут был близок по вирусологической эффективности NFV и EFV в составе сравниваемых комбинированных схем [5, 43, 58–59]. В исследовании ACTG 5173 сравнивались три схемы АРТ у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию. Независимый комитет по мониторингу данных и безопасности этого исследования рекомендовал снять маскировку с данных участников исследования и заменить схему терапии пациентам, рандомизированным для получения ATV + ddI (в кишечнорастворимой оболочке) + FTC, поскольку эта схема по частоте вирусологического ответа уступала другим двум схемам – EFV (один раз в сутки) в сочетании либо с ZDV/ЗТС (два раза в сутки), либо с TDF/FTC (один раз в сутки) [60]. Если пациенту, ранее не получавшему АРТ, назначается не усиленный ритонавиром ATV, не рекомендуется сочетать его с комбинацией НИОТ ddI + FTC (или ЗТС).

Схемы с не усиленным ритонавиром ATV можно назначать в качестве начальной терапии пациентам, которым стремятся подобрать схему терапии с режимом приема один раз в сутки без RTV, а также пациентам с факторами риска, при которых гиперлипидемия крайне нежелательна. ATV следует всегда усиливать ритонавиром при одновременном применении с TDF или EFV, поскольку эти препараты снижают концентрацию ATV. Для растворения ATV/RTV необходима кислая среда желудка. Поэтому сопутствующий прием препаратов, увеличивающих pH желудочного сока, в том числе антацидов, H₂-блокаторов и ингибиторов протонной помпы способен в значительной степени нарушить всасывание ATV. Пациентам, получающим не усиленный ритонавиром ATV, нельзя принимать ингибиторы протонной помпы. H₂-блокаторы и антациды следует применять с осторожностью, выдерживая определенные интервалы между приемами атазанавира и этими кислотоснижающими препаратами (см. таблицы 14 и 15а).

Приемлемые в особых случаях ИП, которые следует применять с осторожностью (в алфавитном порядке по активному ИП)

FPV. В одном исследовании было показано, что не усиленный ритонавиром FPV в режиме приема два раза в сутки эффективнее NFV, поскольку через 48 недель частота полного вирусологического ответа была выше среди пациентов, рандомизированных в группу приема FPV, причем разница в показателях эффективности была выражена в большей степени при сравнении подгрупп пациентов с исходной вирусной нагрузкой, превышающей 100 000 копий/мл [61]. Однако при вирусологической неудаче схемы с не усиленным ритонавиром FPV могут возникать мутации резистентности, обеспечивающие перекрестную резистентность к DRV [62–63], ингибитору протеазы, который играет важную роль в лечении пациентов, ранее получавших антиретровирусные препараты. Поэтому FPV/г предпочтительнее не усиленного ритонавира FPV, и применять FPV без ритонавира следует с большой осторожностью.

Усиленный ритонавиром саквинавир (SQV/г). В исследовании GEMINI проводилось сравнение SQV/г (1000/100 мг 2 раза в сутки) и LPV/г (2 раза в сутки) (каждый препарат применялся в комбинации с TDF/FTC в режиме приема один раз в сутки) у 337 ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов, за которыми велось наблюдение более 48 недель. Показатели вирусологического ответа и иммунологического ответа (увеличения количества лимфоцитов CD4) в сравниваемых группах существенно не различались [64]. Уровни триглицеридов были выше у пациентов, получавших LPV/г. Схема на основе SQV/г отличается большим количеством принимаемых таблеток в сутки, двукратным режимом приема препаратов и включает 200 мг RTV. В исследовании с участием здоровых добровольцев применение SQV/г приводило к увеличению интервалов QT и PQ(PR). Интервал QT у пациентов, получавших SQV/г, увеличивался в большей степени, чем у пациентов, получавших другие усиленные ритонавиром ИП. В постмаркетинговых исследованиях выявлялись редкие случаи развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes) и полной АВ-блокады. На основании этих наблюдений перед началом приема SQV/г рекомендуется снять ЭКГ. SQV/г не рекомендуется назначать при наличии любого из следующих факторов: диагностированное врожденное или приобретенное удлинение QT-интервала, продолжительность интервала QT перед началом лечения >450 мс; рефрактерная гипокалиемия или гипомagneмия; полная АВ-блокада у пациента, которому не имплантирован ЭКС; риск развития полной АВ-блокады; прием сопутствующих лекарственных препаратов, удлиняющих QT-интервал [39]. Учитывая вышеуказанные ограничения и наличие выбора из предпочтительных и альтернативных ИП, Экспертная комиссия отнесла SQV/г к категории «приемлемых схем АРТ, которые следует применять с осторожностью»; этот препарат можно назначать с осторожностью некоторым пациентам, ранее не получавшим антиретровирусные препараты (см. распределение схем по категориям в таблице 5b).

Схемы на основе ИИ (ИИ + 2 НИОТ)

RAL. Ралтегравир — ингибитор переноса цепи интегразой (ингибитор интегразы, ИИ), одобренный для применения у ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов на основании результатов клинического исследования STARTMRK. Исследование STARTMRK представляло собой исследование III фазы для сравнения эффективности и безопасности RAL (400 мг 2 раза в сутки) и EFV (600 мг один раз в сутки) (каждый препарат назначался в комбинации с TDF/FTC) у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты. В этом многонациональном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовало 563 пациента с уровнями РНК ВИЧ-1 в плазме крови >5000 копий/мл. Через 48 недель частота вирусологического ответа (снижения концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови до уровня <50 копий/мл) в обеих группах была сопоставимой (86,1% и 81,9% для RAL и EFV соответственно, $p < 0,001$ для не меньшей эффективности). Прирост количества лимфоцитов CD4 составил 189 мкл⁻¹ в группе, получавшей RAL, и 163 мкл⁻¹ в группе, получавшей EFV. Серьезные нежелательные явления возникали в обеих группах с одинаковой частотой [6]. Через 96 недель показатели вирусологического и иммунологического ответа в группах сравнения продолжали быть сопоставимыми, при этом не было выявлено никаких новых поводов для беспокойства в отношении безопасности пациентов [13]. На основании этих данных Экспертная комиссия включила схему RAL + TDF/FTC (или ЗТС) в число предпочтительных схем для лечения пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты (AI).

Результаты сравнения схем с ралтегравиром с другими схемами АРТ у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, еще не опубликованы, и опыт применения ралтегравира в составе схем для начальной терапии значительно меньше, чем опыт применения EFV и усиленных ритонавиром ИП. Кроме того, RAL необходимо принимать 2 раза в сутки, что служит существенным недостатком по сравнению с некоторыми другими схемами терапии. RAL, как и EFV, обладает низким генетическим барьером к развитию резистентности по сравнению с усиленными ритонавиром ИП, и в сравнительном исследовании RAL и EFV мутации резистентности обнаруживались приблизительно с одинаковой частотой. Предполагается, что RAL можно комбинировать с другими парами НИОТ (например, ABC/ЗТС или ZDV/ЗТС), однако требуется получить больше доказательных данных в отношении применения этих схем (CIII).

Схемы на основе блокатора CCR5-рецепторов (CCR5-блокатор + 2 НИОТ)

В исследовании MERIT проводилось сравнение CCR5-блокатора MVC и EFV (оба препарата назначались в комбинации с ZDV/ЗТС); это было рандомизированное двойное слепое исследование с участием пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты [7]. В исследовании включались только пациенты, у которых были выявлены исключительно CCR5-тропные штаммы вируса, не обладающие мутациями резистентности к препаратам, применяемым в исследовании ($n = 721$). Через 48 недель подавление репликации вируса (определенное как концентрация РНК ВИЧ в плазме крови <400 копий/мл) было зарегистрировано у 70,6% пациентов, получающих MVC, и у 73,1% пациентов, получающих EFV, а концентрация РНК ВИЧ в плазме крови <50 копий/мл наблюдалась у 65,3% пациентов, получающих MVC, и у 69,3% пациентов, получающих EFV. Значимая разница между показателями частоты снижения вирусной нагрузки до уровня <50 копий/мл не позволила исследователям доказать не меньшую эффективность MVC по сравнению с EFV. Количество лимфоцитов CD4 увеличилось в среднем на 170 мкл⁻¹ в группе, получающей MVC, и на 144 мкл⁻¹ в группе, получающей EFV. За 48-недельный период наблюдения в группе, принимающей MVC, пациенты чаще прекращали лечение в связи с неэффективностью терапии (11,9% против 4,2% в группе EFV), нежели в связи с токсическими побочными эффектами (4,2% против 13,6% в группе EFV). Результаты обследования, полученные через 96 недель, продемонстрировали устойчивость вирусологического ответа в обеих группах [65]. Впоследствии результаты этого исследования были пересмотрены; исходные образцы крови были исследованы повторно более чувствительным методом определения тропизма вируса, которое позволило исключить из анализа данные 15% пациентов, у которых при первоначальном скрининге не были обнаружены не-R5-тропные штаммы вируса. После того, как данные этих пациентов были ретроспективно исключены, оказалось, что критерии не меньшей эффективности MVC выполняются для снижения вирусной нагрузки до уровня как <400 копий/мл, так и <50 копий/мл. На основании этих результатов FDA одобрило MVC для применения в составе схем АРТ для лечения пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты. Поскольку MVC следует принимать 2 раза в сутки, перед его назначением необходимо проводить дорогостоящий анализ на тропизм

вируса, а опыт применения этого препарата ограничен схемой MVC+ ZDV/ЗТС. Экспертная комиссия отнесла схему MVC + ZDV/ЗТС к категории приемлемых для применения у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты (СИ). Хотя в исследовании MERIT в качестве «каркаса из НИОТ» применялась комбинация ZDV/ЗТС, многие клиницисты предпочли бы в ожидании новых данных назначать MVC в комбинации с TDF/FTC или ABC/ЗТС (СИИ).

Возможные комбинации двух НИОТ, применяющиеся в составе начальных схем АРТ

Резюме: комбинации двух НИОТ

Комбинации двух НИОТ часто применяются в сочетании с ННИОТ, ИП (обычно усиленным ритонавиром), ИИ и CCR5-блокатором. Большинство комбинаций двух НИОТ, применяющихся в клинической практике, состоят из основного НИОТ и ЗТС или FTC. У ЗТС и FTC очень мало побочных эффектов, но они способны поддерживать селективный отбор штаммов с мутацией резистентности M184V, которая обеспечивает резистентность высокого уровня к обоим препаратам, кроме того, она несколько снижает чувствительность вируса к ddI и ABC и повышает чувствительность к ZDV, d4T и TDF [66].

Все НИОТ за исключением ddI можно принимать независимо от приема пищи. Соблюдение режима терапии можно дополнительно упростить, назначая препараты один раз в сутки (допустимо для всех НИОТ за исключением d4T и ZDV), а также применяя комбинированные препараты с фиксированными дозами – ABC/ЗТС, TDF/FTC (или комбинированный препарат TDF/FTC/EFV), ZDV/ЗТС.

При составлении рекомендаций по применению конкретных комбинаций двух НИОТ Экспертная комиссия учитывала их вирусологическую эффективность и устойчивость вирусологического ответа, побочные эффекты в ближайшем и отдаленном периодах, риск формирования резистентных штаммов вируса и удобство режима приема.

Предпочтительные комбинации двух НИОТ

TDF/FTC (комбинированный препарат). TDF – нуклеотидный аналог, обладающий мощной активностью против ВИЧ и вируса гепатита В (ВГВ). У этого препарата длительный период полувыведения из клеточной цитоплазмы, что позволяет назначать его один раз в сутки. Комбинированные препараты с фиксированными дозами, содержащие TDF/FTC и TDF/FTC/EFV, назначаются по одной таблетке один раз в сутки и разработаны для улучшения соблюдения режима терапии.

TDF, назначавшийся в комбинации с ЗТС или FTC в составе схемы с EFV пациентам, ранее не получавшим антиретровирусные препараты, обеспечивал высокие показатели частоты и длительности вирусологического эффекта [18], и комбинация TDF/ЗТС превосходила по вирусологической эффективности комбинацию ZDV/ЗТС в течение периода наблюдения до 144 недель [67]. В исследовании 934 у пациентов, получавших ZDV/ЗТС, чаще наблюдалась потеря подкожного жирового слоя на конечностях (оценивавшаяся с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [ДЭРА]) и анемия по сравнению с пациентами, получавшими TDF/FTC (по результатам осмотров через 96 и 144 недели) [67]. Мутация M184V на фоне приема ZDV/ЗТС появлялась реже, и не было зарегистрировано ни одного случая возникновения мутации K65R через 144 недели терапии, по сравнению с данными других исследований, в которых применялся TDF в комбинации с ЗТС. TDF в комбинации с FTC или ЗТС изучался в составе схем с несколькими усиленными ритонавиром ИП, а также с RAL в рандомизированных клинических исследованиях; во всех этих исследованиях была подтверждена хорошая вирусологическая эффективность этого препарата [6, 44, 47, 52, 56].

Комбинация TDF/FTC сравнивалась с комбинацией ABC/ЗТС в исследовании ACTG 5202 [68] и в исследовании HEAT [69]. В исследовании ACTG 5202 наиболее низкая частота вирусологического ответа наблюдалась у пациентов, рандомизированных в группу ABC/ЗТС, у которых исходный уровень РНК ВИЧ в плазме крови составлял >100 000 копий/мл. Это наблюдение не подтвердилось результатами исследования HEAT (более подробную информацию см. ниже, в разделе, посвященном комбинации ABC/ЗТС).

По данным рандомизированного контролируемого исследования NVP не уступает по эффективности усиленному ритонавиру ATV при назначении в сочетании с TDF/FTC [26]. Однако в трех небольших исследованиях (n <100) у ранее не получавших АРТ пациентов была зарегистрирована более высокая частота случаев вирусологической неудачи схемы, включающей NVP+TDF+ЗТС/FTC, по сравнению с ожидаемой

[27–29]. Пока не будут опубликованы результаты рандомизированных исследований, клиницистам следует очень внимательно следить за вирусологическим ответом у пациентов, получающих эту схему терапии (СIII).

У пациентов, получающих TDF, сообщалось о развитии нарушения функции почек, которое проявляется повышением уровня сывороточного креатинина, глюкозурией, гипофосфатемией и острым канальцевым некрозом [70–71]. Факторы риска включают поздние стадии ВИЧ-инфекции, обширный анамнез антиретровирусной терапии и наличие заболевания почек на момент начала лечения TDF [72]. У пациентов, получающих TDF, необходимо следить за биохимическими показателями функции почек, изменениями в анализах мочи и уровнями электролитов. Пациентам, у которых на момент начала лечения TDF есть почечная недостаточность (клиренс креатинина [CrCl] <50 мл/мин), дозу TDF необходимо скорректировать (см. рекомендации по коррекции доз в таблице 7 приложения В). Однако, поскольку нет данных по эффективности и безопасности применения TDF при почечной недостаточности в рекомендованных скорректированных дозах, пациентам с почечной недостаточностью, возможно, предпочтительнее назначить другой НИОТ (особенно ABC), нежели корректировать дозу TDF.

Концентрации TDF могут повышаться при одновременном приеме с некоторыми ИП, и результаты исследований указывали на возможное увеличение риска развития нарушения функции почек при включении TDF в состав схем с ИП [70, 73–76]. Однако в нескольких клинических исследованиях, в которых участвовали пациенты с клиренсом креатинина >50–60 мл/мин, применение TDF в комбинациях с ИП не сопровождалось нефротоксичностью. Кроме того, в двух рандомизированных исследованиях, в которых сравнивались комбинации TDF/FTC и ABC/ЗТС, у пациентов, получавших TDF/FTC, отмечалось значимо более выраженное снижение минеральной плотности костной ткани [77–78].

TDF в сочетании с FTC или ЗТС — предпочтительная комбинация НИОТ, особенно для пациентов с сочетанной инфекцией вирусом гепатита В, поскольку эти препараты обладают активностью против обоих вирусов. Включение в схему терапии одного НИОТ, активного против вируса гепатита В (например, ЗТС или FTC), может привести к возникновению резистентных штаммов вируса гепатита В и поэтому не рекомендуется (см. раздел «Сочетанная инфекция ВИЧ и вирусом гепатита В (ВГВ)»).

Альтернативные комбинации двух НИОТ (в алфавитном порядке)

ABC/ЗТС (комбинированный препарат) только для пациентов с отрицательными результатами типирования на HLA-B*5701. ABC способен вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности (РГЧ). Клинические проявления, позволяющие заподозрить РГЧ, возникают у 5–8% пациентов, начинающих получать ABC. Установлена высокая степень корреляции между развитием этой реакции и наличием в геноме пациента аллеля HLA-B*5701 [79–80] (см. раздел «Скрининговое типирование на HLA-B*5701»). Перед началом приема ABC следует обязательно выполнить типирование на HLA-B*5701. ABC противопоказан пациентам с положительными результатами типирования на HLA-B*5701, и при получении положительного результата типирования необходимо сделать запись в медицинской карте пациента о наличии у него аллергии на абакавир (т. е. вписать абакавир в графу медицинской карты, где указываются препараты, на которые у пациента аллергия). У пациентов с отрицательными результатами типирования вероятность развития РГЧ намного меньше, тем не менее, их следует обязательно информировать о возможности развития РГЧ и о ее клинических проявлениях.

В сравнительном исследовании ABC/ЗТС и ZDV/ЗТС (обе комбинации назначались два раза в сутки в сочетании с EFV) у пациентов обеих групп показатели вирусологического ответа были сопоставимыми. У пациентов, получавших ABC, наблюдался более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 по результатам, полученным через 48 недель лечения [81]. Применение комбинированного препарата ABC/ЗТС с фиксированными дозами позволяет принимать одну таблетку в сутки.

Исследование ACTG 5202 — рандомизированное контролируемое исследование, включавшее более 1800 пациентов, в котором оценивались эффективность и безопасность комбинаций ABC/ЗТС и TDF/FTC при применении в сочетании либо с EFV, либо с ATV/r. Рандомизация в группы лечения была стратифицирована по уровню РНК ВИЧ в плазме крови на момент скринингового обследования (<100 000 копий/мл или >100 000 копий/мл). Независимый комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал досрочно прекратить участие в исследовании пациентов, у которых перед началом исследования вирусная нагрузка составляла >100 000 копий/мл вследствие значимо более короткого времени до наступления вирусологической неудачи терапии у пациентов, получавших ABC/ЗТС, по сравнению с пациентами, получавшими TDF/FTC (для диагностики вирусологической неудачи терапии применялись критерии, утвержденные протоколом исследования) [68]. Пациенты, у которых уровень РНК ВИЧ в плазме крови

при скрининговом обследовании не превышал 100 000 копий/мл, продолжили свое участие в исследовании согласно результатам рандомизации; анализ показателей вирусологической эффективности схем ART у пациентов этой страны (с относительно низкой вирусной нагрузкой на момент скрининга) не выявил статистически значимых различий между эффективностью ABC/ЗТС и TDF/FTC [82]. В другом исследовании (HEAT) 688 пациентов получали ABC/ЗТС или TDF/FTC в комбинации с LPV/r, принимаемым один раз в сутки. При анализе подгрупп, выделенных по исходному уровню РНК ВИЧ в плазме крови (<100 000 копий/мл и ≥100 000 копий/мл), не отмечалось существенных различий по частоте вирусологического ответа (уровень РНК ВИЧ в плазме крови <50 копий/мл) через 96 недель в группах ABC/ЗТС и TDF/FTC (63% против 58% при сравнении подгрупп пациентов с исходной вирусной нагрузкой <100 000 копий/мл и 56% против 58% при сравнении подгрупп пациентов с исходной вирусной нагрузкой ≥100 000 копий/мл) [69]. В открытом исследовании ASSERT с участием 385 HLA-B*5701-отрицательных пациентов, ранее не принимавших антиретровирусные препараты, сравнивались комбинации ABC/ЗТС и TDF/FTC; все участники исследования также получали EFV. Через 48 недель частота вирусологического ответа (уровень РНК ВИЧ в плазме крови <50 копий/мл) в группе, получавшей ABC/ЗТС, была значимо ниже, чем в группе, получавшей TDF/FTC (59% и 71% соответственно; разница 11,6%; 95%-й доверительный интервал [ДИ]: 2,2–21,1) [83].

Впервые данные, указывающие на наличие связи между применением ABC и развитием инфаркта миокарда, были получены в когортном исследовании D:A:D. В этом крупном многонациональном наблюдательном исследовании было обнаружено, что недавний (в течение предшествующих 6 месяцев) или текущий прием ABC, но не TDF, служит прогностическим фактором повышенного риска развития инфаркта миокарда, в особенности у пациентов, у которых уже есть факторы риска заболевания сердца [37, 84]. Напротив, объединенный анализ данных 52 клинических исследований, в которых участвовало в общей сложности более 9500 пациентов, получавших ABC, не выявил повышения риска развития ИМ [85]. Впоследствии было проведено еще несколько дополнительных ретроспективных исследований для изучения этого вопроса, однако пока единого мнения на это счет не выработано, ни в отношении наличия связи между абакавиром и риском развития ИМ, ни в отношении возможного механизма повышения риска [86].

В ожидании поступления дополнительных данных комбинацию ABC/ЗТС следует применять с осторожностью у пациентов, у которых уровень РНК ВИЧ в плазме крови ≥100 000 копий/мл, а также у пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, комбинация ABC/ЗТС остается хорошей альтернативой, подходящей некоторым пациентам, которые ранее не получали антиретровирусные препараты.

ZDV/ЗТС (комбинированный препарат). Накоплен большой опыт применения комбинации ZDV/ЗТС, свидетельствующий о длительности ее вирусологического эффекта, безопасности и переносимости [3, 5, 8, 19, 87–89]. Выпускается комбинированный препарат ZDV/ЗТС с фиксированными дозами для приема по одной таблетке два раза в день. Штаммы с мутацией резистентности M184V, формирующиеся под селективным давлением ламивудина, обладают повышенной чувствительностью к ZDV. В сравнительном исследовании эффективности комбинаций ABC/ЗТС и ZDV/ЗТС (обе комбинации назначались в режиме приема 2 раза в сутки в составе схемы на основе EFV) частота вирусологического ответа в обеих группах была сопоставимой, однако прирост количества лимфоцитов CD4 на фоне приема ABC/ЗТС был более выраженным, чем на фоне приема ZDV/ЗТС [81].

У некоторых пациентов развиваются макроцитарная анемия и (или) нейтропения как следствие угнетения кроветворения в костном мозге. Возможны расстройства пищеварения как следствие токсического действия ZDV на желудочно-кишечный тракт и повышенная утомляемость (упадок сил). Кроме того, могут развиваться клинические проявления токсического повреждения митохондрий, в том числе лактацидоз/жировая дистрофия печени и липоатрофия. В исследовании 934 у пациентов, получавших ZDV, толщина подкожной жировой клетчатки на конечностях через 96 и 144 недели от начала лечения была значимо меньше, чем у пациентов, получавших TDF, и у пациентов, получавших ZDV, отмечалось значимое уменьшение жировой ткани за периоды с 48-й по 96-ю и с 96-й по 144-ю неделю лечения [67]. В исследовании ACTG 5142 наименьшая толщина жирового слоя на конечностях отмечалась у пациентов, получавших d4T, но у тех, кто получал ZDV, этот показатель был меньше, чем у пациентов, получавших TDF [10]. Комбинация ZDV/ЗТС сейчас считается альтернативной, а не предпочтительной комбинацией двух НИОТ в основном из-за большей токсичности по сравнению с комбинацией TDF/FTC (B1).

Комбинация ZDV/ЗТС остается предпочтительной для применения у беременных. В отношении этой комбинации двух НИОТ получено наибольшее количество данных о фармакокинетике, безопасности и эф-

фективности при применении как у матери, так и у плода. Подробную информацию, касающуюся выбора антиретровирусных препаратов и особенностей их применения у беременных, см. в руководстве по перинатальной профилактике, электронная версия которого находится по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> [36].

Приемлемые комбинации двух НИОТ

ddl + (FTC или ЗТС). В исследовании FTC-301A, в котором изучалось применение комбинации ddl + FTC в сочетании с EFV у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, была установлена хорошая вирусологическая эффективность этой схемы [90]. В исследовании GESIDA 3903 проводилось сравнение комбинаций ddl/ЗТС и ZDV/ЗТС (в сочетании с EFV) [91]. По результатам, полученным через 48 недель, комбинация ddl/ЗТС не уступала по вирусологическому ответу комбинации ZDV/ЗТС.

В исследовании ACTG 5175 сравнивались три схемы терапии для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты. Независимый комитет по мониторингу данных и безопасности этого исследования рекомендовал снять маскировку с данных пациентов и заменить схему терапии тем, кто был рандомизирован в группу приема ATV + ddl (в кишечнорастворимой оболочке) + FTC вследствие наименьшей частоты вирусологического ответа по сравнению с другими двумя группами (EFV один раз в сутки + либо ZDV/ЗТС два раза в сутки, либо TDF/FTC один раз в сутки) [60]. Поэтому при назначении комбинации ddl + (FTC или ЗТС) следует рассматривать возможность применения альтернативных ИП. Прием ddl сопровождается повышенным риском развития панкреатита, периферической нейропатии, других проявлений токсического повреждения митохондрий, а также, возможно, нецирротической портальной гипертензии [92]. По данным исследования D:A:D, применение ddl в течение предшествующих 6 месяцев служит прогностическим фактором повышенного риска инфаркта миокарда по сравнению с применением других НИОТ [84]. Однако повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанное с приемом ddl, не было подтверждено результатами других когортных исследований [93].

Учитывая ограниченный опыт применения ddl + ЗТС (или FTC) в рамках клинических исследований с другими антиретровирусными препаратами, за исключением EFV, провальные результаты исследования ACTG 5175 и множество побочных эффектов ddl, Экспертная комиссия считает, что применение этой комбинации приемлемо, но наименее желательно и допускается только в комбинации с EFV **(C1)**.

НИОТ и вирусный гепатит В. Три применяющихся на сегодняшний день НИОТ – FTC, ЗТС и TDF – обладают активностью против ВГВ. Антиретровирусная схема терапии у большинства пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ должна включать комбинированный препарат TDF/FTC (или отдельно TDF + ЗТС) в качестве «каркаса» из НИОТ для того, чтобы дополнительно обеспечить подавление вируса гепатита В и не допустить появления мутантных штаммов вируса гепатита В, резистентных к ЗТС/FTC. Важно помнить, что у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ может развиваться обострение гепатита после начала приема или после отмены TDF, ЗТС или FTC [94–96]. Поэтому необходимо проявлять настороженность в отношении клинических или лабораторных признаков обострения гепатита после начала лечения или после отмены этих препаратов (см. разделы «Сочетанная инфекция ВИЧ и вирусом гепатита В (ВГВ)» и «Когда начинать антиретровирусную терапию»).

Схемы, содержащие только НИОТ

Результаты нескольких клинических исследований, в которых изучалось применение схем из трех НИОТ, показали, что они не обладают достаточной вирусологической эффективностью [19–20, 97–100].

ABC/ЗТС/ZDV (комбинированный препарат). ABC/ЗТС/ZDV – единственная комбинация трех НИОТ, которая изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях. Комбинация ABC/ЗТС/ZDV по антиретровирусной активности не уступала схемам на основе IDV [88–89] и NFV [100], однако оказалась существенно менее вирусологически эффективной по сравнению со схемой на основе EFV [19]. Применять эту схему **в большинстве случаев не рекомендуется (B1)**; ее допустимо использовать только в случаях, когда все предпочтительные, альтернативные и приемлемые схемы терапии на основе НИОТ, ИП и ИИ подходят в меньшей степени вследствие токсических эффектов, ожидаемых лекарственных взаимодействий или сложности режима приема препаратов.

ZDV/ЗТС + TDF. В исследовании DART было показано, что комбинация ZDV/ЗТС + TDF обладает некоторой вирусологической эффективностью [101]; однако, учитывая отсутствие результатов сравнения этой комбинации со стандартными схемами терапии, эта комбинация **не может быть рекомендована** для широкого применения в клинической практике **(BIII)**.

ZDV/3TC + ABC + TDF. В маленьком пилотном исследовании была показана сопоставимая вирусологическая эффективность данной схемы из четырех НИОТ (ZDV/3TC + ABC + TDF) и схемы на основе EFV [102]. Впоследствии было проведено крупное исследование, в котором участвовало 322 пациента, рандомизированных в группы для приема TDF/FTC в сочетании либо с EFV, либо с ATV/r, либо в составе схемы из четырех НИОТ, вместе с ZDV и ABC. Хотя в этом исследовании для схемы из четырех НИОТ был достигнут порог не меньшей эффективности критериев вирусологического ответа, определенных протоколом исследования), доля пациентов, у которых был достигнут вирусологический ответ (снижение РНК ВИЧ в плазме крови до уровня <50 копий/мл), при применении схемы из четырех НИОТ была меньше, а частота серьезных токсических эффектов – в два раза выше, чем в группе, получавшей схему на основе EFV [103]. Поэтому данная схема **не может быть рекомендована к применению (В1).**

Таблица 6. Преимущества и недостатки антиретровирусных препаратов и их комбинаций, рекомендуемых для включения в начальные схемы АРТ (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 5.

Фармакологическая группа антиретровирусных препаратов	Антиретровирусные препараты	Преимущества	Недостатки
ННИОТ (в алфавитном порядке)		<p>Преимущества всех препаратов группы ННИОТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Длительные периоды полувыведения 	<p>Недостатки всех препаратов группы ННИОТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низкий генетический барьер к развитию резистентности (одиночная точечная мутация обеспечивает резистентность к EFV, NVP и DLV); выше риск возникновения резистентности при неудаче лечения или прерывании терапии • Возможность перекрестной резистентности • Кожная сыпь • Возможность клинически значимых лекарственных взаимодействий с препаратами, которые метаболизируются системой цитохрома CYP450 (см. таблицы 14, 15b и 16b) • Штаммы, резистентные к ННИОТ, передаются при заражении намного чаще, чем штаммы, резистентные к ИП
	EFV	<ul style="list-style-type: none"> • По вирусологической эффективности превосходит или не уступает всем схемам, с которыми когда-либо сравнивался • Наименьшее количество таблеток в сутки; режим приема один раз в сутки • Выпускается комбинированный препарат EFV/TDF/FTC с фиксированными дозами 	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты со стороны ЦНС • Оказывает тератогенное действие в экспериментах на нечеловекообразных обезьянах; сообщалось о нескольких случаях рождения детей с пороками нервной трубки у матерей, получавших EFV в первом триместре беременности; его не следует назначать женщинам, у которых возможно наступление беременности. • Дислипидемия
	NVP	<ul style="list-style-type: none"> • Прием препарата не зависит от приема пищи • В меньшей степени влияет на липидный профиль, чем EFV 	<ul style="list-style-type: none"> • Чаще вызывает сыпь по сравнению с другими ННИОТ; сообщалось о редких случаях развития тяжелых реакций гиперчувствительности (синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза) • Чаще вызывает лекарственный гепатит по сравнению с другими ННИОТ, в том числе сообщалось о тяжелых случаях некроза печени, в том числе с летальным исходом • Противопоказан пациентам с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (соответствующей классу В или С по классификации Чайлда-Пью) • По некоторым данным, у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, у которых перед началом приема NVP относительно высокое количество лимфоцитов CD4 (>250 мкл⁻¹ для женщин и >400 мкл⁻¹ для мужчин), выше риск развития симптоматического лекарственного гепатита. NVP не рекомендуется назначать таким пациентам за исключением случаев, когда польза явно перевешивает риск. • Ранняя вирусологическая неудача схемы NVP + TDF + (FTC или 3TC), зарегистрированная в небольших клинических исследованиях • Меньше данных клинических исследований по сравнению с EFV

Таблица 6. Преимущества и недостатки антиретровирусных препаратов и их комбинаций, рекомендуемых для включения в начальные схемы АРТ (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 5.

Фармакологическая группа антиретровирусных препаратов	Антиретровирусные препараты	Преимущества	Недостатки
ИП (в алфавитном порядке)		<p>Преимущества всех препаратов группы ИП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокий генетический барьер к развитию резистентности • Возникновение резистентности вируса к ИП при вирусологической неудаче терапии наблюдается редко (при применении ИП, усиленных ритонавиром) 	<p>Недостатки всех препаратов группы ИП:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Метаболические осложнения (например, дислипидемия, резистентность к инсулину, гепатотоксичность) • Побочные эффекты со стороны ЖКТ • Ингибиторы и субстраты изоферментов CYP3A4: могут вступать в лекарственные взаимодействия (лекарственные взаимодействия более выражены при назначении усиленных ритонавиром ИП) (см. таблицы 14 и 15а)
	ATV	<ul style="list-style-type: none"> • В наименьшей степени влияет на липиды крови по сравнению с другими ИП • Режим приема один раз в сутки • Небольшое количество принимаемых таблеток в сутки (две таблетки в сутки) • Хорошая переносимость со стороны ЖКТ • Типичная мутация резистентности (I50L) не обеспечивает обширную перекрестную резистентность вируса к ИП 	<ul style="list-style-type: none"> • Непрямая гипербилирубинемия, иногда приводящая к пожелтению кожи и склер • Удлинение интервала PQ (PR): в большинстве случаев без каких-либо клинических последствий, если только пациент не принимает сопутствующие препараты, также удлиняющие интервал PQ (PR) • Нельзя назначать одновременно с TDF, EFV и NVP (см. ATV/r) • Нефролитиаз • Кожная сыпь • Зависимость приема препарата от приема пищи • Всасывание зависит от приема пищи и кислотности желудочного сока (подробную информацию о лекарственных взаимодействиях атазанавира с H₂-блокаторами, антацидами и ингибиторами протонной помпы см. в таблице 15а)
	ATV/r	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление ритонавиром: повышение C_{min} атазанавира и усиление антиретровирусного действия • Режим приема один раз в сутки • Небольшое количество принимаемых таблеток в сутки (две таблетки в сутки) 	<ul style="list-style-type: none"> • В большей степени влияет на липиды крови, чем не усиленный ритонавиром ATV • Более выражена гипербилирубинемия и желтуха по сравнению с применением не усиленного ритонавиром ATV • Зависимость приема препарата от приема пищи • Всасывание зависит от приема пищи и кислотности желудочного сока (подробную информацию о лекарственных взаимодействиях атазанавира с H₂-блокаторами, антацидами и ингибиторами протонной помпы см. в таблице 15а) • При одновременном применении с TDF и EFV требуется усиление ритонавиром. При одновременном применении с EFV следует назначать ATV 400 мг и RTV 100 мг один раз в сутки (только пациентам, ранее не получавшим ИП). • Нельзя назначать одновременно с NVP
	DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> • Режим приема один раз в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> • Кожная сыпь • Зависимость приема препарата от приема пищи
	FPV	<ul style="list-style-type: none"> • Прием препарата не зависит от приема пищи 	<ul style="list-style-type: none"> • Кожная сыпь • Риск возникновения резистентных штаммов при вирусологической неудаче терапии, в том числе появления мутаций, обеспечивающих перекрестную резистентность к DRV

Таблица 6. Преимущества и недостатки антиретровирусных препаратов и их комбинаций, рекомендуемых для включения в начальные схемы АРТ (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 3 из 5.

Фармакологическая группа антиретровирусных препаратов	Антиретровирусные препараты	Преимущества	Недостатки
	FPV/r	<ul style="list-style-type: none"> • При режиме приема два раза в сутки вирусологическая эффективность терапии сопоставима с LPV/r • Усиление RTV: повышение C_{min} ампренавира и усиление антиретровирусного действия • Возможен режим приема один раз в сутки с добавлением ритонавира в суточной дозе 100 или 200 мг • Прием препарата не зависит от приема пищи 	<ul style="list-style-type: none"> • Кожная сыпь • Гиперлипидемия • При приеме один раз в сутки концентрации APV в плазме крови ниже, чем при приеме 2 раза в сутки • Для FPV 1400 мг + RTV 200 мг: требуется 200 мг ритонавира, и нет комбинированной лекарственной формы • В отношении применения комбинации FPV 1400 мг + RTV 100 мг накоплено меньше данных, чем о применении DRV/r и ATV/r
	LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинированный препарат • Прием препарата не зависит от приема пищи • ИП, который рекомендуется назначать беременным (только в режиме приема 2 раза в сутки) • Обеспечивает более выраженный прирост количества лимфоцитов CD4 по сравнению со схемами на основе EFV 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо 200 мг ритонавира в сутки • Системное воздействие во время беременности снижается — может потребоваться увеличение дозы препарата в третьем триместре беременности • Беременным не рекомендуется назначать препарат в режиме приема один раз в сутки • Режим приема один раз в сутки: меньше C_{min} лопинавира по сравнению с режимом приема два раза в сутки • Возможно повышение риска развития ИМ при длительном приеме LPV/r • Сообщалось о случаях удлинения интервалов PQ (PR) и QT. Применять с осторожностью у пациентов, у которых есть нарушения проводимости (или есть риск развития таких нарушений), а также у пациентов, получающих другие препараты, способные удлинять эти интервалы.
	SQV/r	<ul style="list-style-type: none"> • По эффективности сравним с LPV/r, но реже вызывает гиперлипидемию 	<ul style="list-style-type: none"> • Самое большое количество принимаемых в сутки таблеток (6 таблеток в сутки) • Необходимо 200 мг ритонавира в сутки • Зависимость приема препарата от приема пищи • На фоне приема SQV/r у здоровых добровольцев отмечалось удлинение интервалов PQ (PR) и QT. • Перед началом приема SQV/r рекомендуется снять ЭКГ. • SQV/r не рекомендуется назначать при наличии любого из следующих факторов: <ol style="list-style-type: none"> 1) врожденное или приобретенное удлинение интервала QT; 2) продолжительность интервала QT >450 мс на ЭКГ, снятой перед началом лечения; 3) прием сопутствующих лекарственных препаратов, удлиняющих QT интервал; 4) полная АВ-блокада у пациента, которому не имплантирован ЭКС; 5) риск развития полной АВ-блокады.
Ингибитор интегразы	RAL	<ul style="list-style-type: none"> • По вирусологическому ответу не уступает EFV • Меньше побочных эффектов и неблагоприятных изменений липидного профиля по сравнению с EFV • Прием препарата не зависит от приема пищи • Меньше лекарственных взаимодействий по сравнению со схемами на основе ИП или ННИОТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Меньше опыт долгосрочного применения у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, по сравнению со схемами на основе ННИОТ и усиленных ритонавиrom ИП • Режим приема 2 раза в сутки • Ниже генетический барьер к развитию резистентности по сравнению с ИП, усиленными ритонавиrom • Получены данные только по применению этого препарата у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, в комбинации с TDF/FTC. Данных по применению этого препарата у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, с другими комбинациями двух НИОТ нет

Таблица 6. Преимущества и недостатки антиретровирусных препаратов и их комбинаций, рекомендуемых для включения в начальные схемы АРТ (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 4 из 5.

Фармакологическая группа антиретровирусных препаратов	Антиретровирусные препараты	Преимущества	Недостатки
CCR5-блокатор	MVC	<ul style="list-style-type: none"> Согласно пересмотренным результатам исследования MERIT, по вирусологической эффективности не уступает EFV (см. текст) Меньше побочных эффектов по сравнению с EFV 	<ul style="list-style-type: none"> Перед началом терапии необходимо определять тропизм вируса к корецепторам (дополнительные затраты и возможная задержка начала терапии) В исследовании MERIT в группе, получавшей MVC, больше пациентов прекращали терапию в связи с ее неэффективностью по сравнению с группой, получавшей EFV Меньше опыт долгосрочного применения у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, по сравнению со схемами на основе ННИОТ и усиленных ритонавиром ИП Опыт применения этого препарата ограничен схемой MVC+ ZDV/3TC, данных о применении MVC с другими комбинациями двух НИОТ практически нет Режим приема 2 раза в сутки Субстрат изоферментов CYP 3A4; доза препарата зависит от наличия или отсутствия в схеме терапии индуктора(-ов) или ингибитора(-ов) изоферментов CYP3A4
Комбинации двух НИОТ (в алфавитном порядке)		<p>Преимущества всех комбинаций двух НИОТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Общепризнанный «каркас» схемы комбинированной АРТ 	<p>Недостатки всех комбинаций двух НИОТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Редкие, но тяжелые случаи развития лактацидоза и жировой дистрофии печени при приеме d4T, ddl и ZDV
	ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> По вирусологической эффективности не уступает ZDV/3TC Лучше иммунологический ответ (увеличение количества лимфоцитов CD4) по сравнению с ZDV/3TC Режим приема один раз в сутки Комбинированный препарат с фиксированными дозами Прием препарата не зависит от приема пищи Не способствует накоплению МРАТ 	<ul style="list-style-type: none"> Риск развития РГЧ на ABC у пациентов с HLA-B*5701 Риск повышения частоты сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний В исследовании ACTG 5202 частота вирусологического ответа при применении этой комбинации у пациентов с исходным уровнем РНК ВИЧ в плазме крови >100 000 копий/мл была существенно ниже, чем при применении комбинации TDF/FTC; однако это наблюдение не подтвердилось в исследовании HEAT.
	ddl + (3TC или FTC)	<ul style="list-style-type: none"> Режим приема один раз в сутки Не способствует накоплению МРАТ 	<ul style="list-style-type: none"> Периферическая нейропатия, панкреатит Случай нецирротической портальной гипертензии Зависимость приема препарата от приема пищи; следует принимать на голодный желудок Необходимость соблюдения интервалов между приемом диданозина и приемом некоторых ИП Повышение токсичности при одновременном применении с рибавирином, TDF, d4T, гидроксимочевинной Предварительные данные указывают на недостаточную вирусологическую эффективность схемы ATV/ddI/FTC по сравнению со схемами EFV/ZDV/3TC и EFV/TDF/FTC. Комбинацию ATV/ddI/FTC применять не рекомендуется.

Таблица 6. Преимущества и недостатки антиретровирусных препаратов и их комбинаций, рекомендуемых для включения в начальные схемы АРТ (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 5 из 5.

Фармакологическая группа антиретровирусных препаратов	Антиретровирусные препараты	Преимущества	Недостатки
	TDF/FTC или TDF + 3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Превосходит по вирусологической эффективности комбинацию ZDV/3TC • Превосходит по вирусологической эффективности комбинацию ABC/3TC у пациентов с исходным уровнем РНК ВИЧ в плазме крови >100 000 копий/мл (по данным исследования ACTG 5202); однако это не было подтверждено результатами исследования HEAT • Обладает активностью против ВГВ; рекомендуется в качестве «каркаса» схем АРТ при лечении пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ • Режим приема один раз в сутки • Прием препарата не зависит от приема пищи • Выпускаются комбинированные препараты с фиксированными дозами (TDF/FTC) и (EFV/TDF/FTC) • Не способствует накоплению МРАТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Риск лекарственного поражения почек, в том числе сообщалось о развитии синдрома Фанкони и острой почечной недостаточности • Ранняя вирусологическая неудача схемы NVP + TDF + (FTC или 3TC) зарегистрирована в небольших клинических исследованиях • Риск снижения минеральной плотности костной ткани
	ZDV/3TC	<ul style="list-style-type: none"> • Выпускаются комбинированные препараты с фиксированными дозами (ZDV/3TC) и (ZDV/3TC/ABC) • Прием препарата не зависит от приема пищи (хотя переносимость улучшается при приеме во время еды) • Предпочтительная комбинация двух НИОТ для применения у беременных 	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение костного мозга, особенно анемия и нейтропения • Непереносимость со стороны ЖКТ, головная боль • Токсическое повреждение митохондрий, в том числе липоатрофия, лактацидоз, жировая дистрофия печени • Уступает комбинации TDF/FTC в сочетании с EFV • Прирост количества лимфоцитов CD4 менее выражен по сравнению с применением комбинации ABC/3TC

Сокращения:

3TC = ламивудин, ABC = абакавир, ATV = атазанавир, ATV/r = атазанавир/ритонавир, CYP = цитохром P450, ddI = диданозин, DLV = делавирдин, DRV/r = дарунавир/ритонавир, EFV = эфавиренз, FPV = фосампренавир, FPV/r = фосампренавир/ритонавир, FTC = эмтрицитабин, LPV/r = лопинавир/ритонавир, MVC = маравирок, NVP = невирапин, SQV/r = саквинавир/ритонавир, TDF = тенофовир, ZDV = зидовудин, АВ = атриовентрикулярный, АРВ = антиретровирусный, АРТ = антиретровирусная терапия, ВГВ = вирус гепатита В, ЖКТ = желудочно-кишечный тракт, ИИ = ингибитор интегразы, ИМ = инфаркт миокарда, ИП = ингибиторы протеазы, ИПП = ингибиторы протонной помпы, МРАТ = мутации резистентности к аналогам тимидина, мс = миллисекунды, НИОТ = нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ННИОТ = нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, РГЧ = реакция гиперчувствительности, ЭКГ = электрокардиограмма,

Таблица 7. Антиретровирусные препараты и их комбинации, которые не рекомендуется включать в начальные схемы АРТ (обновлено 1 декабря 2009 года)

АРВ препараты и комбинации АРВ препаратов (в алфавитном порядке)	Причины, по которым эти АРВ препараты и комбинации АРВ препаратов не рекомендуется включать в схемы начальной терапии
ABC/ЗТС/ZDV (комбинированный препарат) как схема АРТ из трех НИОТ (В1)	• Недостаточная вирусологическая эффективность
ABC + ЗТС + ZDV + TDF как схема АРТ из четырех НИОТ (В1)	• Недостаточная вирусологическая эффективность
ABC + ddI (В11)	• Недостаточно данных о применении у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты
ABC + TDF (В11)	• Недостаточно данных о применении у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты
DRV (не усиленный ритонавиром)	• Применение без RTV не изучалось
DLV (В11)	• Недостаточная вирусологическая эффективность • Неудобный режим приема (три раза в сутки)
ddI + TDF (В11)	• Высокая частота ранней вирусологической неудачи терапии • Быстрый отбор штаммов с мутациями резистентности • Риск отсутствия иммунологического ответа/снижения лимфоцитов CD4 • Увеличение системного воздействия ddI и его токсичности
T-20 (В11)	• Не проводилось клинических исследований с участием пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты • Подкожные инъекции два раза в сутки
ETR (В11)	• Недостаточно данных о применении у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты
IDV (не усиленный ритонавиром) (В11)	• Неудобный режим приема (три раза в сутки с требованиями к приему пищи) • Требования к потреблению жидкости
IDV (усиленный ритонавиром) (В11)	• Высокая частота нефролитиаза
NFV (В1)	• Недостаточная вирусологическая эффективность • Высокая частота диареи
RTV как единственный ИП (В11)	• Большое количество принимаемых таблеток в сутки • Непереносимость со стороны ЖКТ
SQV (не усиленный ритонавиром) (В1)	• Недостаточная вирусологическая эффективность
d4T + ЗТС (В1)	• Выраженные токсические побочные эффекты, в том числе липоатрофия, периферическая нейропатия и гиперлактатемия, в том числе угрожающий жизни лактацидоз, жировая дистрофия печени и панкреатит
TPV (усиленный ритонавиром) (В1)	• Недостаточная вирусологическая эффективность

Сокращения: ЗТС = ламивудин, ABC = абакавир, d4T = ставудин, ddI = диданозин, DLV = делавирдин, DRV = дарунавир, ETR = этравирин; IDV = индинавир, IDV/r = индинавир, усиленный ритонавиром, NFV = нелфинавир, RTV = ритонавир, SQV = саквинавир, T-20 = энфувиртид, TDF = тенофовир, TPV = типранавир, ZDV = зидовудин, АРВ = антиретровирусный, НИОТ = нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Литература

1. Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(7): 769–781.
2. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004; 292(2): 191–201.
3. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999; 341(25): 1865–1873.
4. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 358(20): 2095–2106.
5. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36(5): 1011–1019.
6. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9692): 796–806.
7. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2010; 201(6): 803–813.
8. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003; 349(24): 2293–2303.
9. Sierra Madero J, Villasis A, Mendez P, et al. A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naïve, HIV infected individuals presenting for care with CD4 cell counts <200/mm³. Paper presented at: 17th International AIDS Conference; August 3–8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract TUAB0104.
10. Haubrich RH, Riddler SA, DiRienzo AG, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009; 23(9): 1109–1118.
11. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society–USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(2): 266–285.
12. Kim D, Wheeler W, Ziebell R, et al. Prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance among newly-diagnosed HIV-1-infected persons, US, 2007. Paper presented at: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16–19, 2010; San Francisco, CA. Abstract 580.
13. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(1): 39–48.
14. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naïve patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(3): 468–474.
15. Lennox AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis*. 2005; 192(6): 958–966.
16. Weinstock HS, Zaidi I, Heneine W, et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. *J Infect Dis*. 2004; 189(12): 2174–2180.
17. Andries K, Aizij H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(12): 4680–4686.
18. Cassetti I, Madruga JV, Etzel A, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral-naïve patients through seven years. Paper presented at: 17th International AIDS Conference; August 3–8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract TUPE0057.
19. Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004; 350(18): 1850–1861.
20. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis*. 2005; 192(11): 1921–1930.
21. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. 2004; 363(9417): 1253–1263.
22. Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naïve individuals. *HIV Clin Trials*. 2002; 3(3): 186–194.
23. Bristol Myers Squibb. Sustiva September 2009 Prescribing Information 2009; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020972s033_021360s021bl.pdf. [По состоянию на 11 ноября 2009 года].

24. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS*. 2002; 16(2): 299–300.
25. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989 – 31 January 2007. 2007; <http://www.APREgistry.com>.
26. Soriano V, Koppe S, Migrano H, et al. Prospective randomized comparison of nevirapine and atazanavir/ritonavir both combined with tenofovir DF/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: ARTEN Study week 48 results. Paper presented at: 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention; July 19–22, 2009; Cape Town, South Africa. Abstract LBPEB07.
27. Towner W, Kerrigan HL, LaRiviere M, et al. Efficacy of a once daily (QD) regimen of nevirapine (NVP), lamivudine (3TC) and tenofovir (TDF) in treatment-naïve HIV infected patients: A pilot study. Paper presented at: 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 14–17, 2004; Glasgow, Scotland. Abstract P49.
28. Rey D, Hoen B, Chavanet P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63(2): 380–388.
29. Lapadula G, Costarelli S, Quiros-Roldan E, et al. Risk of early virological failure of once-daily tenofovir-emtricitabine plus twice-daily nevirapine in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(7): 1127–1129.
30. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2005; 191(6): 825–829.
31. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(5): 538–539.
32. Boehringer Ingelheim. Dear Health Care Professional Letter: Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE® (nevirapine). February 2004.
33. Peters P, Stringer J, McConnell MS, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD4 count >=250 cells/mcL among women in Zambia, Thailand and Kenya. *HIV Med*. 2010.
34. Coffie PA, Tonwe-Gold B, Tanon AK, et al. Incidence and risk factors of severe adverse events with nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected women. MTCT–Plus program, Abidjan, Cote d'Ivoire. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 188.
35. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009; 23(13): 1689–1699.
36. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 24, 2010: 1–117. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
37. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D: A: D) study. *J Infect Dis*. 2010; 201(3): 318–330.
38. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010; 170(14): 1228–1238.
39. Food and Drug Administration (FDA). Inivase (package insert). October 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020628s033.021785s010lbl.pdf.
40. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus–infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(12): 3907–3916.
41. Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1–infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis*. 2003; 188(5): 635–642.
42. Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther*. 2005; 10(6): 735–743.
43. Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47(2): 161–167.
44. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008; 372(9639): 646–655.
45. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53(3): 323–332.

46. Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, et al. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS*. 2007; 21(9): 1215–1218.
47. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008; 22(12): 1389–1397.
48. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009; 23(13): 1679–1688.
49. Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006; 368(9534): 476–482.
50. Pulido F, Estrada V, Baril JG, et al. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir plus ritonavir versus lopinavir/ritonavir in combination with abacavir/lamivudine over 144 weeks. *HIV Clin Trials*. 2009; 10(2): 76–87.
51. Gathe JC, Jr., Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naïve HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2004; 18(11): 1529–1537.
52. Smith KY, Weinberg WG, Dejesus E, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008; 5: 5.
53. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002; 346(26): 2039–2046.
54. Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2008; 9(1): 1–10.
55. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis*. 2004; 189(2): 265–272.
56. Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23(12): 1505–1514.
57. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50(5): 474–481.
58. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003; 17(18): 2603–2614.
59. Sanne I, Piliro P, Squires K, et al. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (A1424–007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32(1): 18–29.
60. Campbell T, Smeaton L, De Grutolla V, et al. PEARLS (ACTG A5175): a multinational study of didanosine-EC, emtricitabine and atazanavir vs. co-formulated zidovudine/lamivudine and efavirenz for initial treatment of HIV-1 infection. Paper presented at: 17th International AIDS Conference; 2008; Mexico City, Mexico. Abstract THAB0404.
61. Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(1): 22–32.
62. Mitsuya Y, Liu TF, Rhee SY, et al. Prevalence of darunavir resistance-associated mutations: patterns of occurrence and association with past treatment. *J Infect Dis*. 2007; 196(8): 1177–1179.
63. Poveda E, de Mendoza C, Martin-Carbonero L, et al. Prevalence of darunavir resistance mutations in HIV-1-infected patients failing other protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60(4): 885–888.
64. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50(4): 367–374.
65. Heera J, Ive P, Botes M, et al. The MERIT study of maraviroc in antiretroviral-naïve patients with R5 HIV-1: 96-weeks results. Paper presented at: 5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention; July 19–22, 2009; Cape Town, South Africa. Abstract TUAB103.
66. Ait-Khaled M, Stone C, Amphlett G, et al. M184V is associated with a low incidence of thymidine analogue mutations and low phenotypic resistance to zidovudine and stavudine. *AIDS*. 2002; 16(12): 1686–1689.
67. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47(1): 74–78.
68. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir–emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009; 361(23): 2230–2240.
69. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009; 23(12): 1547–1556.
70. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(2): 283–290.
71. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(8): 1070–1073.

72. Moore R, Keruly J, Gallant J. Tenofovir and renal dysfunction in clinical practice. Paper presented at: 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; February 25–28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 832.
73. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(3): 278–283.
74. Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, et al. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83(2): 265–272.
75. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*. 2009; 23(15): 1971–1975.
76. Goicoechea M, Liu S, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis*. 2008; 197(1): 102–108.
77. McComsey G, Kitch D, Daar E, et al. Bone and limb fat outcomes of ACTG A5224a, a substudy of ACTG A5202: A prospective, randomized, partially blinded Phase III trial of ABC/3TC or TDF/FTC with EFV or ATV/r for initial treatment of HIV-1 infection. Paper presented at: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16–19, 2010; San Francisco, CA. Abstract 106LB.
78. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(8): 963–972.
79. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358(6): 568–579.
80. Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(7): 1111–1118.
81. DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(7): 1038–1046.
82. Daar E, Tierney C, Fischl M, et al. Final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naïve HIV-infected patients. Paper presented at: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16–19, 2010; San Francisco, CA. Abstract 59LB.
83. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(1): 49–57.
84. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D: A: D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008; 371(9622): 1417–1426.
85. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51(1): 20–28.
86. Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23(1): 9–14.
87. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antivir Ther*. 2002; 7(2): 81–90.
88. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naïve adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(7): 1103–1114.
89. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir–lamivudine–zidovudine vs indinavir–lamivudine–zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001; 285(9): 1155–1163.
90. Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a randomized trial. *JAMA*. 2004; 292(2): 180–189.
91. Berenguer J, Gonzalez J, Ribera E, et al. Didanosine, lamivudine, and efavirenz versus zidovudine, lamivudine, and efavirenz for the initial treatment of HIV type 1 infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, noninferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(8): 1083–1092.
92. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case–control study. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(4): 626–635.
93. The SMART/INSIGHT and the D: A: D Study Groups TSIatDADSG. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008; 22(14): F17–24.
94. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(1): 129–132.
95. Bessesen M, Ives D, Condreay L, et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(5): 1032–1035.
96. Sellier P, Clevenbergh P, Mazon MC, et al. Fatal interruption of a 3TC-containing regimen in a HIV-infected patient due to re-activation of chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36(6–7): 533–535.
97. Barnas D, Koontz D, Bazmi H, et al. Clonal resistance analyses of HIV type-1 after failure of therapy with didanosine,

- lamivudine and tenofovir. *Antivir Ther.* 2010; 15(3): 437–441.
98. Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *AIDS.* 2003; 17(14): 2045–2052.
99. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43(3): 284–292.
100. Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naïve patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med.* 2006; 7(2): 85–98.
101. DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in Africa. *AIDS.* 2006; 20(10): 1391–1399.
102. Moyle G, Higgs C, Teague A, et al. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2006; 11(1): 73–78.
103. Puls RL, Srasuebku P, Petoumenos K, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naïve, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(7): 855–864.

ЧТО НЕЛЬЗЯ ПРИМЕНЯТЬ

(обновлено 10 января 2011 года)

Некоторые антиретровирусные (АРВ) препараты и комбинации АРВ препаратов не рекомендуются для широкого применения вследствие недостаточной антиретровирусной активности, неприемлемой токсичности или особенностей фармакокинетики и фармакодинамики. Все они перечислены ниже.

Схемы АРТ, которые не рекомендуется применять

Монотерапия нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ). Терапия одним НИОТ не обеспечивает достаточное и устойчивое снижение вирусной нагрузки и **не должна применяться (AII)**. Монотерапию зидовудином (ZDV) для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) применять не рекомендуется, но она все же допустима при определенных редко встречающихся обстоятельствах у женщин с уровнем РНК ВИЧ в плазме крови <1000 копий/мл, хотя предпочтительнее применять комбинированную схему АРТ с мощным вирусологическим эффектом (см. руководство по перинатальной профилактике, электронная версия которого находится по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> [1]).

В настоящее время изучаются возможности монотерапии усиленными ритонавиром (RTV) ингибиторами протеазы (ИП); в продолжающихся исследованиях эффективности монотерапии лопинавиром/ритонавиром (LPV/r) [2], атазанавиром/ритонавиром (ATV/r) [3] и дарунавиром/ритонавиром (DRV/r) [4–5] получены неоднозначные результаты, поэтому в настоящее время эта стратегия **не может быть рекомендована** к применению вне клинических исследований.

Комбинации двух НИОТ. Эти схемы АРТ **не рекомендуются**, поскольку в значительной степени уступают по частоте и устойчивости вирусологического ответа схемам, включающим три антиретровирусных препарата (AI) [6].

Комбинации трех НИОТ. Вообще говоря, схемы из трех НИОТ, за исключением комбинаций абакавира/ламивудина/зидовудина (ABC/ЗТС/ZDV) (VI) и, возможно, ламивудина/зидовудина и тенофовира (ЗТС/ZDV + TDF) (VII), **не должны применяться** по причине недостаточного вирусологического эффекта [7–9] или отсутствия данных (AI).

Антиретровирусные препараты и их комбинации, которые не рекомендуется применять

Атазанавир (ATV) + индинавир (IDV). Оба эти ингибитора протеазы способны вызывать гипербилирубинемия 3-й или 4-й степени тяжести и желтуху. При одновременном применении этих препаратов возможен аддитивный эффект в отношении побочного действия препаратов. Поэтому эти два ИП **не рекомендуется** назначать одновременно (AIII).

Диданозин (ddI) + ставудин (d4T). При применении комбинации ddI и d4T в качестве «каркаса» комбинированных схем АРТ отмечалась высокая частота токсических побочных эффектов, в особенности периферической нейропатии, панкреатита и лактацидоза [10–13]. Сообщалось о нескольких случаях смерти получавших эту комбинацию препаратов ВИЧ-инфицированных беременных от тяжелого лактацидоза, в некоторых случаях сопровождавшегося жировой дистрофией печени и панкреатитом [14]. Поэтому одновременное применение ddI и d4T **не рекомендуется (AII)**.

Диданозин (ddI) + тенофовир (TDF). Одновременное применение ddI и TDF приводит к повышению концентраций диданозина [15] и, как следствие, к повышению его токсичности с развитием тяжелых побочных эффектов, в том числе панкреатита и лактацидоза [16–17]. Токсичность диданозина можно снизить путем уменьшения его дозы. Кроме того, при применении этой комбинации наблюдалось отсутствие иммунологического ответа или снижение количества лимфоцитов CD4 несмотря на подавление репликации вируса [18–19], высокая частота ранней вирусологической неудачи терапии [20–21] и быстрое формирование резистентных штаммов вируса [20, 22]. Ввиду таких неблагоприятных результатов лечения эта комбинация НИОТ **не рекомендуется для широкого применения (AII)**. Клиницистам надлежит пересмотреть схемы АРТ всем пациентам, получающим ddI + TDF в составе комбинированной схемы АРТ и находящимся в клинически стабильном состоянии, и найти возможность изменить состав НИОТ в схеме терапии.

Комбинации двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (комбинации двух ННИОТ). В исследовании 2NN пациенты, ранее не получавшие антиретровирусные препараты, были рандомизированы для получения невирапина (NVP) в режиме приема один или два раза в сутки, эфавиренза (EFV), и эфавиренза в сочетании с невирапином; все участники исследования получали также комбинацию d4T и ЗТС [23]. Среди пациентов, рандомизированных в группу приема двух ННИОТ, наблюдалась более высокая частота клинических нежелательных явлений, приводивших к прекращению приема препаратов. Как EFV, так и NVP способны ускорять метаболизм этравирин (ETR), что приводит к уменьшению системного воздействия ETR [24]. На основании этих наблюдений **Экспертная комиссия не рекомендует включать два ННИОТ в состав схемы АРТ ни при каких обстоятельствах (A1).**

Эфавиренз (EFV) в первом триместре беременности и у женщин, у которых возможно наступление беременности. В экспериментах на нечеловекообразных обезьянах EFV в концентрациях, сопоставимых с терапевтическими концентрациями у людей, оказывал значимое тератогенное действие. Собылось о нескольких случаях рождения детей с пороками развития у матерей, получавших EFV на ранних сроках беременности [25–26]. Поэтому **EFV не следует применять** у беременных, особенно во время первого триместра беременности, а также у женщин, у которых возможно наступление беременности и которые либо планируют беременность, либо не всегда используют эффективные методы контрацепции (AIII). Если беременной или женщине, у которой возможно наступление беременности, нет возможности назначить другую схему антиретровирусной терапии, ее лечащему врачу надлежит проконсультироваться со специалистом, у которого есть опыт лечения ВИЧ-инфекции у беременных (см. руководство по перинатальной профилактике, электронная версия которого находится по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> [1]).

Эмтрицитабин (FTC) + ламивудин (ЗТС). У этих препаратов одинаковые профили резистентности и минимальный аддитивный эффект в отношении антиретровирусной активности. Возможно взаимное подавление внутриклеточного фосфорилирования *in vivo*, как и при одновременном применении других комбинаций аналогов цитидина [27]. Эти два препарата **не должны применяться** в качестве «каркаса» из двух НИОТ в составе схем АРТ (AIII).

Этравирин (ETR) + не усиленный ритонавиром ИП. ETR способен ускорять метаболизм и существенно снижать степень системного воздействия ИП, не усиленных ритонавиром. Оптимальные дозы ИП для таких комбинаций не установлены [24] (AII).

Этравирин (ETR) + усиленный ритонавиром атазанавир (ATV/r) или усиленный ритонавиром фосампренавир (FPV/r). ETR может изменять концентрации этих ИП. Оптимальные дозы ИП для этих комбинаций не установлены [24] (AII).

Этравирин (ETR) + усиленный ритонавиром типранавир (TPV/r). Усиленный ритонавиром TPV существенно снижает концентрации ETR. Эти препараты **нельзя назначать одновременно** [24] (AII).

Невирапин (NVP), назначаемый ранее не получавшим антиретровирусные препараты женщинам с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ или ранее не получавшим антиретровирусные препараты мужчинам с количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл⁻¹. У этих категорий пациентов отмечается повышенный риск развития симптоматического лекарственного поражения печени вплоть до тяжелого и угрожающего жизни лекарственного гепатита. NVP **не следует назначать** таким пациентам (B1) за исключением случаев, когда польза явно перевешивает риск [28–30]. Пациенты, у которых количество лимфоцитов CD4 увеличилось до величины, превышающей эти пороговые значения, на фоне антиретровирусной терапии, могут быть безопасно переведены на схему, включающую NVP [31].

Не усиленные ритонавиром дарунавир (DRV), саквинавир (SQV) или типранавир (TPV). Вирусологическая эффективность этих ИП была доказана только при усилении ритонавиром. Поэтому применение этих препаратов в составе комбинированной схемы терапии **без усиления ритонавиром не рекомендуется** (AII).

Ставудин (d4T) + зидовудин (ZDV). Эти два НИОТ **не следует применять** одновременно вследствие фармакологического антагонизма, установленного *in vitro* [32] и *in vivo* [33] (AII).

Таблица 8. Схемы АРТ и комбинации антиретровирусных препаратов, которые не следует назначать ни при каких обстоятельствах (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 2.

	Обоснование	Исключения
Схемы АРТ, не рекомендуемые к применению		
Моноterapia НИОТ (AII)	<ul style="list-style-type: none"> Быстрое развитие резистентности вируса Низкая антиретровирусная активность по сравнению с комбинациями из трех и более АРВ препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> Нет исключений
Схемы из двух НИОТ (AI)	<ul style="list-style-type: none"> Быстрое развитие резистентности вируса Низкая антиретровирусная активность по сравнению с комбинациями из трех и более АРВ препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> Нет исключений
Схемы из трех НИОТ (AI), за исключением ABC/ZDV/3TC (BI) и, возможно, TDF + ZDV/3TC (BII)	<ul style="list-style-type: none"> Высокая частота ранней вирусологической неудачи терапии (недостаточного снижения вирусной нагрузки) при применении комбинаций из трех НИОТ, в том числе ABC/TDF/3TC и TDF/ddI/3TC, в качестве начальной схемы терапии у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты Другие схемы из трех НИОТ не изучались 	<ul style="list-style-type: none"> ABC/ZDV/3TC (BI) и, возможно, TDF + ZDV/3TC (BII) допустимо назначать пациентам, которым другие комбинации АРВ препаратов назначать нежелательно
Сочетания антиретровирусных препаратов, не рекомендуемые для включения в состав схемы комбинированной АРТ		
ATV + IDV (AIII)	<ul style="list-style-type: none"> Возможен аддитивный эффект в отношении гипербилирубинемии 	<ul style="list-style-type: none"> Нет исключений
ddI + d4T (AII)	<ul style="list-style-type: none"> Высокая частота токсических побочных эффектов: периферической нейропатии, панкреатита, гиперлактатемии У беременных наблюдались случаи тяжелого, даже с летальным исходом, лактацидоза и жировой дистрофии печени, иногда с панкреатитом 	<ul style="list-style-type: none"> Если нет возможности назначить другую схему АРТ и потенциальная польза перевешивает риск (BIII)
ddI + TDF (AII)	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение концентраций ddI и тяжелые токсические побочные эффекты ddI Возможно отсутствие иммунологического ответа на терапию и/или снижение количества лимфоцитов CD4 Высокая частота ранней вирусологической неудачи терапии Быстрое формирование резистентных штаммов при неудаче терапии 	<ul style="list-style-type: none"> Клиницистам надлежит пересмотреть схемы АРТ всем пациентам, получающим ddI + TDF в составе комбинированной схемы АРТ и находящимся в клинически стабильном состоянии, и найти возможность изменить состав НИОТ в схеме терапии
Комбинация двух ННИОТ (AI)	<ul style="list-style-type: none"> При включении EFV и NVP в состав одной схемы АРТ отмечается увеличение частоты клинических побочных эффектов по сравнению с применением схем на основе EFV или на основе NVP EFV и NVP способны ускорять метаболизм ETR, тем самым снижая его системное воздействие; поэтому эти препараты не следует комбинировать с ETR 	<ul style="list-style-type: none"> Нет исключений

Таблица 8. Схемы АРТ и комбинации антиретровирусных препаратов, которые не следует назначать ни при каких обстоятельствах (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 2.

	Обоснование	Исключения
EFV в первом триместре беременности и у женщин с высокой вероятностью наступления беременности (АIII)	• Тератогенное действие в экспериментах на нечеловекообразных обезьянах	• Если нет возможности назначить другую схему АРТ и потенциальная польза перевешивает риск (ВIII)
FTC + 3TC (АIII)	• Одинаковые профили резистентности • Отсутствие пользы в отношении антиретровирусного эффекта	• Нет исключений
ETR + не усиленный ритонавиром ИП (АII)	• ETR способен ускорять метаболизм этих ИП; оптимальные дозы ИП для таких комбинаций пока не установлены	• Нет исключений
ETR + ATV/r или FPV/r (АII)	• ETR способен изменять концентрации этих ИП; оптимальные дозы ИП для этих комбинаций пока не установлены	• Нет исключений
ETR + TPV/r (АII)	• Усиленный ритонавиром TPV существенно снижает концентрации ETR	• Нет исключений
NVP, назначаемый ранее не получавшим антиретровирусные препараты женщинам с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл ⁻¹ или мужчинам с количеством лимфоцитов CD4 >400 мкл ⁻¹ (ВI)	• Высокая частота симптоматического лекарственного поражения печени	• Если нет возможности назначить другую схему АРТ; если NVP все-таки назначается, за состоянием пациентов необходимо тщательно следить
d4T + ZDV (АII)	• Фармакологический антагонизм, снижающий антиретровирусный эффект	• Нет исключений
Не усиленные ритонавиром DRV, SQV и TPV (АII)	• Недостаточная биодоступность	• Нет исключений

Сокращения:

3TC = ламивудин, ABC = абакавир, ATV = атазанавир, d4T = ставудин, ddI = диданозин, DRV = дарунавир, EFV = эфавиренз, ETR = этравирин, FPV = фосампренавир, FTC = эмтрицитабин, IDV = индинавир, NVP = невирапин, RTV = ритонавир, SQV = саквинавир, TDF = тенофовир, TPV = типранавир, ZDV = зидовудин

Литература

1. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 24, 2010: 1–117. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
2. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008; 22(3): 385–393.
3. Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA*. 2006; 296(7): 806–814.
4. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 2010; 24(2): 223–230.
5. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS*. 2010; 24(15): 2365–2374.
6. Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S, et al. A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1999; 180(3): 659–665.
7. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis*. 2005; 192(11): 1921–1930.
8. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(3): 284–292.

9. Barnas D, Koontz D, Bazmi H, et al. Clonal resistance analyses of HIV type-1 after failure of therapy with didanosine, lamivudine and tenofovir. *Antivir Ther.* 2010; 15(3): 437–441.
10. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, et al. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS.* 2000; 14(3): 273–278.
11. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2003; 349(24): 2293–2303.
12. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(11): 1931–1937.
13. Coghlan ME, Sommadossi JP, Jhala NC, et al. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(11): 1914–1921.
14. FDA FaDA. Caution issued for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women. *HIV Clin.* 2001; 13(2): 6.
15. Kearney BP, Sayre JR, Flaherty JF, et al. Drug-drug and drug-food interactions between tenofovir disoproxil fumarate and didanosine. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45(12): 1360–1367.
16. Murphy MD, O’Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(8): 1082–1085.
17. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet.* 2004; 364(9428): 65–67.
18. Barrios A, Rendon A, Negro E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS.* 2005; 19(6): 569–575.
19. Negro E, Bonjoch A, Paredes R, et al. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(6): 901–905.
20. Leon A, Martinez E, Mallolas J, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS.* 2005; 19(2): 213–215.
21. Maitland D, Moyle G, Hand J, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *AIDS.* 2005; 19(11): 1183–1188.
22. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther.* 2005; 10(1): 171–177.
23. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet.* 2004; 363(9417): 1253–1263.
24. Tibotec, Inc. Intelence (package insert) 2009.
25. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS.* 2002; 16(2): 299–300.
26. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989 – 31 January 2007. 2007; <http://www.APRegistry.com>.
27. Bethell R, Adams J, DeMuys J, et al. Pharmacological evaluation of a dual deoxycytidine analogue combination: 3TC and SPD754. Paper presented at: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8–11, 2004; San Francisco, California. Abstract 138.
28. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 35(5): 538–539.
29. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis.* 2005; 191(6): 825–829.
30. Boehringer Ingelheim. Dear Health Care Professional Letter. *Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with VIRAMUNE® (nevirapine)* 2004.
31. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009; 23(13): 1689–1699.
32. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, et al. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-dideohydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41(6): 1231–1236.
33. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis.* 2000; 182(1): 321–325.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА, ранее получавшего антиретровирусные препараты

Вирусологическая и иммунологическая неудачи терапии

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Интерпретировать результаты обследования и определять тактику дальнейшего ведения пациента, получавшего антиретровирусные препараты, у которого возникла неудача терапии, достаточно сложно. В данной ситуации большое значение имеет мнение специалиста, и необходимо стремиться его получить.
- Обследование пациента с вирусологической неудачей терапии должно включать определение стадии ВИЧ-инфекции, сбор сведений о применявшихся ранее схемах АРТ и/или о текущей схеме АРТ, о применении сопутствующих лекарственных препаратов (с оценкой риска лекарственных взаимодействий препаратов, применяющихся для лечения сопутствующих заболеваний, с антиретровирусными препаратами), оценку динамики показателей вирусной нагрузки (уровня РНК ВИЧ в плазме крови) и количества лимфоцитов CD4, а также анализ результатов всех предыдущих исследований вируса на резистентность.
- Исследование вируса на резистентность должно проводиться во время приема неэффективной схемы терапии или в течение первых четырех недель после ее отмены (AII).
- Цель лечения пациентов с неудачей антиретровирусной терапии, у которых есть резистентность вируса к лекарственным препаратам — снова добиться полного подавления вирусной нагрузки (т. е. снижения концентрации РНК ВИЧ в плазме крови до уровня <48 копий/мл) (AI).
- При составлении новой схемы антиретровирусной терапии необходимо учитывать сведения обо всех применявшихся схемах АРТ, а также результаты всех исследований вируса на резистентность, чтобы найти не менее двух препаратов (желательно три препарата), в полной мере сохранивших активность против ВИЧ, чтобы включить их в состав оптимизированной схемы антиретровирусной терапии (AI). Препараты, в полной мере сохранившие активность против ВИЧ — это препараты, которые, вероятно, будут активными у данного пациента, исходя из анамнеза антиретровирусного лечения, результатов исследований вируса на резистентность и/или принадлежности препарата к ранее не применявшейся фармакологической группе (новый механизм действия).
- В целом, добавление одного полностью активного антиретровирусного препарата в новую схему терапии не рекомендуется вследствие риска быстрого развития резистентности вируса (BII).
- У пациентов с высокой вероятностью клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции (т. е. у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹) и ограниченными возможностями подбора терапии добавление одного полностью активного антиретровирусного препарата может снизить риск немедленного клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции, поскольку даже временное снижение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови и/или временное увеличение количества лимфоцитов CD4 приносит клиническую пользу (C1).
- У некоторых пациентов с обширным анамнезом антиретровирусной терапии невозможно добиться полного подавления вирусной нагрузки. В этом случае АРТ следует продолжать (AI), применяя схемы АРТ с минимальной токсичностью для сохранения количества лимфоцитов CD4 и замедления прогрессирования заболевания.
- Отмена или прерывание терапии на короткий промежуток времени у пациента с вирусемией может привести к быстрому увеличению концентрации РНК ВИЧ в плазме крови, снижению количества лимфоцитов CD4 и повышению риска прогрессирования ВИЧ-инфекции. Поэтому эти стратегии применять не рекомендуется (AI).
- Единого мнения о том, как определять или лечить иммунологическую неудачу терапии у пациентов с полностью подавленной репликацией вируса, пока не выработано.

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = необязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или наблюдательных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

Определения терминов, описывающих вирусологический ответ на терапию

Вирусологическая супрессия (полное подавление вирусной нагрузки): концентрация РНК ВИЧ в плазме крови ниже порога определения применяемого метода (например, <48 копий/мл), что подтверждено повторными измерениями.

Вирусологическая неудача терапии: текущая схема терапии не способна либо снизить концентрацию РНК ВИЧ в плазме крови до уровня вирусологической супрессии, либо постоянно поддерживать ее на этом уровне (<200 копий/мл).

Неполный вирусологический ответ: концентрация РНК ВИЧ в плазме крови в двух последовательных измерениях >200 копий/мл через 24 недели от начала АРТ. Время достижения вирусологического ответа может зависеть от исходной концентрации РНК ВИЧ в плазме крови, кроме того, при применении некоторых схем АРТ достижение полного подавления вирусной нагрузки может занять больше времени.

Возвратная вирусемия: после достижения полного подавления вирусной нагрузки концентрация РНК ВИЧ в плазме крови повышается до уровня выше пороговой величины, определяющей полную супрессию репликации вируса (>200 копий/мл), что подтверждается повторными измерениями.

Персистирующая низкоуровневая вирусемия: концентрация РНК ВИЧ в плазме крови выше порогового уровня, но не превышает 1 000 копий/мл, что подтверждается повторными измерениями.

«Скачок» вирусной нагрузки: эпизодическое повышение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови до уровня выше порога определения после достижения полного подавления вирусной нагрузки; после «скачка» вирусная нагрузка вновь становится неопределяемой.

Причины вирусологической неудачи терапии

Вирусологическая неудача терапии может быть обусловлена разными причинами. Данные, полученные в ранних когортных исследованиях, показывали, что недостаточное соблюдение режима приема препаратов и непереносимость/токсические побочные эффекты антиретровирусных препаратов были причинами 28–40% случаев вирусологической неудачи терапии и прекращения приема препаратов [1–2]. Данные, полученные недавно, свидетельствуют о том, что большинство случаев вирусологической неудачи начальной схемы АРТ обусловлено либо наличием первичной резистентности вируса (т. е. резистентными штаммами, переданными при заражении), недостаточным соблюдением режима приема препаратов [3]. Факторы риска вирусологической неудачи терапии перечислены ниже.

• Факторы, связанные с пациентом:

- высокая концентрация РНК ВИЧ в плазме крови при первичном обследовании или перед началом лечения (в зависимости от применяемой схемы АРТ);
- низкое количество лимфоцитов CD4 перед началом лечения или низкая величина надира количественного показателя лимфоцитов CD4 (наименьший показатель количества лимфоцитов CD4, который когда-либо определялся у данного пациента);
- ранее установленный диагноз СПИДа;
- сопутствующие заболевания (например, активное употребление психоактивных веществ, депрессия);
- наличие резистентных штаммов вируса, как полученных при заражении, так и образовавшихся в организме пациента;
- вирусологические неудачи терапии в анамнезе;
- недостаточное соблюдение медицинских назначений и пропуски плановых посещений клиники.

• Факторы, связанные со схемой антиретровирусной терапии:

- побочные и токсические эффекты антиретровирусных препаратов;
- неоптимальные фармакокинетические показатели (вариабельность абсорбции, метаболизм, или, теоретически, способность проникать в латентные резервуары)
- требования принимать препараты натощак, во время еды и проч.;
- нежелательные лекарственные взаимодействия с сопутствующими лекарственными препаратами;
- недостаточная вирусологическая активность схемы АРТ;
- ошибки в назначении препаратов.

• Факторы, связанные с предоставлением медицинской помощи, например, опыт лечащего врача в лечении ВИЧ-инфекции

• Другие или неустановленные причины

Тактика ведения пациентов с вирусологической неудачей терапии

Обследование по поводу вирусологической неудачи терапии

Если у пациента подозревается или подтверждена вирусологическая неудача терапии, необходимо собрать и тщательно проанализировать следующую информацию:

- динамика вирусной нагрузки (концентрации РНК ВИЧ в плазме крови) и количества лимфоцитов CD4;
- клинические проявления ВИЧ-инфекции;
- анамнез антиретровирусной терапии;
- результаты предыдущих исследований вируса на резистентность (если проводились);
- прием препаратов (в том числе соблюдение режима приема препаратов, частота приема препаратов, требования к приему препаратов (во время еды, натощак и т.д.));
- переносимость препаратов;
- прием сопутствующих лекарственных препаратов и пищевых добавок (с учетом нежелательных лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами);
- сопутствующие заболевания (в том числе употребление психоактивных веществ).

Во многих случаях причину (или причины) вирусологической неудачи терапии можно установить. В некоторых случаях причину установить не удается. Существует несколько основных причин вирусологической неудачи терапии, и очень важно проводить «дифференциальную диагностику» между ними, поскольку от этого зависит дальнейшая лечебная тактика. Необходимо досконально установить, в какой степени перечисленные ниже причины причастны к развитию вирусологической неудачи терапии у конкретного пациента.

• Недостаточное соблюдение режима приема препаратов

Оцените степень соблюдения режима приема препаратов. При недостаточном соблюдении режима лечения выявите причины и попытайтесь их устранить (например, недоступность препаратов, непереносимость препаратов, депрессия, активное употребление психоактивных веществ) и, по возможности, упростите режим лечения (например, уменьшите количество принимаемых таблеток в сутки или кратность приема препаратов в сутки). (См. раздел «Соблюдение режима приема АРТ».)

• Непереносимость лекарственных препаратов

Оцените переносимость текущей схемы АРТ, степень тяжести и продолжительность побочных эффектов, помня о том, что на соблюдение режима лечения влияют даже минимальные побочные эффекты. Улучшить переносимость схемы лечения в отсутствие резистентности вируса к лекарственным препаратам можно следующими способами:

- назначить симптоматическое лечение (например, средства от рвоты и диареи);
- при необходимости заменить один препарат в схеме АРТ, вызывающий побочные эффекты, на другой препарат из той же фармакологической группы (например, заменить зидовудин [ZDV], вызывающий расстройство ЖКТ или анемию, на тенофовир [TDF] или абакавир [ABC]; заменить эфавиренз [EFV], вызывающий побочные эффекты со стороны ЦНС, на невирапин [NVP] или этравирин [ETR]) [4–5];
- при необходимости заменить один препарат в схеме АРТ, вызывающий побочные эффекты, на препарат из другой фармакологической группы (например, заменить нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы [ННИОТ] на ингибитор протеазы [ИП], энфувиртид [Т-20] на ралтеgravир [RAL]), если не предполагается наличия резистентности вируса к препаратам на замену.

• Фармакокинетика

Выясните, соблюдает ли пациент требования к приему каждого препарата (привязанность к приему пищи, требования к составу пищи и потреблению жидкости). Для того чтобы исключить временные нарушения всасывания лекарственных препаратов, спросите пациента о том, не было ли у него в последнее время нарушений работы желудочно-кишечного тракта (например, рвоты или диареи). Необходимо просмотреть список всех сопутствующих препаратов и пищевых добавок, которые получает пациент, на предмет возможных нежелательных лекарственных взаимодействий (обратитесь к разделу «Лекарственные взаимодействия» и таблицам, в которых приведены наиболее часто встречающиеся лекарственные взаимодействия) и, по возможности, изменить схему антиретровирусной терапии или схемы лечения сопутствующих заболеваний с тем, чтобы устранить эти взаимодействия. Если предпо-

лагается, что вирусологическая неудача терапии обусловлена фармакокинетическими лекарственными взаимодействиями или нарушением всасывания антиретровирусных препаратов, приводящими к уменьшению их степени воздействия, может быть полезно провести мониторинг сывороточных концентраций (МСК) препаратов (также см. раздел «**Связь между степенью воздействия препарата и ответом на терапию и мониторинг сывороточных концентраций антиретровирусных препаратов**»).

- **Предполагаемая резистентность вируса к препаратам.**

Провести исследование вируса на резистентность к препаратам на фоне приема неэффективной схем терапии или в течение четырех недель после ее отмены, если вирусная нагрузка составляет >500 копий/мл (**AII**) (см. раздел «**Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам**»). Оцените степень резистентности вируса к препаратам, учитывая сведения обо всех ранее применявшихся схемах АРТ, а также результаты всех предыдущих исследований вируса на резистентность. Для резистентных свойств вируса характерна кумулятивность, иными словами, все мутантные штаммы, которые когда-либо возникали в популяции вируса, сохраняются в ней навсегда, поэтому необходимо принимать во внимание сведения обо всех ранее применявшихся схемах АРТ, а также результаты всех предыдущих исследований вируса на резистентность. Стандартные методы генотипирования и фенотипирования вируса предоставляют информацию, позволяющую подобрать активные препараты из групп НИОТ, ННИОТ и ИП. Кроме того, сейчас появились возможности определения резистентности вируса к ингибитору слияния (ИС) и/или к ингибитору интегразы (ИИ) у пациентов с неудачей терапии соответствующими схемами АРТ, а также возможность определения тропизма вируса у пациентов с неудачей терапии схемой на основе CCR5-блокатора (см. раздел «**Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам**»).

Замена схемы АРТ

Специалисты пока не пришли к единому мнению по поводу оптимального срока замены схемы АРТ при вирусологической неудаче терапии. Цель АРТ — подавить репликацию вируса до уровня, при котором не возникают мутации резистентности. Однако пока неизвестно, при каком именно уровне подавления вирусной нагрузки достигается устойчивый вирусологический ответ. По-видимому, у пациентов с вирусной нагрузкой, подавленной до уровня <48 копий/мл, селекция резистентных штаммов не происходит [6], хотя дискуссии по этому вопросу продолжаются [7].

Клиническое значение результата измерения вирусной нагрузки в плазме крови, находящегося в диапазоне от >48 до <200 копий/мл, у пациента, получающего АРТ, не установлено. В отличие более высоких уровней вирусной нагрузки, такой результат в большинстве случаев (но не во всех) обусловлен высвобождением ВИЧ из долгоживущих латентных инфицированных клеток, и не свидетельствует о текущей активной репликации ВИЧ с формированием резистентных штаммов [8]. Хотя по данным некоторых исследований такая низкоуровневая вирусемия служит прогностическим фактором неудачи терапии [9] и способствует формированию резистентных штаммов [10], результаты крупного ретроспективного анализа показали, что предсказательная ценность определений вирусологической неудачи терапии как уровня вирусной нагрузки >200 копий/мл и как уровня вирусной нагрузки >50 копий/мл сопоставима [11].

Новые технологии (например, метод TaqMan) позволяют выявлять РНК ВИЧ у большего количества пациентов с низкоуровневой вирусемией (<200 копий/мл) по сравнению с ранее применявшимися методами. Появление новых технологий привело к увеличению количества исследований с целью подтверждения ранее полученных результатов измерения вирусной нагрузки, в чем зачастую нет необходимости [12–14].

У пациентов с персистирующей вирусной нагрузкой в плазме крови >200 копий/мл часто происходит эволюция вируса с накоплением мутаций резистентности [15]; это особенно часто наблюдается при вирусной нагрузке >500 копий/мл [16]. Поэтому персистирующую вирусную нагрузку в плазме крови в диапазоне 200–1000 копий/мл необходимо расценивать как вирусологическую неудачу терапии.

«Скачки» вирусемии (т. е. временные повышения концентрации РНК ВИЧ в плазме крови до определяемого уровня с последующим возвращением к неопределяемому уровню) обычно не связаны с вирусологической неудачей терапии [17].

Тактика ведения пациента с вирусологической неудачей терапии

В общем случае после подтверждения вирусологической неудачи терапии необходимо как можно скорее заменить схему терапии, чтобы не допустить накопления мутаций резистентности в популяции вируса [18].

В идеале новая схема АРТ должна включать не менее двух, а лучше три препарата, обладающих полной активностью против данной популяции вируса, выбранных с учетом анамнеза антиретровирусной терапии, результатов исследований вируса на резистентность, или принадлежности к ранее не применявшейся фармакологической группе антиретровирусных препаратов с новым механизмом действия (AI) [19–27]. Некоторые антиретровирусные препараты (например, НИОТ) могут оказывать частичный антиретровирусный эффект в составе схемы терапии несмотря на резистентность вируса к этим препаратам [28], в то время как другие (например, T-20, ННИОТ, RAL), скорее всего, не способны сдерживать репликацию резистентных к ним штаммов вируса даже частично [28–30]. То, что пациент еще не принимал какой-либо препарат, совсем не означает, что он будет обладать полной антиретровирусной активностью, поскольку вирус приобретает перекрестную резистентность ко многим препаратам. Кроме того, мутантные штаммы, сохраняющиеся в латентных резервуарах, могут не выявляться стандартными методами определения резистентности вируса, что подчеркивает важность тщательного анализа всех сведений о ранее проводившейся АРТ и результатов всех исследований вируса на резистентность, которые когда-либо проводились. Мощностное антиретровирусное действие препаратов и чувствительность вируса к ним намного важнее количества назначенных препаратов.

В ранних исследованиях с участием пациентов, ранее получавших антиретровирусные препараты, были выявлены прогностические факторы повышения частоты вирусологического ответа на новую схему терапии [31–32]. К таким факторам относились низкая вирусная нагрузка в плазме крови и/или высокие количественные показатели лимфоцитов CD4 на момент смены терапии, применение препаратов новой (т. е. ранее не применявшейся) фармакологической группы, а также применение усиленных ритонавиром ИП у пациентов, ранее получавших ингибитор протеазы.

Результаты недавно проведенных клинических исследований подтверждают целесообразность определения резистентности вируса к НИОТ, ННИОТ и ИП путем исследования генов, кодирующих обратную транскриптазу и протеазу (методами генотипирования и фенотипирования) при неудаче терапии, составления новой схемы терапии с учетом сведений обо всех ранее применявшихся схемах АРТ, а также результатов всех предыдущих исследований вируса на резистентность, и включения в новую схему терапии не менее двух, а лучше трех препаратов, обладающих полной антиретровирусной активностью против данной популяции вируса [20–21, 23–24, 33]. Чем выше показатели чувствительности вируса к препаратам, определенные методом генотипирования и/или фенотипирования (количественные показатели антиретровирусной активности препаратов), тем выше вероятность достижения полного вирусологического ответа [23–24]. У пациентов, получающих больше активных препаратов, наблюдается более выраженный и длительный вирусологический ответ, чем у пациентов, у которых схема терапии включает меньше активных препаратов. К активным антиретровирусным препаратам относятся препараты, обладающие активностью против резистентных штаммов вируса, в том числе новые препараты, принадлежащие к давно применяющимся фармакологическим группам (ННИОТ – этравирин [ETR], ИП – дарунавир [DRV] и типранавир [TPV]), а также препараты с новыми механизмами действия (ингибитор слияния – T-20, CCR5-блокатор – маравирок [MVC] (у пациентов только с R5-тропным вирусом, без примеси X4-тропных штаммов), ингибитор интегразы – ралтегравир [RAL]). Сейчас появились возможности определения резистентности вируса к ингибитору слияния (ИС) и/или к ингибитору интегразы (ИИ) у пациентов с неудачей терапии соответствующими схемами АРТ, а также возможность определения тропизма вируса у пациентов с неудачей терапии схемой на основе CCR5-блокатора (см. раздел «**Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам**»).

Клинические сценарии вирусологической неудачи терапии

• Низкоуровневая вирусемия (уровень РНК ВИЧ в плазме крови <1000 копий/мл).

Оценить степень соблюдения режима терапии. Принять во внимание вариабельность результатов разных тест-систем для определения вирусной нагрузки. Пациентам с вирусной нагрузкой <48 копий/мл или с временными подъемами вирусной нагрузки («скачками») замена схемы терапии не требуется [13]

(AII). На сегодняшний день нет единого мнения о тактике ведения пациентов с вирусной нагрузкой в плазме крови от 48 копий/мл до 200 копий/мл; таким пациентам нужно регулярно определять вирусную нагрузку для выявления показаний к смене схемы терапии **(AIII)**. У пациентов с персистирующей вирусной нагрузкой >200 копий/мл часто происходит селективный отбор резистентных штаммов, особенно при вирусной нагрузке >500 копий/мл. При персистирующей вирусной нагрузке в плазме крови в диапазоне от 200 до 1000 копий/мл следует заподозрить неудачу терапии; при вирусной нагрузке >500 копий/мл следует попытаться определить резистентность вируса к препаратам. При наличии достаточного выбора вариантов лечения следует рассмотреть возможность замены схемы терапии **(BIII)**.

• **Повторное выявление вiremии (уровень РНК ВИЧ в плазме крови >1000 копий/мл) при ОТСУТСТВИИ выявленных мутаций резистентности.**

Проверить срок проведения исследования на резистентность (может быть, пациент не принимал антиретровирусные препараты более 4 недель и/или не соблюдал режим лечения?). Принять решение о возобновлении прежней схемы АРТ или о назначении новой схемы АРТ, и через короткое время повторить генотипирование вируса (например, через 2–4 недели), чтобы проверить, не появятся ли резистентные штаммы вируса, которые не были выявлены при предыдущем исследовании **(CIII)**.

• **Повторное выявление вiremии (уровень РНК ВИЧ в плазме крови >1000 копий/мл) при наличии мутаций резистентности в популяции вируса.**

Цель лечения в этой ситуации состоит в том, чтобы повторно добиться максимального подавления вирусной нагрузки (т. е. до уровня <48 копий/мл) и не допустить дальнейшего отбора новых мутаций резистентности. С появлением в клинической практике ряда новых антиретровирусных препаратов, в том числе с новыми механизмами действия, эта цель стала достижимой у многих пациентов, в том числе у пациентов с обширным анамнезом антиретровирусной терапии и резистентностью вируса к препаратам. При возникновении неудачи терапии лучше не откладывать замену схемы терапии, чтобы прервать селективный отбор новых мутаций резистентности. У пациентов с текущей вiremией и лекарственной резистентностью вируса некоторые препараты следует отменять как можно скорее (например, ННИОТ, T-20, RAL), чтобы уменьшить вероятность закрепления новых мутаций резистентности к этим препаратам и сохранить возможность включения препаратов этих фармакологических групп в схемы терапии в будущем. Новая схема терапии должна включать не менее двух, а лучше три полностью активных препарата **(AII)**.

• **ВИЧ с множественной лекарственной резистентностью.**

Существует подгруппа пациентов, у которых отмечаются токсические побочные эффекты и/или сформировалась резистентность вируса ко всем или к наиболее часто применяющимся на сегодняшний день схемам АРТ, и составить схему, которая бы включала два или три полностью активных препарата, не представляется возможным. Многие пациенты из этой категории получали недостаточно эффективные схемы терапии (т. е. они могли получить только один–два антиретровирусных препарата в то время, когда антиретровирусные препараты только появлялись в клинической практике) или оказались не способны соблюдать какой-либо режим терапии. Если максимальное подавление вирусной нагрузки недостижимо, то терапия должна быть направлена на сохранение функции иммунной системы и замедление клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции (даже на фоне сохраняющейся вiremии). Единого мнения о том, как оптимизировать тактику ведения этих пациентов, не выработано. Представляется целесообразным наблюдать за состоянием пациента, не меняя частично эффективную схему терапии (в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции) **(BII)**. Даже неполное подавление вирусной нагрузки на >0,5 lg копий/мл по сравнению с исходным уровнем приносит клиническую пользу [34]. По данным, полученным в когортных исследованиях, продолжение терапии, даже на фоне сохраняющейся репликации вируса и отсутствия прироста количества лимфоцитов CD4 снижает риск прогрессирования заболевания [35]. В других когортных исследованиях была доказана клиническая и иммунологическая польза от удерживания вiremии на уровне <10 000–20 000 копий/мл [36–37]. Однако всю возможную пользу от такого лечения следует соотносить с риском непрерывного увеличения количества мутаций резистентности в популяции вируса.

В целом, добавление одного полностью активного антиретровирусного препарата в новую схемы терапии не рекомендуется вследствие риска быстрого развития резистентности вируса **(BII)**. У пациентов с высокой вероятностью клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции (т. е. у пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <100 мкл⁻¹) и ограниченными возможностями подбора терапии добавление одного полностью

активного антиретровирусного препарата может снизить риск немедленного клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции, поскольку даже временное снижение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови и/или временное увеличение количества лимфоцитов CD4 приносит клиническую пользу (СИ). Определить соотношение рисков (например, селекции новых мутаций резистентности) и пользы (например, антиретровирусной активности) применения одного полностью активного препарата у пациентов с обширным анамнезом АРТ достаточно сложно, поэтому в данном случае рекомендуется обратиться за консультацией к специалисту.

Пациенты с сохраняющейся вирусемией, для которых невозможно составить вирусологически эффективную схему терапии из препаратов, в настоящее время одобренных к применению, могут быть кандидатами на участие в клинических исследованиях, в программах расширенного доступа или в программах индивидуального доступа к экспериментальным новым препаратам, как указано в своде правил Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) (см. страницу сайта FDA <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm163982.htm>).

Отмена или прерывание терапии на короткий промежуток времени у пациента с вирусемией может привести к быстрому увеличению концентрации РНК ВИЧ в плазме крови, снижению количества лимфоцитов CD4 и повышению риска прогрессирования ВИЧ-инфекции. [38–39]. Поэтому эти стратегии применять **не** рекомендуется (AI). См. раздел «**Прекращение или прерывание антиретровирусной терапии**».

• **Пациент, который ранее получал антиретровирусные препараты и у которого предполагается наличие резистентности вируса к препаратам, сейчас обратился по поводу возобновления АРТ, однако медицинской информации о нем очень мало (т. е. он очень мало может сообщить о себе, медицинские документы частично или полностью утеряны, результаты предыдущих исследований вируса на резистентность не сохранились).**

Необходимо приложить все усилия к тому, чтобы получить медицинскую карту и результаты предыдущих исследований вируса на резистентность; однако это не всегда возможно. В этой ситуации можно либо возобновить прием самой последней схемы АРТ и определить резистентность вируса через 2–4 недели, чтобы получить опорные данные для составления новой схемы терапии, либо включить в схему терапии два или три препарата, предположительно активных исходя из анамнеза лечения (например, MVC, если у пациента R5-тропный вирус; RAL, если пациент ранее не получал ингибитор интегразы).

Иммунологическая неудача терапии: определение, причины и тактика ведения пациента

Иммунологическая неудача терапии определяется как отсутствие ожидаемого прироста количества лимфоцитов CD4 и дальнейшего сохранения этого показателя несмотря на полное подавление репликации вируса. Прирост количества лимфоцитов CD4 у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, на фоне начальной схемы АРТ составляет приблизительно 150 мкл⁻¹ за первый год терапии [40]. Количество лимфоцитов CD4 достигает уровня «плато» (стабилизируется) через 4–6 лет вирусологически эффективного лечения [41–45].

Общепринятого определения иммунологической неудачи терапии не существует, хотя в некоторых исследованиях она определялась как отсутствие прироста количества лимфоцитов CD4 до уровня выше установленного порогового значения (например, >350 или 500 мкл⁻¹) за определенный период времени (например, 4–7 лет). В других исследованиях об иммунологической неудаче терапии говорилось при отсутствии прироста количества лимфоцитов CD4 на определенную величину (например, на >50 или 100 мкл⁻¹) по сравнению с исходным уровнем за определенный период времени. Первое из двух диагностических определений, возможно, более предпочтительно, поскольку получены данные о наличии связи между этими пороговыми значениями и риском развития клинических событий, не связанных со СПИДом [46].

Доля пациентов с иммунологической неудачей терапии зависит от применяющихся диагностических критериев, периода наблюдения, а также количества лимфоцитов CD4 на момент начала лечения. В исследовании с самым длительным на сегодняшний день периодом наблюдения процентные доли пациентов, у которых количество лимфоцитов CD4 через 6 лет вирусологически эффективного лечения превышало 500 мкл⁻¹, составляли: 42% в подгруппе пациентов, у которых на момент начала лечения количество лимфоцитов CD4 было <200 мкл⁻¹; 66% в подгруппе пациентов, у которых на момент начала лечения количество лимфоцитов CD4 было 200–350 мкл⁻¹; 85% в подгруппе пациентов, у которых на момент начала лечения количество лимфоцитов CD4 было >350 мкл⁻¹ [41].

Постоянно низкое количество лимфоцитов CD4 на фоне вирусологически эффективной АРТ сопровождается небольшим, но ощутимым повышением заболеваемости и смертности от связанных и не связанных со СПИДом заболеваний [47–48]. Например, в исследовании FIRST [49], низкое количество лимфоцитов CD4 на фоне антиретровирусной терапии сопровождалось повышением риска связанных со СПИДом осложнений (скорректированное отношение рисков – 0,56 на каждые 100 мкл⁻¹ прироста количества лимфоцитов CD4). Кроме того, низкое количество лимфоцитов CD4 сопровождалось повышением риска развития заболеваний, не связанных со СПИДом, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний печени и почек, а также онкологических заболеваний. Результаты других исследований подтверждают эти наблюдения [50–53].

Прогностические факторы недостаточного прироста количества лимфоцитов CD4:

- количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ перед началом АРТ;
- пожилой возраст;
- сопутствующие инфекции (например, инфекции вирусом гепатита С [ВГС], ВИЧ-2, вирусом Т-клеточного лейкоза человека 1-го или 2-го типа [HTLV-1, HTLV-2]);
- прием лекарственных препаратов, как антиретровирусных (например, зидовудина [ZDV] [54], комбинации тенофовира [TDF] и диданозина [ddl] [55–57]), так и других препаратов;
- хроническая активация иммунной системы;
- утрата регенеративного потенциала иммунной системы;
- другие заболевания.

Оценка иммунологической неудачи терапии.

Результат измерения количества лимфоцитов CD4 следует подтвердить повторным измерением. Необходимо тщательно проанализировать перечень лекарственных препаратов, которые принимает пациент, для того чтобы выявить препараты, способные снижать количество лейкоцитов или конкретно количество лимфоцитов CD4 (например, препараты для лечения онкологических заболеваний, интерферон, преднизон, ZDV; комбинация TDF и ddl), и, по возможности, либо отказаться от их применения, либо заменить другими. Кроме того, следует помнить, что на количество лимфоцитов CD4 могут влиять нелеченые сопутствующие инфекции (например, ВИЧ-2, HTLV-1, HTLV-2) и тяжелые заболевания (например, онкологические). Во многих случаях причину иммунологической неудачи терапии установить не удастся.

Тактика ведения пациента с иммунологической неудачей терапии.

Единого мнения по поводу того, когда и как следует лечить иммунологическую неудачу терапии, не выработано. Учитывая риск клинических осложнений, целесообразно в первую очередь сосредоточиться на тактике ведения пациентов с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹, поскольку у пациентов с более высокими количественными показателями лимфоцитов CD4 риск развития клинических осложнений ниже. Неясно, служит ли иммунологическая неудача терапии на фоне полного подавления репликации вируса показанием к замене схемы АРТ. Поскольку у некоторых пациентов на фоне полного подавления репликации вируса сохраняется активация иммунной системы, было предложено добавить еще один препарат в текущую схему АРТ. Однако у этой стратегии не было выявлено ни вирусологической, ни иммунологической пользы [58]. Предлагалось также менять схему терапии (например, схему на основе ННИОТ менять на схему на основе ИП, ИИ или CCR5-блокатора), но эта стратегия также не принесла успеха.

Иммуномодуляторная терапия интерлейкином-2 повышала количество лимфоцитов CD4, однако в двух крупных рандомизированных исследованиях не удалось доказать ее клиническую пользу [59], поэтому она не рекомендуется к применению (AI). Другие виды иммуномодуляторной терапии (например, генная терапия, применение гормона роста, циклоспорина, интерлейкина-7) в настоящее время изучаются. На сегодняшний день иммуномодуляторная терапия не должна применяться вне клинических исследований (AIII).

Литература

1. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS*. 2000; 14(5): 499–507.
2. Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001; 15(2): 185–194.

3. Paredes R, Lalama CM, Ribaldo HJ, et al. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis.* 2010; 201(5): 662–671.
4. Schouten JT, Krambrink A, Ribaldo HJ, et al. Substitution of nevirapine because of efavirenz toxicity in AIDS clinical trials group A5095. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(5): 787–791.
5. Waters L, Fisher M, Winston A, et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS.* 2011; 25(1): 65–71.
6. Kieffer TL, Finucane MM, Nettles RE, et al. Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *J Infect Dis.* 2004; 189(8): 1452–1465.
7. Shiu C, Cunningham CK, Greenough T, et al. Identification of ongoing human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication in residual viremia during recombinant HIV-1 poxvirus immunizations in patients with clinically undetectable viral loads on durable suppressive highly active antiretroviral therapy. *J Virol.* 2009; 83(19): 9731–9742.
8. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med.* 2003; 9(6): 727–728.
9. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir at week 156 in the BENCHMRK studies, and exploratory analysis of late outcomes based on early virologic responses. Paper presented at: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16–19, 2010; San Francisco, CA. Abstract 515.
10. Taiwo B, Gallien S, Aga S, et al. HIV drug resistance evolution during persistent near-target viral suppression. *Antiviral Therapy* 2010; 15: A38.
11. Ribaldo H, Lennox J, Currier J, et al. Virologic failure endpoint definition in clinical trials: Is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL? An analysis of ACTG studies. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8–11, 2009; Montreal, Canada. Abstract 580.
12. Lima V, Harrigan R, Montaner JS. Increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels at the critical threshold of 50 copies per milliliter with the Taqman assay in comparison to the Amplicor assay. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 51(1): 3–6.
13. Gatanaga H, Tsukada K, Honda H, et al. Detection of HIV type 1 load by the Roche Cobas TaqMan assay in patients with viral loads previously undetectable by the Roche Cobas Amplicor Monitor. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(2): 260–262.
14. Willig JH, Nevin CR, Raper JL, et al. Cost ramifications of increased reporting of detectable plasma HIV-1 RNA levels by the Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 version 1.0 viral load test. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 54(4): 442–444.
15. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS.* 2002; 16(7): 1039–1044.
16. Karlsson AC, Younger SR, Martin JN, et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS.* 2004; 18(7): 981–989.
17. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA.* 2005; 293(7): 817–829.
18. Hosseinipour MC, van Oosterhout JJ, Weigel R, et al. The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009; 23(9): 1127–1134.
19. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008; 359(4): 355–365.
20. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348(22): 2186–2195.
21. Lalezari JP, Henry K, O’Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med.* 2003; 348(22): 2175–2185.
22. Reynes J, Arasteh K, Clotet B, et al. TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS.* 2007; 21(8): 533–543.
23. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet.* 2007; 369(9568): 1169–1178.
24. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008; 359(4): 339–354.
25. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS.* 2009; 23(17): 2289–2300.
26. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008; 359(14): 1429–1441.
27. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008; 359(14): 1442–1455.

28. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2005; 192(9): 1537–1544.
29. Deeks SG, Lu J, Hoh R, et al. Interruption of enfuvirtide in HIV-1 infected adults with incomplete viral suppression on an enfuvirtide-based regimen. *J Infect Dis.* 2007; 195(3): 387–391.
30. Wirden M, Simon A, Schneider L, et al. Raltegravir has no residual antiviral activity in vivo against HIV-1 with resistance-associated mutations to this drug. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(5): 1087–1090.
31. Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, et al. Randomized study of saquinavir with ritonavir or nelfinavir together with delavirdine, adefovir, or both in human immunodeficiency virus-infected adults with virologic failure on indinavir: AIDS Clinical Trials Group Study 359. *J Infect Dis.* 2000; 182(5): 1375–1384.
32. Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. *JAMA.* 2002; 288(2): 169–180.
33. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet.* 2006; 368(9534): 466–475.
34. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, et al. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS.* 1999; 13(7): 797–804.
35. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS.* 2000; 14(18): 2857–2867.
36. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet.* 2004; 364(9428): 51–62.
37. Raffanti SP, Fusco JS, Sherrill BH, et al. Effect of persistent moderate viremia on disease progression during HIV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 37(1): 1147–1154.
38. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med.* 2001; 344(7): 472–480.
39. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 2003; 349(9): 837–846.
40. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS.* 2001; 15(11): 1369–1377.
41. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(3): 441–446.
42. Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G, et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2003; 163(18): 2187–2195.
43. Garcia F, de Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36(2): 702–713.
44. Tarwater PM, Margolick JB, Jin J, et al. Increase and plateau of CD4 T-cell counts in the 3(1/2) years after initiation of potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 27(2): 168–175.
45. Mocroft A, Phillips AN, Ledergerber B, et al. Relationship between antiretrovirals used as part of a cART regimen and CD4 cell count increases in patients with suppressed viremia. *AIDS.* 2006; 20(8): 1141–1150.
46. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44(2): 179–187.
47. Loutfy MR, Walmsley SL, Mullin CM, et al. CD4(+) cell count increase predicts clinical benefits in patients with advanced HIV disease and persistent viremia after 1 year of combination antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005; 192(8): 1407–1411.
48. Moore DM, Hogg RS, Chan K, et al. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS.* 2006; 20(3): 371–377.
49. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS.* 2008; 22(7): 841–848.
50. Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS.* 2008; 22(16): 2143–2153.
51. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. *Arch Intern Med.* 2006; 166(15): 1632–1641.
52. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006; 355(22): 2283–2296.
53. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(4): 435–447.

54. Huttner AC, Kaufmann GR, Battegay M, et al. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs CD4 cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*. 2007; 21(8): 939–946.
55. Barrios A, Rendon A, Negredo E, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*. 2005; 19(6): 569–575.
56. Lacombe K, Pacanowski J, Meynard JL, et al. Risk factors for CD4 lymphopenia in patients treated with a tenofovir/didanosine high dose-containing highly active antiretroviral therapy regimen. *AIDS*. 2005; 19(10): 1107–1108.
57. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, et al. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(6): 901–905.
58. Hammer S, Bassett R, Fischl MA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of abacavir intensification in HIV-1-infected adults with plasma HIV RNA < 500 copies/mL. Paper presented at: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8–11, 2004; San Francisco, CA. Abstract 56.
59. Abrams D, Levy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2009; 361(16): 1548–1559.

Упрощение режима терапии

(обновлено 10 января 2011 года)

В широком смысле упрощение режима терапии можно определить как замену схемы терапии с устойчивым вирусологическим ответом для уменьшения количества принимаемых в сутки таблеток и уменьшения кратности приема препаратов, для улучшения переносимости терапии или для устранения требований к режиму и рациону питания. Многие пациенты, получающие вирусологически эффективную антиретровирусную терапию (АРТ) могут быть отнесены к кандидатам на упрощение режима лечения, особенно если (1) текущая схема терапии больше не входит в перечень предпочтительных или альтернативных схем, рекомендуемых для начальной терапии; (2) текущая схема терапии была назначена при неудаче предыдущей схемы терапии, при этом на момент ее назначения еще не было возможности получить точные данные о резистентности вируса и не было достаточной информации о лекарственных взаимодействиях; (3) текущая схема терапии была назначена до появления новых антиретровирусных препаратов или новых лекарственных форм, которые проще принимать и/или которые лучше переносятся.

В этом разделе рассматриваются ситуации, в которых клиницисты должны думать о возможности упрощения режима лечения у пациента с полным вирусологическим ответом на терапию. Обратите внимание, что в этом разделе не рассматриваются случаи замены схемы терапии для уменьшения побочных эффектов текущей схемы терапии. Для упрощения режима терапии, как правило, следует использовать схемы, высокая эффективность которых при применении у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, доказана клиническими исследованиями (см. раздел «С чего начинать АРТ»), или же подобрать высокоактивную схему индивидуально с учетом анамнеза антиретровирусного лечения и профиля резистентности вируса.

Обоснование

Упрощение режима лечения способствует улучшению качества жизни пациента и соблюдению режима лечения в течение длительного времени, позволяет избежать токсических побочных эффектов, связанных с длительным применением антиретровирусных препаратов и уменьшает риск вирусологической неудачи терапии. Систематические обзоры публикаций, не связанных с лечением ВИЧ-инфекции, показывают, что степень соблюдения режима лечения находится в обратной зависимости от количества суточных доз препаратов [1]. В некоторых проспективных исследованиях с участием ВИЧ-инфицированных также было показано, что при небольшой кратности приема препаратов в сутки степень соблюдения режима лечения выше [2–3]. Кроме того, пациентов больше удовлетворяют режимы лечения, при которых нужно принимать препараты реже и в меньшем количестве [4].

Кандидаты на упрощение режима терапии

В отличие от антиретровирусных препаратов, разработанных в начале эпидемии ВИЧ-инфекции, многие антиретровирусные препараты, одобренные к применению в последние годы, характеризуются длительным периодом полувыведения, что позволяет назначать их один раз в сутки, кроме того, прием большинства этих препаратов не зависит от приема пищи. Пациенты, которые получают схемы терапии, назначенные еще в начале эпохи высокоэффективной комбинированной АРТ и включающие препараты, которые характеризуются большим количеством принимаемых в сутки таблеток и/или многократным приемом таблеток в сутки, часто являются подходящими кандидатами для упрощения режима терапии.

Пациенты, у которых не предполагается наличие мутаций резистентности в популяции вируса.

Пациенты, получающие первую (или модифицированную) схему терапии, у которых в анамнезе не было неудач лечения, являются идеальными кандидатами на упрощение режима терапии. У этих пациентов, скорее всего, нет резистентных штаммов вируса, особенно если проведенное перед началом АРТ генотипирование не выявило мутаций резистентности. В проспективных клинических исследованиях было показано, что вероятность неудачи лечения после упрощения режима терапии достаточно низкая, и, возможно, даже ниже, чем у пациентов, которым не упрощали схему терапии [5]. Однако у некоторых пациентов могут быть не выявляемые современными методами резистентные штаммы ВИЧ, либо полученные при заражении, либо возникшие на фоне предшествующего лечения, например, у пациентов, которые получали предположительно неэффективные схемы монотерапии и двойной терапии нуклео-

зидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) до начала широкого применения мониторинга РНК ВИЧ и исследований вируса на резистентность.

Пациенты, у которых предполагается или установлено наличие мутаций резистентности в популяции вируса. Некоторым пациентам, у которых было достигнуто полное подавление репликации вируса уже после того, как были заподозрены или выявлены мутации резистентности в популяции вируса, тоже можно упростить режим лечения. Часто такие пациенты получают схемы терапии, назначенные еще в то время, когда еще не было достаточного опыта ведения пациентов с резистентными штаммами вируса, не хватало знаний о нежелательных лекарственных взаимодействиях, и возможности лечения были ограничены. Упрощение режима лечения также подходит пациентам, которые получают два усиленных ритонавиром ингибитора протеазы (ИП). Хотя такие схемы достаточно эффективно подавляют вирусную нагрузку, они объемные (с большим количеством таблеток в сутки), дорогостоящие и вызывают большое количество побочных эффектов. В данной ситуации наличие возможности упрощения режима лечения определяются доступностью недавно одобренных для применения препаратов, которые обладают активностью против резистентных штаммов вируса и более удобны для применения не в ущерб антиретровирусной активности. Особые ситуации, в которых можно рассмотреть возможность упрощения режима терапии ранее получавшему АРТ пациенту с резистентными штаммами вируса, обсуждаются ниже. Упрощение режима терапии пациентам с обширным анамнезом антиретровирусной терапии — непростая задача. В таких случаях при составлении новой схемы терапии следует учитывать анамнез антиретровирусной терапии, ответ на применявшиеся схемы терапии и переносимость этих схем, а также результаты всех исследований вируса на резистентность. По возможности необходимо получить консультацию специалиста.

Способы упрощения режима лечения

Упрощение режима лечения с использованием препаратов той же группы. Замены препаратов в пределах одной фармакологической группы позволяют обойтись без применения препаратов из ранее не использовавшихся фармакологических групп, что сохраняет возможность их применения в будущем. В целом, при внутригрупповых заменах препаратов используются новые препараты, комбинированные препараты или лекарственные формы с меньшим количеством принимаемых таблеток в сутки, меньшей кратностью приема или с меньшей токсичностью.

- **Замены нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ)** (например, замена зидовудина [ZDV] или ставудина [d4T] на тенофовир [TDF] или абакавир [ABC]). Такие замены допустимы только у пациентов, у которых не выявлялись резистентные штаммы вируса на фоне приема НИОТ-содержащей схемы терапии. Можно заменять НИОТ для уменьшения частоты приемов препаратов в сутки (например, до одного раза в сутки), включая в схему терапии удобные для приема комбинированные препараты НИОТ с фиксированными дозами, что также позволяет снизить риск развития некоторых отдаленных токсических эффектов (например, панкреатита, периферической нейропатии, липоатрофии).
- **Замены ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ)** (например, замена невирапина [NVP] на эфавиренз [EFV]). Такая замена возможна для уменьшения кратности приема препаратов, в том числе с переходом на удобные комбинированные препараты с фиксированными дозами.
- **Замены ингибиторов протеазы (ИП).** Возможна замена одного ИП другим, а также снижение кратности приема ИП, входящего в текущую схему терапии (например, переход с режима приема два раза в сутки на один раз в сутки, что возможно для усиленного ритонавиром лопинавира [LPV/r] и усиленного ритонавиром дарунавира [DRV/r], или переход на прием атазанавира (ATV) без усиления ритонавиром [6]. (Не усиленный ритонавиром ATV в настоящее время не относится к предпочтительным ИП; также его не рекомендуется применять в сочетании с тенофовиром (TDF) и в ситуации, когда у пациента выявлены штаммы вируса со сниженной чувствительностью к ATV.) Это позволяет уменьшить кратность приема препаратов, количество принимаемых в сутки таблеток, интенсивность лекарственных взаимодействий, зависимость приема препаратов от приема пищи, риск развития дислипидемии, а также включить в схему терапии удобные для приема комбинированные препараты. При отсутствии у вируса мутаций резистентности к ИП делать такие замены достаточно просто. Однако они не рекомендуются пациентам, у которых предполагается или

установлено наличие мутаций резистентности к ИП в популяции вируса, поскольку нет убедительных данных о пользе таких замен у этой категории пациентов.

Упрощение режима лечения с использованием препаратов другой группы. Для упрощения режима лечения часто заменяют схему на основе ИП схемой на основе ННИОТ. Для изучения целесообразности таких замен было проведено важное исследование NEFA, в котором оценивалась замена ИП в составе комбинированной схемы терапии у пациентов с полностью подавленной репликацией вируса на NVP, EFV или ABC [7]. Хотя схемы АРТ, применявшиеся в этом исследовании, больше широко не используются, результаты исследования NEFA все еще актуальны и дают представление о риске и пользе замены терапии у пациентов с полным подавлением репликации вируса. В этом исследовании 460 пациентам, которые до участия в исследовании длительно получали одну и ту же вирусологически эффективную схему ИП (вирусная нагрузка <200 копий/мл в течение предшествующих 6 месяцев), ИП был заменен на другой препарат в соответствии с результатами рандомизации. Через 36 месяцев наблюдения вирусологическая неудача терапии чаще возникала у пациентов, у которых ИП был заменен на абакавир, чем у пациентов, получавших вместо ИП эфавиренз или невирапин. Риск возникновения неудачи лечения был особенно высоким у пациентов, которые ранее получали недостаточно эффективные схемы монотерапии и двойной терапии нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Это еще раз подчеркивает важность оценки вероятности наличия у пациента резистентных штаммов вируса перед упрощением режима терапии [8].

Новые препараты, которые воздействуют на другие этапы жизненного цикла ВИЧ, например, ингибитор переноса цепи интегразы (ингибитор интегразы, ИИ) ралтегравир (RAL) и CCR5-блокатор маравирок (MVC), также могут быть использованы для межгрупповых замен антиретровирусных препаратов, особенно у пациентов с резистентностью вируса к давно применяющимся препаратам.

Возможность замены усиленного ритонавиром ИП на ралтегравир у пациентов с полностью подавленной репликацией вируса изучалась в трех рандомизированных клинических исследованиях. В двух из них [9–10] замена ИП на ралтегравир сопровождалась повышением риска вирусологической неудачи терапии у пациентов с предполагаемой или доказанной исходной резистентностью вируса к НИОТ; в третьем исследовании повышение риска выявлено не было, возможно, это объясняется более длительным периодом полного подавления репликации вируса перед заменой схемы терапии [11]. В целом, эти результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с опытом приема АРТ менять усиленный ритонавиром ИП на RAL следует очень осторожно. Такую замену не рекомендуется делать пациентам с выявленными мутациями резистентности вируса к НИОТ, за исключением случаев, когда ралтегравир будет не единственным полностью активным препаратом в схеме АРТ.

Поскольку энфувиртид (Т-20) вводится инъекционно два раза в сутки, вызывает побочные реакции в месте введения и более дорогостоящий, чем другие антиретровирусные препараты, пациенты, у которых достигнуто полное подавление репликации вируса на фоне применения схемы с Т-20, могут пожелать заменить Т-20 на другой активный препарат, принимаемый внутрь. Поскольку у большинства пациентов, получающих Т-20, вирус обладает резистентностью высокого уровня, замена допустима только на другой полностью активный препарат. Данные одного рандомизированного исследования и одного observationalного исследования свидетельствуют о том, что Т-20 можно безопасно заменить на RAL пациентам, которые ранее не получали ингибиторы интегразы [12–13]. Хотя такая замена, как правило, позволяет сохранить полное подавление вирусной нагрузки и хорошо переносится, клиницистам следует помнить, что любая замена препарата в схеме АРТ может стать причиной непредвиденных побочных эффектов или лекарственных взаимодействий [14].

Другие новые препараты, которые можно рассматривать в качестве возможной замены Т-20 – этравирин (ETR) и маравирок (MVC). Перед заменой Т-20 на этравирин крайне желательно убедиться в том, что результаты исследований вируса на резистентность, полученные до наступления вирусологического эффекта, указывают на сохранение чувствительности вируса к этравирину, а также тщательно оценить риск нежелательных лекарственных взаимодействий этравирин с другими препаратами схемы АРТ (например, этравирин нельзя назначать одновременно с некоторыми ИП [см. таблицу 16b]). По обнадеживающим данным программы раннего доступа к этравирину, через 24 недели после замены Т-20 на ETR вирусологический ответ сохранялся, но наблюдение велось всего за 37 пациентами [15]. MVC активен только по отношению к R5-тропным штаммам вируса, а пациентам, получающим вирусологически эффективную

терапию, у которых уровень РНК ВИЧ находится ниже порога определения, выполнить исследование на тропность вируса стандартными методами невозможно. Хотя сейчас выпущена в продажу диагностическая система для определения тропизма вируса по провирусной ДНК у пациентов с полностью подавленной вирусной нагрузкой, нет клинических данных, позволяющих установить прогностическую ценность результатов этого исследования в отношении успешности замены какого-либо активного антиретровирусного препарата на маравирок.

Уменьшение количества активных препаратов в составе схемы АРТ. При таком упрощении режима лечения пациента переводят с вирусологически эффективной схемы терапии на прием меньшего количества активных препаратов. В ранних исследованиях такой подход сопровождался повышенным риском неудачи терапии по сравнению с продолжением приема стандартной схемы АРТ, включавшей два НИОТ и один ИП [16]. Недавно были проведены исследования, в которых изучалась возможность перехода на монотерапию усиленным ритонавиром ИП после достижения полного подавления вирусной нагрузки с помощью схемы, включающей два НИОТ и один усиленный ритонавиром ИП [17–18]. Основные доводы в пользу этого подхода — уменьшение токсического действия НИОТ и удешевление терапии. В рандомизированном клиническом исследовании [18] низкоуровневая виремия чаще выявлялась у пациентов, получавших поддерживающую монотерапию LPV/r, чем у пациентов, получавших комбинированную схему терапии из трех препаратов. После возобновления приема НИОТ снова достигалось полное подавление вирусной нагрузки. Исследования монотерапии DRV/r (один или два раза в сутки) дали противоречивые результаты [19–20]. В целом, монотерапия усиленным ритонавиром ИП в качестве начальной схемы терапии [21] или в качестве упрощенного режима лечения была несколько менее эффективна в отношении достижения полного подавления вирусной нагрузки и предупреждения возникновения резистентности вируса. Поэтому данная стратегия не рекомендуется к применению вне клинических исследований.

Наблюдение за пациентом после упрощения режима терапии

Пациентов следует пригласить в клинику через 2–6 недель после упрощения режима терапии для того, чтобы оценить степень соблюдения режима терапии, провести лабораторное обследование, включающее определение уровня РНК ВИЧ в плазме крови, количество лимфоцитов CD4 и показателей функции печени и почек. Через три месяца после замены схемы терапии следует определить уровни холестеринных фракций и триглицеридов натощак. При отсутствии специфических жалоб, отклонений от нормы лабораторных показателей или возвратной виремии можно вернуться к обычному графику клинических осмотров и лабораторных исследований в рамках диспансерного наблюдения.

Литература

1. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23(8): 1296–1310.
2. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med.* 2006; 354(3): 251–260.
3. Molina JM, Podsadeci TJ, Johnson MA, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007; 23(12): 1505–1514.
4. Stone VE, Jordan J, Tolson J, et al. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36(3): 808–816.
5. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(11): 1484–1492.
6. Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS.* 2010; 24(13): 2019–2027.
7. Martinez E. The NEFA study: results at three years. *AIDS Rev.* 2007; 9(1): 62.
8. Ochoa de Echaguen A, Arnedo M, Xercavins M, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns at virological failure in a simplification trial with nevirapine, efavirenz or abacavir. *AIDS.* 2005; 19(13): 1385–1391.
9. Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.* 2010; 375(9712): 396–407.

10. Vispo E, Barreiro P, Maida I, et al. Simplification From Protease Inhibitors to Once- or Twice-Daily Raltegravir: The ODIS Trial. *HIV Clin Trials*. 2010; 11(4): 197–204.
11. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS*. 2010; 24(11): 1697–1707.
12. Harris M, Larsen G, Montaner JS. Outcomes of multidrug-resistant patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. *AIDS*. 2008; 22(10): 1224–1226.
13. De Castro N, Braun J, Charreau I, et al. Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(8): 1259–1267.
14. Harris M, Larsen G, Montaner JS. Exacerbation of depression associated with starting raltegravir: a report of four cases. *AIDS*. 2008; 22(14): 1890–1892.
15. Loutfy M, Ribera E, Florence E, et al. Sustained HIV RNA suppression after switching from enfuvirtide to etravirine in the early access programme. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64(6): 1341–1344.
16. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med*. 1998; 339(18): 1261–1268.
17. Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA*. 2006; 296(7): 806–814.
18. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008; 22(2): F1–9.
19. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 2010; 24(2): 223–230.
20. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS*. 2010; 24(15): 2365–2374.
21. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008; 22(3): 385–393.

Зависимость между величиной воздействия препарата и лечебным эффектом и мониторинг сывороточных концентраций антиретровирусных препаратов

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Мониторинг сывороточных концентраций (МСК) антиретровирусных препаратов не рекомендуется для широкого применения у ВИЧ-инфицированных взрослых (СIII).
- МСК может применяться в отдельных клинических ситуациях, о которых говорится ниже.

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = не обязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или обсервационных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

Получение информации о зависимости между величиной системного воздействия (или концентрацией) препарата и ответом на терапию (достигнут ли желаемый эффект, есть ли нежелательные явления) необходимо для выбора дозы препарата, для понимания вариабельности ответа на терапию у пациентов, а также для разработки стратегий по улучшению ответа на терапию и переносимости. МСК применяется при лечении некоторыми антиаритмическими, противосудорожными, противоопухолевыми препаратами и антибиотиками. Измерение концентраций препарата в крови позволяет определить оптимальный режим приема препарата для повышения вероятности того, что проводимое лечение будет эффективным и безопасным. Для того чтобы выполнить мониторинг сывороточных концентраций препарата, в первую очередь необходимо знать, как лечебный эффект этого препарата зависит от его величины воздействия, а также каков его терапевтический диапазон. Терапевтический диапазон — это диапазон концентраций, при которых, с одной стороны, чаще достигается желаемый ответ на лечение, а с другой стороны, реже наблюдаются побочные эффекты препарата. Терапевтический диапазон устанавливается в клинических исследованиях.

Несколько антиретровирусных препаратов отвечают большинству требований, предъявляемых к препаратам, для которых возможно проведение мониторинга сывороточных концентраций [1]. Обоснованием для проведения МСК при антиретровирусной терапии (АРТ) служат следующие данные:

- данные о том, что у пациентов, получающих одинаковые дозы антиретровирусных препаратов, сывороточные концентрации препаратов крови существенно различаются;
- данные о том, что существует зависимость между концентрацией антиретровирусного препарата в организме и его антиретровирусным эффектом, а в некоторых случаях и токсичностью;
- данные, полученные в небольших проспективных исследованиях, свидетельствующие о том, что МСК способствует повышению частоты вирусологического ответа и/или уменьшению частоты токсических эффектов, зависящих от концентрации препарата [2–3].

Тем не менее, МСК антиретровирусных препаратов не рекомендуется для широкого применения у ВИЧ-инфицированных взрослых (СIII).

Широкому применению МСК в лечении ВИЧ-инфицированных взрослых препятствуют несколько факторов [4–5], в том числе:

- отсутствие результатов крупных проспективных исследований, доказывающих, что МСК улучшает клинические и вирусологические результаты лечения (это основной фактор, не позволяющий внедрить МСК в стандартную клиническую практику в настоящее время);
- отсутствие установленных терапевтических диапазонов для всех антиретровирусных препаратов, т. е. диапазонов концентраций, при которых, с одной стороны, чаще достигается желаемый ответ на лечение, а с другой стороны, реже наблюдаются побочные эффекты препарата;
- вариабельность концентраций антиретровирусных препаратов у одного и того же пациента;
- отсутствие достаточного количества клинических лабораторий, выполняющих количественные измерения концентраций антиретровирусных препаратов с жестким контролем качества исследований;

- недостаток специалистов, способных интерпретировать полученные данные о концентрациях антиретровирусных препаратов и на основе полученных выводов давать рекомендации по пересмотру режимов дозирования антиретровирусных препаратов.

Зависимость между величиной воздействия препарата и лечебным эффектом и МСК антиретровирусных препаратов разных фармакологических групп

Ингибиторы протеазы (ИП), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторы интегразы (ИИ). Опубликовано несколько обзорных статей, в которых приведены сводные данные о зависимости между системным воздействием ИП и ННИОТ и ответом на лечение [4–7]. Несмотря на неполноту данных и множество вопросов, остающихся без ответов, клинические фармакологи США и Европы пришли к общему мнению, что эти данные могут служить основой для внедрения в клиническую практику мониторинг сывороточных концентраций ННИОТ и ИП. Однако информации о зависимости между концентрациями препаратов и их токсическими эффектами пока очень мало. Врачи, использующие МСК для усиления эффективности или снижения токсичности антиретровирусной терапии должны руководствоваться наиболее свежими данными о терапевтических диапазонах соответствующих антиретровирусных препаратов. В настоящее время накапливаются данные о зависимости между величиной воздействия и лечебным эффектом для дарунавира (DRV), этравирин (ETR) и ралтегравира (RAL), но пока их недостаточно для установления оптимальных величин минимальной концентрации. Медианные минимальные концентрации этих препаратов у ВИЧ-инфицированных, получающих их в рекомендованных дозах, приведены в таблице 9b.

ССР5–блокаторы. В исследованиях с участием пациентов, ранее получавших АРТ, было установлено, что величина минимальной концентрации маравирока (MVC) служит важным прогностическим фактором полного вирусологического ответа [8–9]. Однако клинический опыт проведения мониторинга сывороточных концентрация маравирока крайне ограничен. Тем не менее, как и в случае с ННИОТ и ИП, полученные данные о зависимости между величиной воздействия препарата и лечебным эффектом делают проведение МСК возможным, и эти данные представлены в этом руководстве (см. таблицу 9b).

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ). Зависимость между концентрациями НИОТ в плазме крови и внутриклеточными концентрациями их активных метаболитов пока не установлена. Поэтому мониторинг внутриклеточных или сывороточных концентраций НИОТ у конкретного пациента большей частью проводится в научных целях. Тем не менее, измерения концентраций НИОТ в плазме крови обычно проводятся в исследованиях лекарственных взаимодействий препаратов.

Клинические ситуации, в которых целесообразно проводить МСК. Существует множество клинических ситуаций, в которых получение данных о концентрациях антиретровирусных препаратов в плазме крови вкупе с консультацией специалиста может принести существенную пользу. В таких случаях рекомендуется обращаться за консультацией к клиническому фармакологу или фармацевту, компетентному по данному вопросу. Примеры таких клинических ситуаций приведены ниже.

- **Предполагаемые клинически значимые лекарственные взаимодействия или взаимодействия лекарственных препаратов с пищей,** которые способствуют снижению эффективности лечения или усилению дозозависимой токсичности.
- **Патофизиологические изменения,** которые приводят к нарушению функций желудочно-кишечного тракта, печени или почек и, следовательно, влияют на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных препаратов;
- **Беременные,** у которых на поздних сроках беременности повышается риск вирусологической неудачи терапии вследствие изменений фармакокинетики препаратов, приводящих к снижению сывороточных концентраций препаратов в плазме крови по сравнению с ранними стадиями беременности и небеременными пациентами.
- **Пациенты с обширным анамнезом антиретровирусной терапии,** у которых были неудачи терапии и у которых вероятно наличие штаммов ВИЧ со сниженной чувствительностью к антиретровирусным препаратам.
- **Применение альтернативных режимов дозирования и комбинаций антиретровирусных препаратов,** для которых безопасность и эффективность в клинических исследованиях еще не установлена.

- **Зависимые от концентрации (дозозависимые) токсические побочные эффекты препаратов.**
- **Отсутствие ожидаемого вирусологического ответа** у пациентов, соблюдающих режим приема препаратов.

МСК

- **У пациентов, у которых нет резистентных штаммов вируса.** В таблице 9а приведены сводные рекомендации [2–7] по целевым величинам C_{\min} ИП и ННИОТ у пациентов, у которых нет резистентных штаммов вируса.
- **У пациентов, ранее получавших схемы АРТ, которые были вирусологически неэффективными (см. таблицу 9b).** Пока получено очень мало данных, на основании которых можно было бы установить минимальные целевые величины C_{\min} антиретровирусных препаратов для пациентов, которые ранее получали АРТ и у которых есть штаммы вируса со сниженной чувствительностью к антиретровирусным препаратам. Рекомендации в отношении концентраций тиропранавира (TPV) и маравирока (MVC) основываются только на данных, полученных в исследованиях с участием пациентов, ранее получавших антиретровирусные препараты. По-видимому, при лечении пациентов со штаммами вируса со сниженной чувствительностью к антиретровирусным препаратам минимальные сывороточные концентрации ИП и ННИОТ должны быть выше, чем при лечении пациентов с «диким» типом вируса. Коэффициент ингибирования (КИ), определяемый как отношение концентрации антиретровирусного препарата показателю чувствительности (генотипическому или фенотипическому) к этому препарату выделенного у пациента вируса, может служить дополнительным прогностическим фактором, повышающим точность прогноза в отношении вирусологического ответа, как было показано, например, для DRV у пациентов, ранее получавших АРТ [10–11]. Данные о зависимости между величиной воздействия препарата и лечебным эффектом для DRV, ETR и RAL постепенно накапливаются, но их еще недостаточно для того, чтобы определить рекомендуемые величины минимальных концентраций. Медианные минимальные концентрации для этих препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих эти препараты в рекомендованных дозах, приведены в таблице 9b.

Использование сведений о концентрациях препаратов в клинической практике. Внедрение МСК в клиническую практику сопряжено с рядом технических сложностей и необходимостью учета разных обстоятельств. Мониторинг сывороточных концентраций состоит из следующих этапов:

- измерение концентрации препарата, обычно в плазме или сыворотке крови;
- определение показателей фармакокинетики у данного пациента;
- учет сведений о соблюдении режима приема препаратов;
- интерпретация результатов измерений концентрации препарата;
- коррекция дозы препарата для того, чтобы его концентрация соответствовала терапевтическому диапазону (при необходимости).

Рекомендации по забору проб крови и другие практические советы можно найти в документе Фармакологического комитета Группы, проводящей клинические исследования в области СПИДа у взрослых (Adult AIDS Clinical Trials Group Pharmacology Committee) [4].

Основное предостережение, касающееся применения данных о концентрациях препаратов в клинической практике состоит в том, что при принятии клинических решений нельзя опираться только на результаты мониторинга сывороточных концентраций какого-либо антиретровирусного препарата; результаты МСК должны трактоваться только в совокупности с другой клинической информацией. Кроме того, поскольку сведения о зависимости между концентрациями антиретровирусных препаратов и вирусологическим ответом продолжают накапливаться, врачи, использующие в своей практике МСК, должны внимательно следить за публикациями по этой теме и пользоваться наиболее свежими данными.

Таблица 9а. Минимальные концентрации антиретровирусных препаратов для пациентов с инфекцией вирусом, чувствительным к антиретровирусным препаратам (обновлено 10 января 2011 года)

Препарат	Концентрация (нг/мл)
Предлагаемые минимальные C_{\min} антиретровирусных препаратов для пациентов с инфекцией ВИЧ-1, чувствительным к антиретровирусным препаратам [2–9]	
Фосампренавир (FPV)	400 (в сыворотке крови измеряется концентрация ампренавира)
Атазанавир (ATV)	150
Индинавир (IDV)	100
Лопинавир (LPV)	1000
Нелфинавир ¹ (NFV)	800
Саквинавир (SQV)	100–250
Эфавиренз (EFV)	1000
Невирапин (NVP)	3000

¹ Измеряемый активный метаболит нелфинавира (M8)

Таблица 9б. Минимальные концентрации антиретровирусных препаратов для пациентов с вирусологической неудачей терапии (обновлено 10 января 2011 года)

Препарат	Концентрация (нг/мл)
Предлагаемые минимальные C_{\min} антиретровирусных препаратов для ранее получавших АРТ пациентов, у которых выявлены штаммы ВИЧ-1, резистентные к антиретровирусным препаратам	
Маравирок (MVC)	>50
Типранавир (TPV)	20 500
Медианные минимальные концентрации (диапазон) по данным клинических исследований [12–14]	
Дарунавир (DRV) (600 мг 2 раза в сутки)	3300 (1255–7368)
Этравирин (ETR)	275 (81–2980)
Ралтегравир (RAL)	72 (29–118)

Литература

1. Spector R, Park GD, Johnson GF, et al. Therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther.* 1988; 43(4): 345–353.
2. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS.* 2002; 16(4): 551–560.
3. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Bracciale L, et al. Pharmacokinetic variability of antiretroviral drugs and correlation with virological outcome: 2 years of experience in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(1): 109–117.
4. Acosta EP, Gerber JG. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2002; 18(12): 825–834.
5. van Luin M, Kuks PF, Burger DM. Use of therapeutic drug monitoring in HIV disease. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008; 3(3): 266–271.
6. Boffito M, Acosta E, Burger D, et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2005; 10(3): 375–392.
7. LaPorte CJL, Back BJ, Blaschke T, et al. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. *Rev Antivir Ther.* 2006; 3: 4–14.
8. Pfizer Inc. Selzentry (maraviroc) tablets prescribing information NY. 2007.
9. McFayden L, Jacqmin P, Wade J, et al. Maraviroc exposure response analysis: phase 3 antiviral efficacy in treatment-experienced HIV+ patients. Paper presented at: 16th Population Approach Group in Europe Meeting; June 2007, 2007; Kobenhavn, Denmark. Abstract P4-13.

10. Molto J, Santos JR, Perez-Alvarez N, et al. Darunavir inhibitory quotient predicts the 48-week virological response to darunavir-based salvage therapy in human immunodeficiency virus-infected protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(11): 3928–3932.
11. Sekar V, DeMeyer S, Vangeneugden T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analyses of TMC114 in the POWER 1 and POWER 2 trials in treatment-experienced HIV-infected patients. Paper presented at: 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5, 2006, 2006; Denver, CO. Abstract J-121.
12. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43(5): 509–515.
13. Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(5): 695–703.
14. Food and Drug Administration (FDA). Prezista (package insert). 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021976s016lbl.pdf.

Прекращение или прерывание антиретровирусной терапии

(обновлено 3 ноября 2008 года)

Прекращение приема антиретровирусной терапии (АРТ) может приводить к нарастанию вирусной нагрузки, декомпенсации состояния иммунной системы и клиническому прогрессированию заболевания. Прерывание АРТ может быть вынужденным вследствие тяжелых токсических эффектов препаратов, интеркуррентных заболеваний, хирургических вмешательств, при которых пациент не может принимать препараты внутрь, или недоступности антиретровирусных препаратов. Кроме того, изучались возможности планового прерывания терапии в следующих клинических ситуациях или по следующим причинам: для улучшения степени соблюдения режима лечения после полного подавления вирусной нагрузки; для устранения неудобств, отдаленных побочных эффектов и уменьшения стоимости лечения; для вытеснения мутантных штаммов диким штаммом вируса у пациентов с обширным анамнезом АРТ, у которых произошла неудача терапии вследствие резистентности ВИЧ к препаратам. Возможные риск и польза от прерывания терапии зависят от множества факторов, в том числе от клинического состояния пациента и состояния его иммунной системы на момент прерывания терапии, причины прерывания терапии, типа и продолжительности прерывания терапии, а также от наличия или отсутствия резистентных штаммов ВИЧ на момент прерывания терапии. Далее коротко рассказывается о том, что известно на текущий момент о риске и пользе прерывания терапии в некоторых ситуациях.

Кратковременные перерывы АРТ

Кратковременные перерывы в лечении (от нескольких дней до нескольких недель) могут быть обусловлены разными причинами, в том числе токсическими побочными эффектами препаратов; интеркуррентными заболеваниями, при которых пациент не может принимать препараты внутрь, например, гастроэнтеритом или панкреатитом; хирургическими вмешательствами; недоступностью антиретровирусных препаратов. Прекращение приема антиретровирусных препаратов на короткое время (т. е. <1–2 дней) из-за необходимости проведения медицинского/хирургического вмешательства, как правило, возможно, при этом прием всех препаратов схемы АРТ прекращают и возобновляют одновременно. Далее приведены рекомендации для некоторых других клинических ситуаций.

Непредвиденная потребность в кратковременном прерывании АРТ

- **Если у пациента возникают тяжелые или угрожающие жизни токсические эффекты или пациент неожиданно теряет способность принимать препараты внутрь** — прием всех препаратов схемы АРТ следует прекратить одновременно, независимо от длительности периода полувыведения.

Запланированный кратковременный перерыв в АРТ (>2–3 дней)

- **Если у всех препаратов, входящих в схему терапии, периоды полувыведения существенно не отличаются и для всасывания не требуется прием во время еды** — все препараты можно принимать с глотком воды, если позволяет состояние пациента; а ином случае прием всех препаратов прекращают одновременно. В дальнейшем прием всех входящих в схему препаратов возобновляют также одновременно.
- **Если у всех препаратов, входящих в схему терапии, периоды полувыведения существенно не отличаются и для всасывания необходим прием во время еды, а пациент не сможет некоторое время принимать пищу через рот** — показано временное прекращение приема всех антиретровирусных препаратов. Антиретровирусную терапию возобновляют сразу после того, как пациент начнет питаться через рот.
- **Если у препаратов, входящих в схему терапии, разные периоды полувыведения** — после одновременного прекращения приема всех препаратов, входящих в схему терапии, возникает период «функциональной монотерапии» препаратом с наиболее длительным периодом полувыведения (как правило, нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы [ННИОТ]). Способы отмены терапии в этой ситуации описаны ниже (см. «Прекращение приема эфавиренза, этравирин и не-вирапина»).

Прерывание терапии после родов

Антиретровирусную химиопрофилактику перинатальной передачи ВИЧ рекомендуется проводить всем беременным, независимо от наличия показаний к антиретровирусной терапии для поддержания здоровья матери. Решение о продолжении или отмене антиретровирусной терапии после родов принимают исходя из наличия показаний к антиретровирусному лечению у родильницы, при этом применяются те же критерии, что и для небеременных пациентов. Принимая решение о продолжении или отмене антиретровирусных препаратов после родов, необходимо принимать во внимание текущие рекомендации по началу АРТ, текущий показатель и надир (наименьший показатель) количества лимфоцитов CD4 и динамику количества лимфоцитов CD4, уровни РНК ВИЧ в плазме крови, вопросы, связанные с соблюдением режима лечения и предпочтения пациентки.

Плановые длительные перерывы АРТ

Возможность плановых перерывов АРТ рассматривалась применительно к разным клиническим ситуациям, перечисленным ниже. В настоящее время проводятся несколько клинических исследований, в которых оценивается целесообразность перерывов АРТ в некоторых ситуациях. В настоящее время **не рекомендуется** делать перерывы в приеме антиретровирусных препаратов вне контролируемых клинических исследований (AI).

- **Антиретровирусная терапия начата во время острой ВИЧ-инфекции и при этом достигнуто полное подавление репликации ВИЧ** – оптимальная продолжительность лечения и последствия прерывания лечения у таких пациентов пока не установлены (см. раздел «Острая ВИЧ-инфекция»).
- **Вирусологическая неудача терапии у пациента, ранее получавшего несколько разных схем антиретровирусной терапии, с ограниченными возможностями дальнейшей терапии в силу многочисленных мутаций резистентности в популяции вируса** – прерывание терапии **не рекомендуется** за исключением проведения клинических исследований (AI). Возможность прерывания терапии у таких пациентов изучалась в нескольких клинических исследованиях, в большинстве своем продемонстрировавших нецелесообразность такого подхода, однако в некоторых исследованиях были получены противоречивые результаты [1–4]. В самом крупном из этих исследований были показаны неблагоприятные последствия прерывания терапии у таких пациентов [1]. Экспертная комиссия напоминает, что даже частичное подавление репликации ВИЧ на фоне комбинированной терапии приносит существенную клиническую пользу [5]; поэтому прерывать терапию не рекомендуется.
- **На фоне АРТ количество лимфоцитов CD4 стабильно выше порогового значения, при котором сейчас рекомендуется начинать терапию, независимо от того, было ли исходное количество лимфоцитов CD4 выше или ниже порогового значения** – прерывание терапии также **не рекомендуется** за исключением клинических исследований (BI). (Далее рассказывается о возможных неблагоприятных исходах, наблюдавшихся в некоторых клинических исследованиях.)

Возможность временного прерывания терапии для уменьшения неудобства, связанного с приемом препаратов, снижения риска отдаленных токсических эффектов и/или стоимости лечения в целом рассматривалась для пациентов, получавших АРТ, у которых количество лимфоцитов CD4 стабилизировалось на уровне, выше порогового значения для начала терапии, стандартах согласно действующим клиническим стандартам. Для установления безопасности таких перерывов было проведено несколько клинических исследований, в которых терапию возобновляли после снижения количества лимфоцитов CD4 до предустановленной величины. В этих исследованиях использовались разные пороговые значения количества лимфоцитов CD4 для прерывания и возобновления терапии. В наиболее крупном из них, исследовании SMART, включавшем более 5000 пациентов, прерывание терапии при количестве лимфоцитов CD4 >350 мкл⁻¹ и возобновлении при количестве лимфоцитов CD4 <250 мкл⁻¹ сопровождалось повышенным риском прогрессирования ВИЧ-инфекции и повышением смертности пациентов от любых причин по сравнению с контрольной группой, получавшей АРТ непрерывно [6]. В исследовании TRIVACAN применялись такие же пороговые значения количества лимфоцитов CD4 для прерывания и возобновления терапии [7]. В этом исследовании также было показано, что прерывание терапии приводит к неблагоприятным последствиям; на основании этих наблюдений применение экспериментальной стратегии

было досрочно прекращено в обоих исследованиях. По данным исследования DART, у пациентов негроидной расы, у которых на момент начала исследования количество лимфоцитов CD4 на фоне АРТ превышало 300 мкл^{-1} , и которым назначалась антиретровирусная терапия в режиме «12 недель прием – 12 недель перерыв», отмечалось двукратное повышение частоты побочных эффектов 4-й степени/смерти по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8]. По данным наблюдения, полученным к когортному исследованию EuroSIDA, отмечалось двукратное повышение риска смерти после прерывания терапии на период >3 месяцев. Факторы, способствующие повышению риска смерти или клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции, включают низкие количественные показатели лимфоцитов CD4, высокую вирусную нагрузку и установленный диагноз СПИДа в анамнезе [9]. В других исследованиях не было выявлено существенных угроз безопасности пациентов при прерывании терапии [10–12], однако в этих исследованиях объемы выборок были меньше. Кроме того, были получены результаты нескольких небольших обсервационных исследований, в которых оценивалась возможность прерывания терапии у пациентов с хорошим самочувствием, у которых надир количества лимфоцитов CD4 превышал 350 мкл^{-1} , однако для оценки безопасности прерывания терапии у этой категории пациентов необходимы дальнейшие исследования [13–14]. Существуют опасения, что при количестве лимфоцитов CD4 $<500 \text{ мкл}^{-1}$ повышается риск заболеваний, не связанных со СПИДом (например, заболеваний сердца, печени и почек и онкологических заболеваний) [6, 15–16].

Плановые длительные перерывы АРТ в настоящее время **не рекомендуется** применять вне контролируемых клинических исследований (В), исходя из полученных данных и сохраняющихся сомнений в отношении безопасности и целесообразности этой стратегии.

Если антиретровирусная терапия по каким-либо причинам прекращается, то пациента необходимо предупредить о необходимости частых медицинских осмотров и контроля лабораторных показателей. Кроме того, пациенту следует знать о том, что прекращение терапии сопровождается риском возрастания вирусной нагрузки и развития острого ретровирусного синдрома, повышением риска передачи ВИЧ, риском снижения количества лимфоцитов CD4, риском прогрессирования ВИЧ-инфекции и наступления смерти, риском развития нетяжелых проявлений ВИЧ-инфекции, например, кандидозного стоматита (молочницы), риском развития тяжелых осложнений, не связанных со СПИДом, риском формирования резистентных штаммов вируса, а также знать о необходимости химиопрофилактики оппортунистических инфекций в зависимости от количества лимфоцитов CD4. Прерывания терапии часто приводят к быстрому снижению количества лимфоцитов CD4.

При любом плановом прерывании антиретровирусной терапии необходимо учитывать состав отменяемой схемы антиретровирусной терапии.

- **Прекращение приема эфавиренза (EFV), этравирин (ETR) и невирапина (NVP).** Оптимальный промежуток времени между прекращением приема EFV, ETR или NVP и другими антиретровирусными препаратами не установлен. После прекращения приема EFV и NVP концентрации этих препаратов в сыворотке крови могут сохраняться на определяемом уровне в течение от менее чем 1 недели до более чем 3 недель [17–18]. При одновременном прекращении приема всех препаратов, входящих в схему терапии на основе этих ННИОТ может возникать период «функциональной монотерапии» препаратом группы ННИОТ, поскольку период полувыведения у ННИОТ намного больше, чем у других антиретровирусных препаратов. Это повышает риск селекции штаммов с мутациями резистентности к ННИОТ. Ситуация осложняется существованием генетических полиморфизмов у человека, приводящих к замедлению выведения ННИОТ. Такие полиморфизмы, по-видимому, чаще встречаются у представителей некоторых этнических групп, в частности, у афроамериканцев и латиноамериканцев [18–19]. Некоторые специалисты рекомендуют после прекращения приема ННИОТ продолжать принимать остальные антиретровирусные препараты в течение некоторого времени. Оптимальный промежуток времени между отменой ННИОТ и отменой остальных препаратов не установлен. В исследовании, проведенном в ЮАР, было показано, что прием зидовудина (ZDV) и ламивудина (ЗТС) в течение 4–7 дней после приема однократной дозы NVP снижает риск формирования резистентности вируса к NVP после перинатальной химиопрофилактики невирапином с 60% до 10–12% [20]. Однократный прием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) с более длительным периодом полувыведения, например, тенофовира (TDF) в сочетании с эмтрицитабином (FTC), вместе с невирапином также снижал частоту формирования штаммов, резистентных к NVP, после профилактики перинатальной передачи

ВИЧ [21]. Последствия прекращения АРТ с невирапином могут несколько отличаться. Еще одно решение – заменить ННИОТ на ингибитор протеазы (ИП) и продолжать прием ИП в сочетании с двумя НИОТ в течение некоторого периода времени. Последующий анализ данных пациентов, которые прерывали АРТ в рамках исследования SMART, показал, что у пациентов, которые до прерывания терапии переходили с приема ННИОТ-содержащей схемы на ИП-содержащую схему, реже выявлялись мутации резистентности вируса к ННИОТ после прерывания терапии, и у таких пациентов частота повторного подавления вирусной нагрузки после возобновления терапии была выше, чем у пациентов, которые прекращали прием всех препаратов одновременно или сначала прекращали прием ННИОТ, а затем двух НИОТ [22]. Оптимальная продолжительность приема ИП-содержащей схемы после отмены ННИОТ не установлена. Поскольку концентрации ННИОТ в крови могут определяться в течение более трех недель, предлагалось принимать ИП-содержащую схему до 4 недель. Для определения наилучшей тактики отмены ННИОТ необходимы дальнейшие исследования. Клинические данные по прекращению приема схем с этравирином (ETR) отсутствуют, но, учитывая длительный период полувыведения этого препарата (приблизительно 40 часов), отметить ETR необходимо с осторожностью, применяя тактику отмены NVP и EFV, которая считается наилучшей на текущий момент.

- **Прекращение и возобновление приема NVP.** Поскольку NVP является индуктором ферментов печени, метаболизирующих антиретровирусные препараты, назначение его в полной лечебной дозе без вводного двухнедельного периода приема половинной дозы приводит к слишком высокой концентрации препарата в плазме крови и тем самым повышает риск его токсических эффектов. Поэтому пациентам, которые прерывали прием невирапина на период более 2 недель, лечение невирапином снова начинают с вводного двухнедельного периода наращивания дозы, в течение которого невирапин назначают в дозе 200 мг/сутки, с последующим переходом на прием полной дозы препарата, 200 мг 2 раза в сутки (AII).
- **Прекращение приема FTC, 3TC и TDF у пациентов с сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В (ВГВ).** У пациентов, инфицированных ВГВ (у которых в крови определяется поверхностный антиген вируса гепатита В [HbsAg] или антиген «е» вируса гепатита В [HBeAg]), и получающих один или несколько их перечисленных выше НИОТ, после отмены этих препаратов может развиваться обострение гепатита [23–24]. (См. раздел «Сочетанная инфекция ВИЧ и вирусом гепатита В».)

Литература

1. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 2003; 349(9): 837–846.
2. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis.* 2003; 188(7): 977–985.
3. Ghosn J, Wirden M, Ktorza N, et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pretreated HIV-infected patients. *AIDS.* 2005; 19(15): 1643–1647.
4. Jaafar A, Massip P, Sandres-Saune K, et al. HIV therapy after treatment interruption in patients with multiple failure and more than 200 CD4+ T lymphocyte count. *J Med Virol.* 2004; 74(1): 8–15.
5. Kousignian I, Abgrall S, Grabar S, et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(2): 296–304.
6. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006; 355(22): 2283–2296.
7. Danel C, Moh R, Minga A, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet.* 2006; 367(9527): 1981–1989.
8. DART Trial Team DTT. Fixed duration interruptions are inferior to continuous treatment in African adults starting therapy with CD4 cell counts < 200 cells/microl. *AIDS.* 2008; 22(2): 237–247.
9. Holkmann Olsen C, Mocroft A, Kirk O, et al. Interruption of combination antiretroviral therapy and risk of clinical disease progression to AIDS or death. *HIV Med.* 2007; 8(2): 96–104.
10. Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4 T cells: a controlled, prospective trial. *AIDS.* 2004; 18(3): 439–446.
11. Cardiello PG, Hassink E, Ananworanich J, et al. A prospective, randomized trial of structured treatment interruption for patients with chronic HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(4): 594–600.
12. Ananworanich J, Sangphoe U, Hill A, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) retreatment in patients on CD4-guided therapy achieved similar virologic suppression compared with patients on continuous HAART: the HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration 001.4 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 39(5): 523–529.

13. Pogany K, van Valkengoed IG, Prins JM, et al. Effects of active treatment discontinuation in patients with a CD4+ T-cell nadir greater than 350 cells/mm³: 48-week Treatment Interruption in Early Starters Netherlands Study (TRIESTAN). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44(4): 395-400.
14. Skiest DJ, Su Z, Havlir DV, et al. Interruption of antiretroviral treatment in HIV-infected patients with preserved immune function is associated with a low rate of clinical progression: a prospective study by AIDS Clinical Trials Group 5170. *J Infect Dis*. 2007; 195(10): 1426-1436.
15. Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS*. 2008; 22(16): 2143-2153.
16. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS*. 2008; 22(18): 2409-2418.
17. Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38(3): 283-288.
18. Ribaldo HJ, Haas DW, Tierney C, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(3): 401-407.
19. Haas DW, Ribaldo HJ, Kim RB, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*. 2004; 18(18): 2391-2400.
20. McIntyre JA, Hopley M, Moodley D, et al. Efficacy of short-course AZT plus 3TC to reduce nevirapine resistance in the prevention of mother-to-child HIV transmission: a randomized clinical trial. *PLoS Med*. 2009; 6(10): e1000172.
21. Chi BH, Sinkala M, Mbewe F, et al. Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial. *Lancet*. 2007; 370(9600): 1698-1705.
22. Fox Z, Phillips A, Cohen C, et al. Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. *AIDS*. 2008; 22(17): 2279-2289.
23. Bessesen M, Ives D, Condreay L, et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(5): 1032-1035.
24. Sellier P, Clevenbergh P, Mazon MC, et al. Fatal interruption of a 3TC-containing regimen in a HIV-infected patient due to re-activation of chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36(6-7): 533-535.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

Острая ВИЧ-инфекция

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Поскольку неясно, улучшает ли лечение острой ВИЧ-инфекции вирусологические, иммунологические и клинические показатели в отдаленном периоде, в настоящее время решение о его проведении принимается в индивидуальном порядке (CIII).
- В первые 6 месяцев после ВИЧ-сероконверсии и решение о проведении антиретровирусной терапии также принимается в индивидуальном порядке (CIII).
- Всем беременным с острой или недавно возникшей ВИЧ-инфекцией следует безотлагательно назначать комбинированную антиретровирусную терапию для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) (AI).
- Если врач и пациент приняли совместное решение начать лечение острой ВИЧ-инфекции, целью лечения должно быть снижение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови до неопределяемого уровня (AIII).
- У пациентов с острой ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, наблюдение за концентрацией РНК ВИЧ в плазме крови, количеством лимфоцитов CD4 и побочными эффектами препаратов должно проводиться так же, как у пациентов с установившейся хронической ВИЧ-инфекцией (AII).
- Если принято решение о начале антиретровирусной терапии в острой стадии ВИЧ-инфекции, то полезно определить исходные резистентные свойства вируса методом генотипирования для того, чтобы выбрать схему антиретровирусной терапии, обеспечивающую оптимальный вирусологический ответ; поэтому в данной ситуации рекомендуется проводить генотипирование (AIII). Если антиретровирусная терапия откладывается, генотипирование вируса все равно нужно выполнить, поскольку его результаты могут быть полезны для составления оптимальной схемы терапии в будущем (AIII).
- Поскольку у ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов, которые заразились резистентными штаммами вируса, клинически значимая резистентность вируса к ингибиторам протеазы (ИП) встречается намного реже, чем резистентность к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), им следует назначать схему терапии с ИП, усиленным ритонавиром, если антиретровирусную терапию начинают до получения результатов исследования вируса на резистентность (AIII).

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = необязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или обсервационных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

По оценкам, у 40–90% с острой ВИЧ-инфекцией развиваются клинические проявления острого антиретровирусного синдрома, в том числе лихорадка, лимфаденопатия, фарингит, кожная сыпь, боли в мышцах и суставах и прочие симптомы [1–6]. Однако острая ВИЧ-инфекция часто не распознается врачами общей практики, поскольку ее проявления очень похожи на проявления гриппа, инфекционного мононуклеоза и других заболеваний. Кроме того, острая ВИЧ-инфекция может протекать бессимптомно. В **таблице 10** приведены рекомендации по распознаванию, диагностике и лечению острой ВИЧ-инфекции.

Диагностика острой ВИЧ-инфекции

Медицинские работники должны подозревать острую ВИЧ-инфекцию у всех пациентов с характерными клиническими проявлениями, которые сообщили о недавнем эпизоде рискованного поведения [7]. Однако пациенты далеко не всегда рассказывают или признаются в рискованном поведении, а также не всегда считают свое поведение рискованным. Поэтому исключать острую ВИЧ-инфекцию необходимо у всех пациентов с клиническими проявлениями, характерными для острого ретровирусного синдрома даже при отсутствии информации о рискованном поведении.

Если у пациента предполагается острый ретровирусный синдром, то для подтверждения диагноза острой ВИЧ-инфекции помимо определения антител к ВИЧ необходимо измерить уровень РНК ВИЧ в плазме крови (**ВII**). Диагноз острой ВИЧ-инфекции, как правило, устанавливается в случае обнаружения РНК ВИЧ в плазме крови при отрицательном или сомнительном результате определения антител к ВИЧ. В случае обнаружения РНК ВИЧ в плазме крови в низкой концентрации (менее 10 000 копий/мл) следует заподозрить ложноположительный результат, поскольку для острой ВИЧ-инфекции характерны очень высокие концентрации РНК ВИЧ в плазме крови (более 100 000 копий/мл) [5–6]. В такой ситуации можно выполнить качественный тест на РНК ВИЧ для подтверждения или исключения диагноза острой ВИЧ-инфекции. Возникший интерес к всеобщему скринингу на острую ВИЧ-инфекцию, при которой еще не определяются антитела к ВИЧ, привел к тому, что в некоторых лабораториях все образцы крови, в которых не обнаружены антитела к ВИЧ, проверяются на РНК ВИЧ, в том числе методом объединения всех серонегативных проб крови в пулы для исследования на РНК ВИЧ [8]. Кроме того, для диагностики острой ВИЧ-инфекции подходит диагностический набор ARCHITECT, предназначенный для одновременного качественного определения антител и антигена ВИЧ и недавно одобренный к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Пациентам, у которых была диагностирована острая ВИЧ-инфекция на основании только вирусологических тестов, когда результаты серологического обследования были еще отрицательными или сомнительными, необходимо выполнить подтверждающее серологическое обследование в течение трех месяцев (**AI**). (См. таблицу 10.)

Определение резистентности вируса

Данные, полученные в Европе и США, показывают, что заражение штаммами вирусов, резистентными по крайней мере к одному антиретровирусному препарату, происходит в 6–16% случаев [9–11]. Если принято решение о начале антиретровирусной терапии в острой стадии ВИЧ-инфекции, то полезно определить исходные резистентные свойства вируса методом генотипирования для того, чтобы выбрать схему антиретровирусной терапии, обеспечивающую оптимальный вирусологический ответ; поэтому в данной ситуации рекомендуется проводить генотипирование (**AIII**) (см. раздел «Определение резистентности вируса к лекарственным препаратам»). Если антиретровирусная терапия откладывается, генотипирование вируса все равно нужно выполнить, поскольку его результаты могут быть полезны для составления оптимальной схемы терапии в будущем (**AIII**).

Лечение острой ВИЧ-инфекции

Данных клинических исследований по лечению острой ВИЧ-инфекции практически нет. Сейчас проводятся исследования, в которых оценивается отдаленная польза применения мощных комбинированных схем антиретровирусной терапии, прием которых был начат в периоде острой ВИЧ-инфекции. Рассмотрим возможные преимущества и недостатки лечения ВИЧ-инфекции.

- **Возможные преимущества лечения острой ВИЧ-инфекции (польза).** Предварительные данные показывают, что применение комбинированных схем антиретровирусной терапии для лечения острой ВИЧ-инфекции благоприятно отражается на динамике лабораторных показателей прогрессирования ВИЧ-инфекции [12–16]. Теоретически раннее назначение терапии может уменьшить тяжесть течения острой инфекции, изменить величину установочной точки вирусной нагрузки, которая может влиять на темп прогрессирования заболевания, снизить риск формирования мутантных штаммов вследствие подавления репликации вируса, сохранить функцию иммунной системы и снизить риск передачи вируса другим людям во время этой высококонтагиозной стадии ВИЧ-инфекции. Кроме того, раннее начало АРТ теоретически может предупредить выработанное разрушение лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта, которое происходит в

течение первых недель после инфицирования, хотя научных данных по этому вопросу получено мало и клиническая значимость этого эффекта не установлена [17–18].

- **Возможные недостатки лечения острой ВИЧ-инфекции (риски).** Потенциальные недостатки начала антиретровирусной терапии на этой стадии состоят в том, что пациент получает АРТ, которая способна вызывать токсические побочные эффекты и приводить к формированию резистентных штаммов вируса, которую требуется принимать продолжительное время, при этом строго соблюдая режим лечения, и которая снижает качество жизни пациента, тогда как ее клиническая польза не установлена.

Некоторые потенциальные преимущества начала АРТ во время острой ВИЧ-инфекции пока не подтверждены и их клиническая значимость не установлена, в то время как недостатки большей частью те же, что и для начала терапии пациентам с хронической бессимптомной инфекцией с высокими количественными показателями лимфоцитов CD4. Врач и пациент должны понимать, что доводы в пользу начала лечения острой ВИЧ-инфекции основываются на теоретических соображениях, и что антиретровирусная терапия, начатая на этой стадии ВИЧ-инфекции, может принести не только пользу, но и вред. По этим причинам в настоящее время лечение острой ВИЧ-инфекции не рекомендуется для широкого применения, и решение о его проведении принимается в индивидуальном порядке (СIII). Поскольку острая или недавно возникшая ВИЧ-инфекция сопровождается высоким риском передачи ВИЧ от матери ребенку, всем беременным с острой или недавно возникшей ВИЧ-инфекцией следует безотлагательно назначать комбинированную антиретровирусную терапию для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) (AI) [19]. Решение о продолжении или отмене антиретровирусной терапии после родов принимают исходя из наличия показаний к антиретровирусному лечению у роженицы, при этом применяются те же критерии, что и для небеременных пациентов. Врачам следует содействовать включению пациентов с острой ВИЧ-инфекцией в клинические исследования, в которых изучается естественное течение острой стадии ВИЧ-инфекции и оценивается целесообразность применения АРТ в этой клинической ситуации. Информацию о таких клинических исследованиях можно получить на сайте www.clinicaltrials.gov или у местных специалистов по лечению ВИЧ-инфекции.

Лечение недавно возникшей, но не острой ВИЧ-инфекции или ВИЧ-инфекции неизвестной продолжительности

Некоторые специалисты рекомендуют назначать антиретровирусную терапию не только пациентам с острой ВИЧ-инфекцией, но и пациентам, у которых ВИЧ-сероконверсия произошла в предшествующие 6 месяцев (СIII). Хотя у взрослых ВИЧ-инфицированных первичный подъем вирусной нагрузки во время острой ВИЧ-инфекции обычно заканчивается через 2 месяца после инфицирования, предполагается, что в течение до полугода после заражения иммунная система не в состоянии сдерживать репликацию вируса в лимфоидных тканях, что служит доводом в пользу начала антиретровирусного лечения в этом периоде [20]. В случае беременности рекомендуется назначение комбинированной антиретровирусной терапии для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) (AI). Для небеременных ВИЧ-инфицированных в этом руководстве приведены обоснования для начала АРТ ранее не получавшим антиретровирусные препараты пациентам с количеством лимфоцитов CD4 от 350 до 500 кл⁻¹, а также рекомендация рассматривать возможность назначения терапии пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >500 кл⁻¹ (см. раздел «**Когда начинать антиретровирусную терапию**»). Хотя эти рекомендации в основном опираются на данные, полученные в исследованиях с участием пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией, пациенты с недавно возникшей ВИЧ-инфекцией, по-видимому, также могут получить пользу от раннего начала лечения, которое способствует восстановлению иммунной системы и уменьшению вреда от обусловленного вирусемией воспаления и повышения свертывающих свойств крови. Учитывая все вышесказанное, врачам нужно рассказывать пациентам о возможной пользе и рисках, связанных с началом АРТ во время острой ВИЧ-инфекции, и предлагать антиретровирусную терапию тем пациентам, которые согласны на пожизненное лечение и в состоянии соблюдать режим лечения.

Схемы антиретровирусной терапии для лечения острой или недавно возникшей ВИЧ-инфекции

Если врач и пациент приняли совместное решение начать лечение острой или недавно возникшей ВИЧ-инфекции (в первые 6 месяцев после сероконверсии), целью лечения должно быть снижение

Таблица 10. Распознавание, диагностика и лечение острой ВИЧ-инфекции
(обновлено 10 января 2011 года)

- **Когда следует заподозрить острую ВИЧ-инфекцию:** при наличии клинических проявлений острой ВИЧ-инфекции после недавнего (через 2–6 недель) эпизода рискованного поведения, при котором могло произойти заражение ВИЧ*
 - ♦ Жалобы/симптомы/лабораторные показатели в том числе могут включать: лихорадку, лимфаденопатию, кожную сыпь, боли в мышцах и суставах, головную боль, диарею, язвочки на слизистой ротовой полости, лейкопению, тромбоцитопению, повышение активности трансаминаз.
 - ♦ Рискованное поведение включает половой контакт с человеком, инфицированным ВИЧ или принадлежащим к группе высокого риска по ВИЧ, совместное использование принадлежностей для приготовления и инъекционного введения наркотиков, а также попадание потенциально инфицированной крови на слизистые оболочки или на поврежденную кожу.*
- **Дифференциальный диагноз:** инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и другими вирусами (например, цитомегаловирусом [ЦМВ]), грипп, вирусный гепатит, стрептококковая инфекция, сифилис.
- **Обследование /диагностика острой /первичной ВИЧ-инфекции**
 - ♦ Иммуноферментный анализ на антитела к ВИЧ (лучше экспресс-тест)
 - Положительный (реактивный) результат ИФА следует подтверждать с помощью вестерн-блота.
 - При отрицательном результате ИФА и реактивном результате ИФА с отрицательным или сомнительным результатом вестерн-блота необходимо выполнить вирусологический тест.†
 - ♦ Положительный результат вирусологического теста† в этой ситуации свидетельствует об острой ВИЧ-инфекции.
 - ♦ Когда острая ВИЧ-инфекция диагностируется с помощью положительного результата вирусологического теста (например, выявления в крови РНК ВИЧ или антигена р24), которому предшествовал отрицательный результат анализа на антитела к ВИЧ, в течение следующих трех месяцев необходимо еще раз выполнить анализ на антитела к ВИЧ для подтверждения сероконверсии.
- **Рекомендации и дополнительные соображения, касающиеся антиретровирусной терапии:**
 - ♦ Всем беременным с острой или недавно возникшей ВИЧ-инфекцией следует безотлагательно назначать комбинированную антиретровирусную терапию для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) (AI).
 - ♦ Решения о начале лечения острой и ранней ВИЧ-инфекции у небеременных ВИЧ-инфицированных принимаются индивидуально (CIII).
 - ♦ АРТ, назначаемая для лечения острой и ранней ВИЧ-инфекции, потенциально может принести определенную пользу, специфичную только для этих стадий ВИЧ-инфекции, хотя соответствующих доказательств не получено.
 - ♦ Риски начала АРТ на стадиях острой и ранней ВИЧ-инфекции те же, что и для начала АРТ у пациентов с хронической бессимптомной ВИЧ-инфекцией и высокими количественными показателями лимфоцитов CD4.
 - ♦ Если принято решение начать лечение острой ВИЧ-инфекции, целью лечения должно быть снижение концентрации РНК ВИЧ в плазме крови до неопределяемого уровня.
 - ♦ Необходимо рассматривать возможность включения таких пациентов в клинические исследования.

* В некоторых случаях обстоятельства, приведшие к заражению ВИЧ, могут быть не установлены или могут не расцениваться врачом или пациентом или обоими как сопровождающиеся «высоким риском» заражения ВИЧ. Поэтому при обнаружении клинических проявлений, характерных для острого ретровирусного синдрома, необходимо заподозрить острую ВИЧ-инфекцию даже при отсутствии недавних эпизодов рискованного поведения.

† Определение антигена р24 или РНК ВИЧ. Анализ на антиген р24 менее чувствителен, но более специфичен, чем анализы на РНК ВИЧ; в целом, предпочтительнее проводить анализы на РНК ВИЧ. Методы определения РНК ВИЧ в плазме крови включают метод количественного определения РНК ВИЧ с помощью разветвленной ДНК (рДНК) полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и качественный метод определения РНК ВИЧ — метод транскрипционно-опосредованной амплификации (АРТМА, GenProbe).

концентрации РНК ВИЧ в плазме крови до неопределяемого уровня (**AIII**). Для составления четких рекомендаций по применению определенных комбинаций антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, данных пока недостаточно. Поэтому предлагается использовать комбинации препаратов, рекомендуемые для лечения хронической ВИЧ-инфекции (см. «С чего начинать АРТ»). Однако, учитывая то, что у ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов клинически значимая резистентность вируса к ингибиторам протеазы (ИП) встречается намного реже, чем резистентность к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), следует назначать схему терапии с ИП, усиленным ритонавиром, если антиретровирусную терапию начинают до получения результатов исследования вируса на резистентность (**AIII**). Если же получены результаты теста на резистентность или известный профиль резистентности вируса у человека, ставшего источником заражения, на эту информацию следует обязательно опираться при выборе схемы антиретровирусной терапии.

Наблюдение за пациентами

Наблюдение за динамикой РНК ВИЧ в плазме крови, количеством лимфоцитов CD4 и побочными эффектами препаратов проводят так, как это описано в разделе «**Лабораторные обследования в рамках первичного осмотра и при наблюдении за состоянием пациента на фоне приема антиретровирусной терапии**» (в частности, концентрацию РНК ВИЧ измеряют перед началом лечения, через 2–8 недель после начала лечения, затем каждые 4–8 недель до полного подавления вирусной нагрузки, и в дальнейшем каждые 3–4 месяца) (**AII**).

Продолжительность лечения острой или недавно возникшей ВИЧ-инфекции

Оптимальная длительность антиретровирусной терапии у пациентов с острой или недавно возникшей ВИЧ-инфекцией не установлена, однако ожидается, что ведущиеся сейчас клинические исследования смогут пролить свет на этот вопрос. Обо всех проблемах и трудностях, связанных с определением продолжительности лечения и выбором оптимальной схемы терапии для лечения острой или недавно возникшей ВИЧ-инфекции (а также о возможной необходимости пожизненного лечения), пациентов необходимо предупредить заранее. Пациенты должны знать, что данных, свидетельствующих о пользе прекращения лечения острой или недавно возникшей ВИЧ-инфекции, недостаточно, в то время как в исследованиях с участием пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией получены веские доказательства того, что прекращение АРТ может нанести вред здоровью [21].

Литература

1. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS*. 1991; 5(1): 1–14.
2. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis*. 1993; 168(6): 1490–1501.
3. Kinloch-de Loes S, de Saussure P, Saurat JH, et al. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis*. 1993; 17(1): 59–65.
4. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996; 125(4): 257–264.
5. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med*. 2001; 134(1): 25–29.
6. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS*. 2002; 16(8): 1119–1129.
7. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55(RR-14): 1–17.
8. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med*. 2005; 352(18): 1873–1883.
9. Wheeler WH, Ziebell RA, Zabina H, et al. Prevalence of transmitted drug resistance associated mutations and HIV-1 subtypes in new HIV-1 diagnoses, U.S.-2006. *AIDS*. 2010; 24(8): 1203–1212.
10. Kim D, Wheeler W, Ziebell R, et al. Prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance among newly-diagnosed HIV-1-infected persons, US, 2007. Paper presented at: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 16–19, 2010; San Francisco, CA. Abstract 580.

11. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J Infect Dis.* 2005; 192(6): 958–966.
12. Hoen B, Dumon B, Harzic M, et al. Highly active antiretroviral treatment initiated early in the course of symptomatic primary HIV-1 infection: results of the ANRS 053 trial. *J Infect Dis.* 1999; 180(4): 1342–1346.
13. Lafeuillade A, Poggi C, Tamalet C, et al. Effects of a combination of zidovudine, didanosine, and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis.* 1997; 175(5): 1051–1055.
14. Lillo FB, Ciuffreda D, Veglia F, et al. Viral load and burden modification following early antiretroviral therapy of primary HIV-1 infection. *AIDS.* 1999; 13(7): 791–796.
15. Malhotra U, Berrey MM, Huang Y, et al. Effect of combination antiretroviral therapy on T-cell immunity in acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis.* 2000; 181(1): 121–131.
16. Smith DE, Walker BD, Cooper DA, et al. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS.* 2004; 18(5): 709–718.
17. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004; 200(6): 761–770.
18. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol.* 2003; 77(21): 11708–11717.
19. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 24, 2010: 1–117. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
20. Pantaleo G, Cohen OJ, Schacker T, et al. Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection: implications for antiviral therapy. *Nat Med.* 1998; 4(3): 341–345.
21. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006; 355(22): 2283–2296.

ВИЧ-инфицированные подростки и молодежь

(обновлено 10 января 2011 года)

Дети старшего возраста и подростки сейчас составляют наибольшую процентную долю ВИЧ-инфицированных детей, которые лечатся в детских клиниках для ВИЧ-инфицированных в США. По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), лица в возрасте от 13 до 24 лет составили 15% из 35 314 впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в 33 штатах, участвовавших в конфиденциальной поименной регистрации новых случаев ВИЧ-инфекции в 2006 году [1]. Результаты недавних эпидемиологических исследований распространенности ВИЧ-инфекции в разных возрастных группах показали, что непропорционально высокая распространенность ВИЧ-инфекции среди этнических меньшинств выше в возрастной группе от 13 до 19 лет, чем у молодежи в возрасте 20–24 лет [2]. Кроме того, по данным, полученным из 33 штатов, за период с 2001 по 2006 год отмечалось снижение количества выявленных новых случаев ВИЧ-инфекции и СПИДа, обусловленных разными путями заражения, за исключением мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ). Примечательно, что среди всех афроамериканцев, относящихся к МСМ, наиболее выраженное увеличение количества новых случаев ВИЧ-инфекции и СПИДа наблюдалось среди молодых мужчин в возрасте от 13 до 24 лет [3]. ВИЧ-инфицированные подростки представляют собой гетерогенную группу по социодемографическим показателям, способу инфицирования ВИЧ, анамнезу половой жизни и употребления наркотиков, клиническому и иммунному статусу, психосоциальному развитию, и готовности получать медикаментозную терапию. Многие из перечисленных факторов могут влиять на принятие решений, касающихся срока начала антиретровирусной терапии (АРТ) и выбор антиретровирусных препаратов для схемы АРТ.

Большинство подростков заражается ВИЧ при рискованном поведении. Многие из них инфицированы недавно и не знают о своем ВИЧ-статусе. Поэтому у многих из них ВИЧ-инфекция выявляется на ранней стадии, что делает их идеальными кандидатами для ранних вмешательств, в том числе консультаций по вопросам профилактики дальнейшей передачи ВИЧ, направления в службы помощи ВИЧ-инфицированным и постановки на учет. В недавнем исследовании, в котором проводилось генотипирование вируса, полученного из образцов крови ВИЧ-инфицированных подростков и молодых людей, обращающихся за медицинской помощью, первичные мутации резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам были обнаружены примерно в 18% пригодных для анализа проб крови, полученных от недавно инфицированных молодых людей; факт недавнего инфицирования (т.е. инфицирования, произошедшего в течение предшествующих 180 дней) устанавливался с помощью серологического анализа на антитела к ВИЧ со сниженной чувствительностью [4]. Эти данные свидетельствуют о том, что среди половых партнеров молодых людей существенную долю составляют люди более старшего возраста, с опытом приема антиретровирусной терапии; поэтому настоятельно рекомендуется определять резистентность вируса при первичном обследовании всем недавно инфицированным молодым людям, ранее не получавшим антиретровирусные препараты.

Небольшое, но постоянно увеличивающееся число ВИЧ-инфицированных подростков — выросшие дети, заразившиеся ВИЧ перинатальным путем или при переливании крови и ее продуктов в младенческом возрасте. У таких подростков, как правило, обширный анамнез антиретровирусной терапии, и клиническое течение ВИЧ-инфекции у них может существенно отличаться от клинического течения ВИЧ-инфекции у подростков, которые заразились ВИЧ позже [5]. Если у этих подростков с обширным опытом приема антиретровирусной терапии обнаруживаются резистентные штаммы вируса, подбор оптимальных схем терапии выполняется в соответствии с рекомендациями для взрослых с обширным анамнезом АРТ (см. раздел «**Вирусологическая и иммунологическая неудачи терапии**».)

Подростковый возраст — очень сложный период развития, которому присущи противоречия. Потребности подростка в самостоятельности и независимости вместе с развитием способности принимать решения входят в противоречие с конкретно-образным мышлением, рискованным поведением, озабоченностью своим внешним видом и необходимостью «быть своим» в компании сверстников. Поэтому бывает очень трудно убедить подростка в необходимости заниматься собственным здоровьем и мотивировать его на получение медицинской помощи в течение длительного времени, особенно при наличии хронических заболеваний. Эти трудности не зависят от способа заражения ВИЧ или стадии заболевания. Поэтому независимо от продолжительности ВИЧ-инфекции и пути заражения ВИЧ следует делать все возможное для того, чтобы подросток получал необходимую медицинскую помощь, поскольку это необходимо для улучшения и поддержания его здоровья в течение длительного времени.

Особенности антиретровирусной терапии у подростков

Рекомендации по антиретровирусной терапии для взрослых, как правило, подходят и для подростков, достигших половой зрелости, поскольку клиническое течение ВИЧ-инфекции у молодых людей, заразившихся половым путем или при употреблении инъекционных наркотиков в подростковом возрасте, больше похоже на течение болезни у взрослых, чем у детей. Рекомендации по антиретровирусной терапии для взрослых также могут быть полезны при лечении половозрелых подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией, поскольку при лечении таких пациентов часто возникают проблемы, обусловленные длительным применением АРТ, которые также характерны для взрослых с обширным опытом приема АРТ, в том числе множественная резистентность вируса, сложность режимов антиретровирусной терапии и побочные эффекты антиретровирусных препаратов.

Дозы антиретровирусных препаратов и препаратов для лечения оппортунистических инфекций необходимо подбирать не только с учетом возраста, но и с учетом стадии полового созревания по Таннеру [6–7]. В раннем пубертатном периоде (1-я и 2-я стадии полового развития по Таннеру) необходимо руководствоваться педиатрическими рекомендациями по расчету доз препаратов, в то время как в позднем пубертатном периоде (5-я стадия полового развития по Таннеру) следует пользоваться рекомендациями для взрослых. Тем не менее, стадия полового созревания по Таннеру и возраст не всегда коррелируют с фармакокинетикой лекарственных препаратов. Поскольку у детей, перинатально инфицированных ВИЧ, возможна задержка полового созревания [8], следование педиатрическим рекомендациям может привести к тому, что подростки с задержкой полового созревания будут получать антиретровирусные препараты в дозах, превышающих дозы для взрослых. Поскольку данные об оптимальных дозах антиретровирусных препаратов для этой группы детей отсутствуют, решение о переходе с детских на стандартные взрослые дозы принимают с учетом токсических эффектов препаратов, суточного количества таблеток или объема жидких лекарственных форм, степени соблюдения режима терапии, а также вирусологических и иммунологических показателей. За подростками во время периода пубертатного ускорения роста (3-я стадия полового развития по Таннеру у девочек и 4-я стадия — у мальчиков), получающими детские или взрослые дозы препаратов, а также за подростками, которым заменили детские дозы на стандартные взрослые, необходимо тщательно наблюдать, отслеживая эффективность и побочные эффекты антиретровирусных препаратов. В некоторых случаях проводят мониторинг сывороточных концентраций препаратов, чтобы получить опорную информацию для принятия решений о дозах препаратов. Для составления более четких рекомендаций по дозированию антиретровирусных препаратов у пациентов этой возрастной группы необходимы дальнейшие исследования фармакокинетики препаратов у подростков и молодых людей. Для получения более подробной информации см. «Руководство по применению антиретровирусных препаратов при ВИЧ-инфекции у детей» (*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*), электронная версия которого размещена по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf> [9].

Факторы, препятствующие соблюдению режима антиретровирусной терапии

У ВИЧ-инфицированных подростков вследствие психосоциальных особенностей и особенностей когнитивного развития можно выделить ряд особых факторов, препятствующих соблюдению режима терапии. Оказание помощи ВИЧ-инфицированным подросткам, которые во многих случаях раньше не обращались за медицинской помощью, и у которых зачастую нет медицинской страховки, должно быть комплексным и включать не только лечебно-профилактические мероприятия, но также психологическую и социальную поддержку. Многие ВИЧ-инфицированные подростки испытывают трудности с соблюдением режима лечения по следующим причинам:

- отрицание своего заболевания или страх перед заболеванием;
- заблуждения, ошибочные представления;
- недоверие к медицинским учреждениям;
- боязнь принимать лекарства и неверие в их эффективность;
- низкая самооценка;
- беспорядочный образ жизни;
- расстройства настроения и другие психические расстройства;
- отсутствие поддержки со стороны семьи и окружающих;

- отсутствие возможности регулярного обращения за медицинской помощью или частое отсутствие медицинской страховки;
- риск раскрытия ВИЧ-статуса подростка родителям, если он получает помощь по медицинской страховке родителей.

Схема антиретровирусной терапии для подростка должны подбираться не только из соображений наибольшей эффективности, но также с учетом реальной оценки существующих и потенциальных источников поддержки, способствующих соблюдению режима терапии. Подростки с удовольствием пользуются разными стильными приспособлениями, напоминающими о необходимости принимать препараты (таймерами, устройствами для подачи звуковых сигналов, таблетницами), которые не привлекают внимания окружающих [10]. Очень важно подобрать схему терапии с максимально удобным режимом приема препаратов, чтобы ребенок старшего возраста или подросток не становился изгоем среди сверстников. Поскольку для подростков характерно конкретное мышление, им трудно смириться с необходимостью принимать препараты в отсутствие проявлений болезни, особенно если они вызывают побочные эффекты. В этом возрасте особенно трудно добиться соблюдения сложного режима терапии, поскольку подростки не хотят отличаться от своих сверстников [11–13]. Некоторым ВИЧ-инфицированным подросткам, в частности, страдающим психическими заболеваниями, может принести пользу прием препаратов в присутствии наблюдателя (медицинского работника) (DOT-терапия) [14–18].

Сложные проблемы, касающиеся соблюдения режима антиретровирусной терапии

Поскольку в подростковом возрасте происходят быстрые изменения физического состояния, когнитивных процессов и образа жизни, делать прогноз в отношении длительного соблюдения режима терапии подростком крайне сложно. Способность подростка соблюдать режим терапии необходимо учитывать при принятии решения о начале терапии наряду с рассмотрением прочих доводов за и против начала лечения. Недостаточное соблюдение режима приема препаратов может привести к ограничению возможностей лечения в будущем по причине формирования резистентных штаммов вируса. Врачам, оказывающим помощь ВИЧ-инфицированным подросткам, часто приходится решать сложную задачу, когда у молодого человека есть показания к началу антиретровирусной терапии, но при этом возникают серьезные сомнения в том, что он сможет в достаточной степени придерживаться режима лечения. В этом случае можно применить иные подходы к назначению терапии: (1) отложить начало терапии на короткое время, дождавшись более благоприятного периода, в котором соблюдение режима терапии будет более вероятным, или провести за это время интенсивную работу по устранению факторов, препятствующих соблюдению режима терапии; (2) проверить возможности соблюдения режима терапии с помощью плацебо (витаминных таблеток); (3) не назначать режимы терапии с низким генетическим барьером к развитию резистентности. Эти решения должны приниматься строго индивидуально, с учетом клинического статуса пациента. Для получения более подробной информации об особенностях назначения лечения ВИЧ-инфицированным подросткам и о проблемах, касающихся соблюдения режима лечения, см. «Руководство по применению антиретровирусных препаратов при ВИЧ-инфекции у детей» (*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*), электронная версия которого размещена по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf> [9].

Особенности оказания помощи ВИЧ-инфицированным подросткам

Всех подростков необходимо обследовать на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), особенно на инфекцию вирусом папилломы человека (ВПЧ). Для получения более подробной информации о ВПЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных подростков обратитесь к последней версии руководства CDC по лечению ИППП [19], а также к руководству по лечению оппортунистических инфекций у детей [20]. Всем молодым людям необходимо провести консультирование по вопросам планирования семьи, включающее беседу о риске перинатальной передачи ВИЧ и способах снижения этого риска. Особенно важно организовать ВИЧ-инфицированной девушке-подростку гинекологическую помощь. При выборе схемы антиретровирусной терапии следует учитывать прием контрацептивов, поскольку некоторые антиретровирусные препараты вступают в лекарственные взаимодействия с гормональными контрацептивами, а также возможность наступления беременности. В частности, женщинам детородного возраста следует с особой осторожностью назначать эфавиренз (EFV). Этот препарат назначают только после подробнейшей

консультации, во время которой пациентке рассказывают о его возможном неблагоприятном воздействии на плод и о необходимости регулярных проверок (включающих проведение тестов на беременность), и только при готовности девушки пользоваться эффективными средствами контрацепции. Для получения более подробной информации см. раздел «ВИЧ-инфицированные женщины» и руководство по профилактике перинатальной передачи ВИЧ, электронная версия которого размещена по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> [21].

Переход из педиатрической системы оказания помощи в систему оказания помощи взрослым

Поскольку ВИЧ-инфекция неизлечима, и ее лечение проводится в разные периоды роста и развития, возникает необходимость в смене лечащих врачей и систем оказания помощи, в частности, перехода от педиатра к подростковому врачу, а также перехода из системы педиатрической помощи в систему оказания помощи взрослым. Врачам необходимо действовать с достаточной гибкостью, чтобы такие переходы проходили наиболее безболезненно для пациентов. Для того чтобы переход был успешным, необходимо знать об основных различиях между распространенными моделями оказания помощи взрослым и подросткам. В большинстве клиник для ВИЧ-инфицированных подростков оказание помощи в большей степени «ориентировано на подростка» и включает разные направления помощи, при этом оказание первичной помощи интегрировано в систему помощи при ВИЧ-инфекции. Все необходимые подростку услуги, в частности, касающиеся охраны сексуального и репродуктивного здоровья, лечения зависимости от психоактивных веществ, охраны психического здоровья, санитарного просвещения об антиретровирусной терапии и консультирования на тему соблюдения режима терапии, сосредоточены в одном месте. Напротив, в некоторых клиниках для ВИЧ-инфицированных взрослых многие услуги не оказываются, и пациентам выдаются направления в другие клиники, например, для получения гинекологической помощи. Переход молодого человека в систему оказания помощи делает актуальными такие вопросы, как наличие медицинской страховки, независимость, самостоятельность, способность принимать решения, конфиденциальность и согласие. Кроме того, клиники для ВИЧ-инфицированных взрослых, как правило, больше, и необходимость в них ходить пугает молодых пациентов, которые в меньшей степени мотивированы на получение помощи. Кроме того, перевод подростков в другую систему помощи осложняется тем, что ВИЧ-инфицированные подростки эпидемиологически делятся на две совершенно разные группы: (1) перинатально инфицированные — у которых более вероятно симптоматическое хроническое течение заболевания, осложнения, меньшая функциональная автономия, большая потребность в АРТ и более высокий риск смерти; и (2) недавно инфицированные в результате рискованного поведения. Поэтому у данных подгрупп свои уникальные биомедицинские и психосоциальные особенности и потребности.

Для того чтобы переход из одной системы оказания помощи в другую был успешным, необходимо заранее провести подготовительную работу, в частности: (1) наладить контакты между врачами подростковой и взрослой клиник; (2) работать с пациентом и членами его семьи, преодолевая их нежелание переходить в другую систему помощи, связанное с недостатком информации, опасениями в отношении стигматизации и раскрытия диагноза, а также различиями в порядке оказания помощи; (3) подготовить молодого человека к получению помощи в системе оказания помощи взрослым, рассказав ему о порядке обращения к врачу общей практики и о том, как записываться на прием, о важности своевременного распознавания симптомов и сообщения о них врачу, а также о важности самостоятельного решения вопросов, касающихся медикаментозного лечения, страховки и отстаивания своих прав; (4) определить оптимальную модель перехода для конкретного пациента (например, одновременная или последовательная смена лечащего врача и врача-психиатра); (5) обеспечить текущий контроль для оценки успешности выбранной модели; (6) участвовать в регулярных многопрофильных разборах клинических случаев медработниками подростковых и взрослых клиник; (7) внедрять в работу новые подходы, улучшающие результаты перехода из одной системы оказания помощи в другую, в том числе организовывать группы поддержки, консультации психиатра и психолога; (8) включение в объем оказания помощи консультаций по планированию семьи. Внимание к этим ключевым вопросам будет способствовать тому, что пациенты будут регулярно приходить на приемы и не будут «выпадать из поля зрения».

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV and AIDS in the United States: A picture of today's epidemic. 2008; http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/united_states.htm
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV/AIDS surveillance in adolescents and young adults (through 2007). 2009; <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/adolescents/index.htm> .
3. MMWR. Trends in HIV/AIDS diagnoses among men who have sex with men — 33 states, 2001–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57(25): 681–686.
4. Viani RM, Peralta L, Aldrovandi G, et al. Prevalence of primary HIV-1 drug resistance among recently infected adolescents: a multicenter adolescent medicine trials network for HIV/AIDS interventions study. *J Infect Dis.* 2006; 194(11): 1505–1509.
5. Grubman S, Gross E, Lerner-Weiss N, et al. Older children and adolescents living with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics.* 1995; 95(5): 657–663.
6. Rogers A (ed). Pharmacokinetics and pharmacodynamics in adolescents. *J Adolesc Health.* 1994; 15: 605–678.
7. El-Sadar W, Oleske JM, Agins BD, et al. Evaluation and management of early HIV infection. Clinical Practice Guideline No. 7 (AHCPR Publication No. 94–0572). Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1994.
8. Buchacz K, Rogol AD, Lindsey JC, et al. Delayed onset of pubertal development in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 33(1): 56–65.
9. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. August 16, 2010: 1–219. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines.pdf> .
10. Lyon ME, Trexler C, Akpan-Townsend C, et al. A family group approach to increasing adherence to therapy in HIV-infected youths: results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDS.* 2003; 17(6): 299–308.
11. Brooks-Gunn J, Graber JA. Puberty as a biological and social event: implications for research on pharmacology. *J Adolesc Health.* 1994; 15(8): 663–671.
12. Kyngas H, Hentinen M, Barlow JH. Adolescents' perceptions of physicians, nurses, parents and friends: help or hindrance in compliance with diabetes self-care? *J Adv Nurs.* 1998; 27(4): 760–769.
13. La Greca AM. Peer influences in pediatric chronic illness: an update. *J Pediatr Psychol.* 1992; 17(6): 775–784.
14. Murphy DA, Wilson CM, Durako SJ, et al. Antiretroviral medication adherence among the REACH HIV-infected adolescent cohort in the USA. *AIDS Care.* 2001; 13(1): 27–40.
15. Stenzel MS, McKenzie M, Mitty JA, et al. Enhancing adherence to HAART: a pilot program of modified directly observed therapy. *AIDS Read.* 2001; 11(6): 317–319, 324–318.
16. Purdy JB, Freeman AF, Martin SC, et al. Virologic response using directly observed therapy in adolescents with HIV: an adherence tool. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2008; 19(2): 158–165.
17. Garvie PA, Lawford J, Flynn PM, et al. Development of a directly observed therapy adherence intervention for adolescents with human immunodeficiency virus-1: application of focus group methodology to inform design, feasibility, and acceptability. *J Adolesc Health.* 2009; 44(2): 124–132.
18. Gaur A BM, Britto P, et al. Directly observed therapy for non-adherent HIV-infected adolescents - lessons learned, challenges ahead. Paper presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Paper presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Boston, MA.
19. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006; 55(RR-11): 1–94.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-11): 1–166.
21. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 24, 2010: 1–117. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> .

ВИЧ-инфицированные потребители инъекционных наркотиков (ПИН)

(обновлено 10 января 2011 года)

Трудности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков

Потребление инъекционных наркотиков занимает в США второе место среди путей передачи ВИЧ. Кроме того, потребление неинъекционных наркотиков способствует передаче ВИЧ половым путем. К инъекционным и неинъекционным наркотикам относятся в том числе героин, кокаин, марихуана и «клубные» наркотики (метамфетамин, кетамин, гамма-гидроксibuтират (ГГБ) и амилнитрит). Наиболее распространенные наркотики, потребление которых наиболее часто сопровождается передачей ВИЧ — героин и стимуляторы (например, кокаин и амфетамины); за последние несколько лет существенно возросло потребление клубных наркотиков как среди ВИЧ-инфицированных, так и среди тех, кто относится к группе риска. Наиболее отчетливо прослеживается связь между употреблением метамфетамина и амилнитрита (попперсов) и рискованным половым поведением среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), связь рискованного поведения с другими клубными наркотиками прослеживается не столь явно [1].

Употребление любых наркотиков связано с депрессией и повышенной тревожностью, возникающих либо при синдроме отмены, либо как осложнения регулярного употребления. Это особенно важно учитывать при лечении ВИЧ-инфекции, поскольку депрессия — один из самых сильных прогностических факторов недостаточного соблюдения режима лечения и неблагоприятных результатов лечения [2]. Успешное лечение ВИЧ-инфекции у данной категории пациентов возможно, но сопряжено с особыми трудностями, которые обусловлены: (1) множественными сопутствующими соматическими и психическими заболеваниями; (2) недостаточной доступностью медицинской помощи; (3) несоблюдением режима лечения; (4) токсичностью и прочими побочными эффектами лекарственных препаратов; (5) потребностью в наркологической помощи; (6) лекарственными взаимодействиями, осложняющими антиретровирусную терапию [3].

Сопутствующие заболевания у потребителей инъекционных и неинъекционных наркотиков повышают заболеваемость и смертность, как независимо от ВИЧ-инфекции, так и вследствие усугубления течения этих заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции. Многие из сопутствующих заболеваний были приобретены в результате заражения возбудителями инфекционных заболеваний через нестерильные шприцы и иглы. К таким заболеваниям относятся гепатиты В и С, туберкулез, инфекции кожи и мягких тканей, рецидивирующая бактериальная пневмония и инфекционный эндокардит. Также нередко встречаются расстройства сознания, неврологические заболевания и болезни почек. Кроме того, эти сопутствующие заболевания повышают риск передозировки наркотиков у ВИЧ-инфицированных ПИН, отчасти по причине дыхательных расстройств, нарушений работы печени и неврологических нарушений [4]. Успех антиретровирусной терапии зачастую зависит от правильной диагностики и лечения сопутствующих заболеваний и профилактики случаев передозировки наркотиков.

Потребителям инъекционных наркотиков в меньшей степени доступна медицинская помощь по поводу ВИЧ-инфекции и они реже получают антиретровирусную терапию, чем остальные категории ВИЧ-инфицированных [5–6]. Факторы, снижающие частоту получения АРТ, включают активное употребление наркотиков, юный возраст, женский пол, низкое качество медицинской помощи, недавнее пребывание в местах лишения свободы, отсутствие доступа к программам наркологического лечения и отсутствие у врача опыта ведения таких больных [5–6]. Беспорядочный образ жизни, свойственный многим ПИН, зависимость от разных психоактивных веществ (полинаркомания) и распространенные среди ПИН заблуждения о вреде, влиянии и пользе АРТ снижают степень соблюдения режима терапии [7]. Хронический рецидивирующий характер течения зависимости от психоактивных веществ как заболевания со своими биологическими механизмами и высокая частота сопутствующих психических расстройств, предшествовавших и/или усугубившихся на фоне употребления наркотиков, затрудняют построение конструктивных взаимоотношений между ПИН и медицинскими работниками [8–9]. Первый шаг к оказанию помощи таким пациентам заключается в том, чтобы распознать употребление психоактивных веществ.

Часто из этого не делается никакой тайны, однако некоторые пациенты тщательно скрывают эту сторону жизни от врача. Опрос пациента об употреблении психоактивных веществ входит в стандартную процедуру сбора анамнеза и должен проводиться спокойно, открыто, без тени осуждения.

Эффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков

Хотя среди участников клинических исследований антиретровирусной терапии ПИН было очень мало, полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность антиретровирусной терапии у ПИН в периоде, когда они не употребляют наркотики, такая же, как и у остальных категорий ВИЧ-инфицированных [10]. Более того, неудача терапии у ПИН, как правило, обусловлена тем, что активное употребление наркотиков нарушает жизненный уклад и, соответственно, приводит к несоблюдению режима АРТ, а не тем, что в организм вводится наркотическое вещество [11]. Врачам следует оценить возможное влияние активного употребления наркотиков на соблюдение режима лечения до начала АРТ и отслеживать состояние пациентов после начала АРТ. Хотя многие пациенты способны довольно длительное время воздерживаться от употребления наркотиков и аккуратно соблюдать все предписания, все же залогом успешного лечения ВИЧ-инфекции служит лечение от наркотической зависимости.

Тесное сотрудничество с программами лечения наркомании, психосоциальная поддержка и удовлетворение особых потребностей этой категории пациентов силами многопрофильной бригады специалистов очень важны для успешного лечения ВИЧ-инфекции. Представляется целесообразным создание сети общественных пунктов помощи ВИЧ-инфицированным ПИН с удобными часами приема и непредвзятым отношением сотрудников, которые обладали бы необходимыми знаниями для оказания помощи ПИН с учетом широкого спектра потребностей этой категории пациентов, а также разрабатывали и претворяли в жизнь эффективные меры по улучшению степени соблюдения режима терапии [9]. Кроме того, крайне желательно, чтобы в таких пунктах помощи применялась модифицированная стратегия приема препаратов в присутствии наблюдателя, которая, по-видимому, способна принести большую пользу этой категории пациентов [12].

Антиретровирусные препараты и опиоидная заместительная терапия

У ПИН чаще развиваются токсические побочные эффекты антиретровирусных препаратов. По-видимому, это обусловлено болезнями печени, почек, желудочно-кишечного тракта, а также неврологическими, психическими и гематологическими нарушениями, которые часто встречаются у ПИН, хотя систематических исследований по этому вопросу не проводилось. При выборе схемы АРТ для ПИН необходимо обязательно учитывать сопутствующие заболевания. Для лечения опиоидной зависимости у ВИЧ-инфицированных пациентов широко применяется опиоидная заместительная терапия метадонном, бупренорфином/наллоксоном и налтрексоном длительного действия.

Метадон и АРТ

Метадон – агонист опиоидных рецепторов длительного действия для приема внутрь – наиболее часто применяется для лечения опиоидной зависимости. Заместительная терапия метадонном снижает частоту употребления героина и совместного использования игл и шприцев для введения наркотика и улучшает качество жизни. Поскольку метадон, связываясь с опиатными рецепторами, замедляет опорожнение желудка, а также метаболизируется изоферментами 2B6, 3A4 и 2D6 системы цитохрома P450 P (CYP450), он вступает в лекарственные взаимодействия со многими антиретровирусными препаратами [13]. Эти лекарственные взаимодействия могут неблагоприятно отразиться как на заместительной терапии метадонном (развитие синдрома отмены или передозировки, усиление токсичности метадона), так и на эффективности антиретровирусной терапии. Эфавиренз (EFV), невирапин (NVP) и лопинавир/ритонавир (LPV/r) значительно снижают концентрацию метадона. Очень важно предупреждать пациентов и врачей-наркологов о возможности таких лекарственных взаимодействий. Клинический эффект (синдром отмены) обычно развивается через 7 дней одновременного приема препаратов. В этом случае необходимо постепенно увеличивать дозу метадона (на 5–10 мг в сутки) до улучшения самочувствия.

Бупренорфин и АРТ

Бупренорфин, частичный агонист μ -опиатных рецепторов, принимается под язык и часто сочетается с налоксоном. Он все шире применяется для лечения опиоидной зависимости. Риск угнетения дыхательного центра и передозировки при лечении бупренорфином ниже, чем при лечении метадонем, поэтому его разрешено назначать врачам общей практики для лечения опиоидной зависимости. Это имеет огромное значение для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с опиоидной зависимостью, которые нуждаются в АРТ, поскольку им открывается возможность получать антиретровирусную терапию и лечение опиоидной зависимости у одного врача или в рамках одной программы. В отношении лекарственных взаимодействий бупренорфина и антиретровирусных препаратов данных пока мало [13–14]. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что у бупренорфина меньше клинически значимых лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами, чем у метадона.

Налтрексон и АРТ

Новая лекарственная форма налтрексона пролонгированного действия для внутримышечного введения один раз в месяц была недавно одобрена для профилактики рецидивов у пациентов, проходящих программу детоксикации. Налтрексон также применяется для лечения алкогольной зависимости. Налтрексон не метаболизируется изоферментами системы цитохрома P450, поэтому теоретически он не должен вступать в лекарственные взаимодействия с ингибиторами протеазы (ИП) и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ) [15].

В таблице 11 приведены полученные на сегодняшний день данные о фармакокинетических взаимодействиях, которые следует принимать во внимание при ведении пациентов, получающих АРТ одновременно с метадонем или бупренорфином. Врачам, проводящим лечение ВИЧ-инфекции, и врачам-наркологам следует находиться в тесном контакте, поскольку одновременное применение антиретровирусных препаратов и препаратов, применяющихся для наркологического лечения, может сопровождаться аддитивной токсичностью и лекарственными взаимодействиями, способными привести к синдрому отмены или передозировке опиатов.

Метилendioксиметамфетамин (МДМА), ГГБ, кетамин и метамфетамин способны вступать в лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами, поскольку все они метаболизируются, по меньшей мере частично, изоферментами системы цитохрома P450. Сообщалось о случаях передозировки, обусловленной лекарственными взаимодействиями между «клубными» наркотиками (МДМА или ГГБ) и схемой антиретровирусной терапии на основе ИП [16].

Резюме

Как правило, благодаря постоянной поддержке удастся добиться приемлемого соблюдения режима лечения у большинства активных наркопотребителей [17–18]. Врачам следует задействовать все доступные ресурсы, чтобы стабилизировать состояние активного наркопотребителя во время подготовки к АРТ. Это должно включать выявление сопутствующих инфекционных, соматических и психических заболеваний, наркологическое лечение, участие в программах обмена игл и шприцев, снижение рискованного сексуального поведения, применение стратегий снижения вреда. Употребление психоактивных веществ в прошлом не является достаточным основанием для отказа в проведении АРТ, поскольку показатели частоты соблюдения режима лечения у лиц, употреблявших наркотики в прошлом, и у лиц, никогда не употреблявших наркотики, существенно не отличаются.

При выборе эффективной схемы АРТ для лечения таких пациентов необходимо помнить о лекарственных взаимодействиях между наркотическими и антиретровирусными препаратами, в том числе о повышении риска токсических и других побочных эффектов. Кроме того, очень важно правильно организовать диспансерное наблюдение за такими пациентами. Успешному лечению наркопотребителей способствуют центры поддержки и помощи ВИЧ-инфицированным ПИН и наркологическое лечение. Лучше назначать схемы АРТ с простыми и удобными режимами приема, чтобы повысить вероятность соблюдения назначений. Предпочтение следует отдавать антиретровирусным препаратам с наименьшей токсичностью в отношении печени и ЦНС, с простыми режимами приема и минимальными лекарственными взаимодействиями с метадонем.

Таблица 11. Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и препаратами, применяющимися для лечения опиоидной зависимости (обновлено 10 января 2011 года)
Стр. 1 из 2

Сопутствующий препарат	Антиретровирусный препарат /фармакологическая группа	Фармакокинетические взаимодействия. Рекомендации/пояснения, важные для клинической практики
Бупренорфин	EFV	AUC бупренорфина ↓ на 50%; AUC норбупренорфина* ↓ на 71%. О развитии синдрома отмены не сообщалось. Корректировать дозу не рекомендуется; тем не менее, необходимо отслеживать проявления синдрома отмены.
	ATV	AUC бупренорфина ↑ на 93%; AUC норбупренорфина ↑ на 76%; возможно ↓ концентраций ATV. Не назначать одновременно бупренорфин и не усиленный ритонавиром ATV.
	ATV/r	AUC бупренорфина ↑ на 66%; AUC норбупренорфина ↑ на 105%. Отслеживать признаки седативного действия. Возможно, потребуется снизить дозу бупренорфина.
	DRV/r	Бупренорфин: нет значимых изменений фармакокинетики, AUC норбупренорфина ↑ на 46% и C _{min} ↑ на 71%. Корректировать дозу не требуется.
	TPV/r	Бупренорфин: нет значимых изменений фармакокинетики; AUC, C _{max} и C _{min} норбупренорфина ↓ на 80%; C _{min} TPV ↓ на 19–40%. Желательно отслеживать концентрации TPV.
	3TC, ddI, TDF, ZDV, NVP, LPV/r, NFV	Нет значимых изменений фармакокинетики. Корректировать дозы не требуется.
	ABC, d4T, FTC, ETR, FPV +/- RTV, IDV +/- RTV, SQV/r, RAL, MVC, T20	Нет данных.
Метадон	ABC	Клиренс метадона ↑ на 22%. Корректировать дозу не требуется.
	d4T	AUC d4T ↓ на 23% и C _{max} ↓ на 44%. Корректировать дозу не требуется.
	ZDV	AUC ZDV ↑ на 29–43%. Отслеживать токсические побочные эффекты зидовудина.
	EFV	AUC метадона ↓ на 52%. Нередко развивается синдром отмены; часто требуется повышение дозы метадона.
	NVP	AUC метадона ↓ на 41%. NVP: нет значимых изменений фармакокинетики. Нередко развивается синдром отмены; часто требуется повышение дозы метадона.
	ATV/r, DRV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	При одновременном применении с ATV/r, DRV/r, FPV/r: AUC R-метадона ↓ на 16–18%; при одновременном применении с LPV/r: AUC метадона ↓ на 26–53%; при одновременном применении с SQV/r 1000/100 мг 2 раза в сутки: AUC R-метадона ↓ на 19%; при одновременном применении с TPV/r: AUC R-метадона ↓ на 48%. Синдром отмены метадона маловероятен, но возможен. Обычно коррекция доза метадона не требуется; тем не менее, необходимо следить за клиническим состоянием пациента и при необходимости постепенно повышать дозу метадона.

Таблица 11. Лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами и препаратами, применяющимися для лечения опиоидной зависимости (обновлено 10 января 2011 года)
Стр. 2 из 2

Сопутствующий препарат	Антиретровирусный препарат / фармакологическая группа	Фармакокинетические взаимодействия. Рекомендации/пояснения, важные для клинической практики
Метадон (продолжение)	FPV	Для одновременного применения с FPV (не усиленным ритонавиром) данных нет. При одновременном применении с APV: C_{\min} R-метадона ↓ на 21%, AUC существенно не изменяется. Следить за клиническим состоянием пациента и при необходимости постепенно повышать дозу метадона. Предполагается, что клинические взаимодействия метадона с FPV будут аналогичными.
	NFV	AUC метадона ↓ на 40%. Синдром отмены развивается редко. Следить за клиническим состоянием пациента и при необходимости постепенно повышать дозу метадона.
	ddI (в кишечнорастворимых капсулах), 3TC, TDF, ETR, RTV, ATV, IDV, RAL	Нет значимых изменений фармакокинетики. Корректировать дозы не требуется.
	FTC, MVC, T20	Нет данных.

* Норбупренорфин — активный метаболит бупренорфина.

† R-метадон — активная форма метадона.

Сокращения: 3TC = ламивудин, d4T = ставудин, T20 = энфувиртид, ABC = абакавир, APV = ампренавир, ATV = атазанавир, ATV/r = атазанавир/ритонавир, ddI = диданозин, DRV/r = дарунавир/ритонавир, EFV = эфавиренз, ETR = этравирин, FPV = фосампренавир, FPV/r = фосампренавир/ритонавир, FTC = эмтрицитабин, IDV = индинавир, IDV/r = индинавир/ ритонавир, LPV/r = лопинавир/ ритонавир, MVC = маравирок, NFV = нелфинавир, NVP = невирапин, RAL = ралтегравир, RTV = ритонавир, SQV/r = саквинавир/ритонавир, TDF = тенофовир, TPV = типранавир, TPV/r = типранавир/ритонавир, ZDV = зидовудин.

Литература

1. Colfax G, Guzman R. Club drugs and HIV infection: a review. *Clin Infect Dis.* May 15 2006; 42(10): 1463–1469.
2. Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung FY, Gifford AL. Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* May 2003; 114(7): 573–580.
3. Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Apr 15 2006; 41(5): 563–572.
4. Wang C, Vlahov D, Galai N, et al. The effect of HIV infection on overdose mortality. *AIDS.* Jun 10 2005; 19(9): 935–942.
5. Strathdee SA, Palepu A, Cornelisse PG, et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA.* Aug 12 1998; 280(6): 547–549.
6. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasanjo O, Moore RD. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA.* Aug 12 1998; 280(6): 544–546.
7. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Sep 1 2001; 28(1): 47–58.
8. Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet.* Jul 31 2010; 376(9738): 367–387.
9. Bruce RD, Altice FL, Friedland GH, Volberding P. HIV Disease Among Substance Misusers: Treatment Issues. *Global AIDS/HIV Medicine.* San Diego, CA: Elsevier Inc; 2007: 513–526.
10. Morris JD, Golub ET, Mehta SH, Jacobson LP, Gange SJ. Injection drug use and patterns of highly active antiretroviral therapy use: an analysis of ALIVE, WIHS, and MACS cohorts. *AIDS Res Ther.* 2007; 4: 12.
11. Bouhnik AD, Chesney M, Carrieri P, et al. Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Dec 15 2002; 31 Suppl 3: S149–153.

12. Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2007; 45(6): 770–778.
13. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep*. Aug 2010; 7(3): 152–160.
14. Bruce RD, McCance-Katz E, Kharasch ED, Moody DE, Morse GD. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin Infect Dis*. Dec 15 2006; 43 Suppl 4: S216–223.
15. Food and Drug Administration (FDA). Vivitrol (package insert). October 2010. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021897s015lbl.pdf.
16. Bruce RD AFaFG. A review of pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: Implications and management for clinical practice. *Exp Rev of Clin Pharmacol*. 2008; 1(1): 115–127.
17. Hicks PL, Mulvey KP, Chander G, et al. The impact of illicit drug use and substance abuse treatment on adherence to HAART. *AIDS Care*. Oct 2007; 19(9): 1134–1140.
18. Cofrancesco J, Jr., Scherzer R, Tien PC, et al. Illicit drug use and HIV treatment outcomes in a US cohort. *AIDS*. Jan 30 2008; 22(3): 357–365.

ВИЧ-инфицированные женщины

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Показания к началу антиретровирусной терапии (АРТ) и цели лечения для ВИЧ-инфицированных женщин те же, что и для других ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков (AI).
- Женщины, получающие антиретровирусные (АРВ) препараты, которые вступают в значимые фармакокинетические взаимодействия с оральными контрацептивами, должны использовать дополнительный или альтернативный метод контрацепции для профилактики нежелательной беременности (AIII).
- Антиретровирусную терапию беременным назначают в том числе для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), с целью добиться максимального подавления репликации вируса для снижения риска передачи ВИЧ плоду и новорожденному (AI).
- Исследование вируса на резистентность методом генотипирования рекомендуется проводить всем ВИЧ-инфицированным, включая беременных, перед началом приема антиретровирусных препаратов (AIII), а также всем беременным, получающим АРТ, у которых на момент выявления беременности уровень РНК ВИЧ превышает порог определения (AI).
- При выборе схемы комбинированной антиретровирусной терапии для беременной необходимо учитывать имеющиеся данные по безопасности, эффективности и фармакокинетике во время беременности для каждого антиретровирусного препарата (AIII).
- Эфавиренз (EFV) не следует назначать беременным во время первого триместра беременности, а также женщинам, планирующим беременность или не всегда использующим эффективные методы контрацепции (AIII).
- При выборе схемы терапии для беременной врачам необходимо руководствоваться рекомендациями, изложенными в последней версии руководства NHS (Департамента здравоохранения и социальных служб) по профилактике перинатальной передачи ВИЧ (AIII).

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = необязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или обсервационных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

В этом разделе обсуждаются некоторые базовые принципы и особенности оказания помощи ВИЧ-инфицированным женщинам в целом и ВИЧ-инфицированным беременным. Врачи, оказывающие помощь беременным, должны ознакомиться с последней версией руководства по профилактике перинатальной передачи ВИЧ (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>) [1] для получения более подробной информации и рекомендаций по тактике ведения этой категории пациенток.

Особенности проведения антиретровирусной терапии в зависимости от пола

На сегодняшний день исследования не выявили каких-либо различий в вирусологической эффективности АРТ у пациентов разных полов [2–4], хотя данные ряда исследований позволяют предположить, что принадлежность к определенному полу может влиять на частоту, спектр клинических проявлений и тяжесть некоторых побочных эффектов антиретровирусных препаратов [5]. Кроме того, обнаружены некоторые немногочисленные свидетельства того, что метаболизм и клинический ответ на некоторые препараты, в том числе антиретровирусные, у женщин и у мужчин различаются [6–8].

Побочные эффекты:

- **Лекарственный гепатит, вызванный невирапином (NVP).** Прием NVP сопровождается повышенным риском развития симптоматического угрожающего жизни лекарственного гепатита, часто протекающего с кожной сыпью, у пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты;

наиболее высокому риску подвергаются женщины с относительно высокими количественными показателями лимфоцитов CD4 (>250 мкл⁻¹) [9–12]. Вообще, NVP не рекомендуется назначать женщинам, ранее не получавшим антиретровирусные препараты, у которых количество лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹, за исключением случаев, когда нет возможности назначить другой препарат и польза от лечения NVP перевешивает риск гепатотоксичности (AI).

- **Лактацидоз.** Оказалось, что симптоматический и даже угрожающий жизни лактацидоз, риск развития которого повышается при длительном системном воздействии нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), чаще развивается у женщин. Лактацидоз наиболее часто возникает при лечении ставудином (d4T), диданозином (ddI) и зидовудином (ZDV); тем не менее, он может развиваться и при приеме других НИОТ [13].
- **Метаболические осложнения.** Сравнение спектра метаболических осложнений у женщин и мужчин, связанных с антиретровирусной терапией, выполнялось в нескольких исследованиях. У ВИЧ-инфицированных женщин чаще развивалось центральное ожирение и реже отмечалось повышение уровня триглицеридов на фоне АРТ [14–15]. У женщин выше риск остеопении/остеопороза, особенно в постменопаузальном периоде, и этот риск может повышаться как при ВИЧ-инфекции, так и на фоне антиретровирусной терапии [16–17]. В настоящее время ни одно из выявленных различий не является основанием для изменения рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции или наблюдению за состоянием здоровья ВИЧ-инфицированных.

Женщины, способные к зачатию

Всем женщинам, способным забеременеть, следует проводить консультирование до зачатия и оказывать услуги по планированию семьи в рамках первичной медицинской помощи. В ходе консультации пациентке следует рассказать об особенностях применения антиретровирусных препаратов при планировании беременности и во время беременности (см. руководство по профилактике перинатальной передачи ВИЧ (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>)) [1]. Наиболее уязвимая стадия периода органогенеза плода приходится на ранний срок беременности, когда женщина еще часто не знает о своей беременности. Кроме того, с пациенткой необходимо обсудить сексуальную активность, планы в отношении деторождения и необходимость использования эффективных методов контрацепции для предупреждения нежелательной беременности. При консультировании перед назначением АРТ пациентку следует предупредить о том, что в случае наступления беременности схемы, содержащие эфавиренз, могут оказать тератогенное действие на плод. Женщинам, планирующим беременность, а также сексуально активным женщинам, которые не всегда пользуются эффективными методами контрацепции, нельзя назначать схемы, содержащие EFV.

Для женщин, которые не планируют беременность, должны быть доступны эффективные методы контрацепции. Некоторые ингибиторы протеазы (ИП) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) вступают в лекарственные взаимодействия с комбинированными оральными контрацептивами (КОК). Эти взаимодействия могут приводить к снижению или повышению сывороточных концентраций этинилэстрадиола, норэтиндрона и норгестимата (см. таблицы 15a и 15b), вследствие чего может либо снижаться эффективность контрацепции, либо увеличиваться риск побочных эффектов эстрогенов или прогестинов (например, риск тромбозов). Женщин, получающих эти препараты, необходимо предупреждать об этом и рекомендовать использовать альтернативный или дополнительный метод контрацепции (AIII). Хотя о лекарственных взаимодействиях новых лекарственных форм комбинированных гормональных контрацептивов (в частности, пластырей и вагинальных колец) с антиретровирусными препаратами пока известно очень мало, с учетом установленных лекарственных взаимодействий между АРВ препаратами и КОК представляется целесообразным также рекомендовать пациентке использовать альтернативный или дополнительный метод контрацепции. Данных о лекарственных взаимодействиях между антиретровирусными препаратами и контрацептивными средствами, содержащими только прогестины, недостаточно; тем не менее, в недавно проведенных исследованиях не было выявлено существенных изменений концентраций нелфинавира (NFV), невирапина (NVP) и эфавиренза (EFV) при одновременном применении с депо-формой медроксипрогестерона ацетата (ДМПА), также не было выявлено снижения контрацептивного эффекта ДМПА [18–20]. Доказана безопасность и эффективность применения внутриматочных средств у ВИЧ-инфицированных женщин [21–22]. Консультирование по вопросам репродуктивного здоровья должно проводиться при каждом посещении клиники.

Беременные

Всем ВИЧ-инфицированным беременным рекомендуется назначать комбинированные схемы антиретровирусной терапии независимо от вирусологических, иммунологических и клинических показателей, в первую очередь для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку и для лечения ВИЧ-инфекции у матери **(AI)**. ВИЧ-инфицированным беременным необходимо рассказывать о доказанной пользе и возможных рисках применения антиретровирусных препаратов во время беременности для матери и ее будущего ребенка. К любому решению женщины о приеме антиретровирусных препаратов следует относиться с уважением. Попытки медицинского работника настоять на своем мнении или напугать приведут к разрушению доверительных отношений с пациенткой и могут отвлечь ее от получения дородовой помощи и ведения более здорового образа жизни, что необходимо для поддержания здоровья матери и ее будущего ребенка.

Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР). Снижение концентрации РНК ВИЧ и применение антиретровирусных препаратов, по-видимому, являются независимыми факторами, снижающими частоту перинатальной передачи ВИЧ [23–25]. Цель применения антиретровирусных препаратов состоит в том, чтобы добиться максимального и устойчивого снижения концентрации РНК ВИЧ во время беременности, особенно на поздних сроках беременности и во время родов, когда передача вируса происходит чаще всего.

Исследование вируса на резистентность методом генотипирования рекомендуется проводить всем беременным перед началом приема антиретровирусных препаратов **(AIII)**, а также всем беременным, получающим АРТ, у которых на момент выявления беременности уровень РНК ВИЧ превышает порог определения **(AI)**. В некоторых случаях откладывать начало антиретровирусной химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ до получения результатов исследования вируса на резистентность не представляется возможным. В таком случае при обнаружении значимых мутаций резистентности к назначенным антиретровирусным препаратам текущую схему химиопрофилактики следует пересмотреть.

Все дети, чьи матери во время беременности принимали антиретровирусные препараты, должны находиться под наблюдением в течение длительного времени независимо от своего ВИЧ-статуса.

Особенности подбора схем терапии. Беременность не является противопоказанием к применению оптимальных схем терапии. Однако рекомендации по выбору антиретровирусных препаратов и срокам начала АРТ у ВИЧ-инфицированных беременных и небеременных различаются в связи с особыми обстоятельствами, которые надо учитывать:

- возможные изменения фармакокинетики препаратов на фоне физиологических изменений во время беременности, в связи с которыми может потребоваться коррекция доз препаратов;
- возможные побочные эффекты антиретровирусных препаратов у беременных;
- степень влияния препарата на риск перинатальной передачи ВИЧ;
- ближайшие и отдаленные последствия воздействия антиретровирусных препаратов на плод и новорожденного, которые для многих антиретровирусных препаратов еще не установлены.

Врачам следует ознакомиться с руководством по профилактике перинатальной передачи ВИЧ (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>) [1], в котором содержится подробная информация о выборе препаратов. В настоящее время всем беременным настоятельно рекомендуется назначать комбинированные схемы антиретровирусной терапии, как для лечения ВИЧ-инфекции, так и для ППМР. Зидовудин внутривенно роженице и перорально новорожденному в течение 6 недель рекомендуется назначать независимо от применявшейся схемы АРТ во время беременности.

По причине вышеперечисленных особенностей рекомендации по антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных беременных несколько отличаются от рекомендаций по АРТ для небеременных пациентов. Рассмотрим некоторые различия.

НИОТ

- Хотя ZDV больше не входит в число предпочтительных НИОТ при лечении небеременных взрослых и подростков, это до сих пор один из препаратов выбора из группы НИОТ для беременных, поскольку длительный опыт применения этого препарата свидетельствует о его эффективности в отношении профилактики передачи ВИЧ и безопасности его приема во время беременности (для получения более подробной информации см. руководство по профилактике перинатальной передачи

ВИЧ (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>) [1]). Однако ZDV не следует включать в схему терапии, если ранее у пациентки наблюдались тяжелые токсические побочные эффекты ZDV, выявлена резистентность вируса к ZDV, или если пациентка уже получает d4T. Если пациентка на момент наступления беременности уже получает вирусологически эффективную схему терапии без ZDV, ей следует продолжать прием этой схемы (**AIII**).

- Клинические проявления синдрома лактацидоза и жировой дистрофии печени могут быть схожи с некоторыми осложнениями беременности (острый жировой гепатоз беременных, HELLP-синдром [гемолиз, повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения]). Учитывая похожесть симптоматики, врачам следует подозревать лактацидоз у всех получающих НИОТ беременных, у которых развились соответствующие клинические проявления, особенно при наличии у них сопутствующего гепатита или панкреатита, и назначить необходимое обследование для исключения этого побочного эффекта НИОТ.

НИОТ

- Схемы с EFV **не следует применять** в первом триместре, поскольку в экспериментах на обезьянах было выявлено значимое тератогенное действие этого препарата в сывороточных концентрациях, сопоставимых с терапевтическими концентрациями для человека (**AIII**). Кроме того, сообщалось о нескольких случаях рождения детей с врожденными пороками развития нервной трубки у матерей, которые получали EFV на ранних сроках беременности [26–27]. EFV допустимо применять после первого триместра беременности, если этот препарат лучше всего подходит пациентке с учетом возможных побочных эффектов разных антиретровирусных препаратов, резистентных свойств вируса, лекарственных взаимодействий и других индивидуальных особенностей (например, если предполагается, что пациентка не сможет строго соблюдать режим приема препаратов, или в случае, если пациентка, получающая схему с EFV, обратилась по поводу беременности только во втором триместре) [28].
- Хотя не получено доказательств того, что у беременных выше риск развития токсических эффектов NVP, чем у небеременных женщин [29], NVP не следует назначать в составе начальной схемы комбинированной АРТ беременным, которые ранее не получали антиретровирусные препараты и у которых количество лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹, за исключением случаев, когда польза явно перевешивает риск осложнений (**AII**).

ИП

- В нескольких небольших исследованиях было показано, что у беременных сывороточные концентрации некоторых ИП при применении стандартных доз могут быть недостаточными, особенно в третьем триместре, хотя клиническая значимость этого наблюдения не установлена [30–32]. Подробная информация о возможной коррекции доз содержится в руководстве по профилактике перинатальной передачи ВИЧ (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>) [1]. Беременным не рекомендуется назначать лопинавир/ритонавир (LPV/r) один раз в сутки, поскольку нет данных, свидетельствующих о том, что при таком режиме приема достигаются необходимые сывороточные концентрации этого препарата (**BII**).

О применении у беременных новых антиретровирусных препаратов, в том числе ингибитора проникновения и ингибитора интегразы, пока данных очень мало.

Врачи, оказывающие помощь ВИЧ-инфицированным беременным, должны сообщать обо всех случаях приема антиретровирусных препаратов во время беременности (как отдельных антиретровирусных препаратов, так и комбинированных схем АРТ) в Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности (<http://www.apregistry.com>). В регистре накапливаются данные о применении одобренных FDA антиретровирусных препаратов во время беременности вне клинических исследований для выявления их тератогенных свойств у человека. Подробная информация о выборе антиретровирусных препаратов и проведении АРТ во время беременности содержится в руководстве по профилактике перинатальной передачи ВИЧ (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>) [1]. Наконец, всех беременных следует предупреждать об опасности грудного вскармливания. Наблюдение за клиническими, иммунологическими и вирусологическими показателями проводится в соответствии с рекомендациями для небеременных взрослых и подростков.

Отмена антиретровирусной терапии после родов

Решение о продолжении АРТ после родов принимают исходя из наличия у матери общих показаний к антиретровирусной терапии для небеременных ВИЧ-инфицированных. При этом следует учитывать текущие рекомендации по началу АРТ, количество лимфоцитов CD4 на текущий момент, величину надирального количества лимфоцитов CD4 (минимальное количество лимфоцитов CD4, зарегистрированное когда-либо) и динамику количественных показателей лимфоцитов CD4, концентрацию РНК ВИЧ, наличие проблем, препятствующих соблюдению режима терапии, а также предпочтения пациентки. В исследовании WITS (Women and Infants Transmission Study – «Исследование передачи ВИЧ от матери ребенку») не было выявлено существенных различий в количественных показателях лимфоцитов CD4, вирусной нагрузке или частоте прогрессирования ВИЧ-инфекции через 12 месяцев после родов у женщин, продолжавших и не продолжавших АРТ, которые не получали антиретровирусные препараты до беременности и у которых количество лимфоцитов CD4 превышало 350 мкл¹ [33]. Если принято решение о прекращении АРТ после родов, то в большинстве случаев прием всех препаратов следует прекратить одновременно. Однако если схема лечения включает ННИОТ, для которых характерны длительные периоды полувыведения, то после одновременного прекращения приема всех входящих в схему препаратов наступает период «функциональной монотерапии» ННИОТ, что повышает риск формирования резистентности вируса к препаратам этой группы. В одном исследовании резистентные штаммы к NVP были обнаружены у 16% женщин, получавших содержащую NVP схему АРТ, несмотря на то, что после отмены NVP они продолжали принимать входившие в схему терапии два НИОТ в течение пяти дней [34]. Женщинам, которые во время беременности получают ННИОТ-содержащую схему АРТ и которые планируют прекратить принимать антиретровирусные препараты после родов, следует либо после отмены ННИОТ продолжать некоторое время прием остальных антиретровирусных препаратов, либо заменить в схеме терапии ННИОТ на ИП и продолжать прием ИП вместе с другими антиретровирусными препаратами в течение некоторого времени, а затем отменить все препараты одновременно. Оптимальная продолжительность промежутка времени между отменой ННИОТ и отменой остальных антиретровирусных препаратов не установлена; после отмены ННИОТ рекомендуется продолжать прием остальных АРВ препаратов не менее 7 дней, хотя некоторые специалисты рекомендуют продолжать прием остальных АРВ препаратов или ИП в сочетании с остальными АРВ препаратами до 30 дней. Необходимо провести дополнительные исследования для установления наилучшего способа отмены ННИОТ-содержащих комбинированных схем АРТ после родов, когда для дальнейшего лечения матери нет показаний, а также для оценки влияния краткосрочного приема полностью подавляющей репликацию вируса АРТ во время беременности с целью ППМР на эффективность антиретровирусной терапии в будущем (см. раздел «**Прекращение или прерывание антиретровирусной терапии**».)

Родильницы с сочетанной инфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В (ВГВ), получавшие АРТ только для профилактики перинатальной передачи ВИЧ, после отмены антиретровирусных препаратов, обладающих активностью против гепатита В, должны находиться под наблюдением, включающим частые медицинские осмотры и лабораторные обследования для выявления обострения гепатита В. Однако при наличии показаний к лечению гепатита В необходимо продолжать прием комбинированной схемы терапии, обладающей активностью как против ВИЧ, так и против вируса гепатита В. (См. раздел «**Когда начинать антиретровирусную терапию**».)

Литература

1. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 24, 2010: 1–117. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
2. Collazos J, Asensi V, Carton JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS*. 2007; 21(7): 835–843.
3. Fardet L, Mary-Krause M, Heard I, et al. Influence of gender and HIV transmission group on initial highly active antiretroviral therapy prescription and treatment response. *HIV Med*. 2006; 7(8): 520–529.
4. Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D, et al. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med*. 2010; 153(6): 349–357.
5. Clark RA, Squires KE. Gender-specific considerations in the antiretroviral management of HIV-infected women. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3(2): 213–227.
6. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, et al. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004; 44: 499–523.
7. Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, et al. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacol Res*. 2008; 58(3–4): 173–182.
8. Ofotokun I, Chuck SK, Hitti JE. Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gen Med*. 2007; 4(2): 106–119.
9. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(5): 538–539.
10. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(6): 933–940.
11. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, et al. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 2: S80–89.
12. Leith J, Piliero P, Storfer S, et al. Appropriate use of nevirapine for long-term therapy. *J Infect Dis*. 2005; 192(3): 545–546; author reply 546.
13. Lactic Acidosis International Study Group LAISG. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007; 21(18): 2455–2464.
14. Thiebaut R, Dequae-Merchadou L, Ekouevi DK, et al. Incidence and risk factors of severe hypertriglyceridaemia in the era of highly active antiretroviral therapy: the Aquitaine Cohort, France, 1996–99. *HIV Med*. 2001; 2(2): 84–88.
15. Galli M, Veglia F, Angarano G, et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34(1): 58–61.
16. Yin M, Dobkin J, Brudney K, et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005; 16(11): 1345–1352.
17. Brown TT, Qaqish RB. Response to Berg et al. 'Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review'. *AIDS*. 2007; 21(13): 1830–1831.
18. Watts DH, Park JG, Cohn SE, et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception*. 2008; 77(2): 84–90.
19. Cohn SE, Park JG, Watts DH, et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81(2): 222–227.
20. Nanda K, Amaral E, Hays M, et al. Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertil Steril*. 2008; 90(4): 965–971.
21. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197(2): 144 e141–148.
22. Curtis KM, Nanda K, Kapp N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS*. 2009; 23 Suppl 1: S55–67.
23. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis*. 2001; 183(4): 539–545.
24. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*. 1999; 341(6): 385–393.
25. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341(6): 394–402.
26. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to

- efavirenz. *AIDS*. 2002; 16(2): 299–300.
27. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, et al. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol*. 2005; 25(8): 555–556.
28. Ford N, Mofenson L, Kranzer K, et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*. 2010; 24(10): 1461–1470.
29. Ouyang DW, Brogly SB, Lu M, et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS*. 2010; 24(1): 109–114.
30. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS*. 2006; 20(15): 1931–1939.
31. Bryson YJ, Mirochnick M, Stek A, et al. Pharmacokinetics and safety of nelfinavir when used in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected pregnant women: Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) Protocol 353. *HIV Clin Trials*. 2008; 9(2): 115–125.
32. Unadkat JD, Wara DW, Hughes MD, et al. Pharmacokinetics and safety of indinavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(2): 783–786.
33. Watts DH, Lu M, Thompson B, et al. Treatment interruption after pregnancy: effects on disease progression and laboratory findings. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2009; 2009: 456–717.
34. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, et al. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS*. 2005; 19(1): 63–67.

ВИЧ-2 инфекция

(обновлено 10 января 2011 года)

ВИЧ-2 эндемичен для Западной Африки. Хотя ВИЧ-2 очень редко встречается за пределами этого региона, ВИЧ-2-инфекцию следует исключать у пациентов, приехавших из Западной Африки, и у лиц, вступавших в половые контакты или пользовавшихся общими иглами с лицами западноафриканского происхождения. Кроме того, распространенность ВИЧ-2-инфекции непропорционально высока в странах, поддерживающих прочные социальные и экономические связи с Западной Африкой (например, во Франции, Испании, Португалии, а также в бывших португальских колониях — Бразилии, Анголе, Мозамбике и районах Индии около Гоа).

Клиническое течение ВИЧ-2-инфекции в целом характеризуется более длительной бессимптомной стадией, более низкими концентрациями РНК ВИЧ-2 в плазме крови и более низкой смертностью по сравнению с ВИЧ-1-инфекцией [1–2]. Тем не менее, ВИЧ-2-инфекция может прогрессировать до стадии СПИДа, поэтому при этой инфекции также могут возникать показания к антиретровирусной терапии (АРТ). Сочетанную инфекцию вирусами ВИЧ-1 и ВИЧ-2 необходимо исключать у пациентов, приехавших из регионов с высокой распространенностью ВИЧ-2-инфекции. В эпидемиологической обстановке, допускающей ВИЧ-2-инфекцию, ее следует исключать у пациентов, у которых клинические проявления позволяют заподозрить ВИЧ-инфекцию, но при этом результаты серологического обследования нетипичны (например, положительный результат скринингового обследования на антитела к ВИЧ и сомнительный результат вестерн-блота на ВИЧ-1) [3]. Кроме того, в эпидемиологической обстановке, допускающей ВИЧ-2-инфекцию, ее следует подозревать у пациентов с серологически подтвержденной ВИЧ-инфекцией, но низкой или неопределяемой вирусной нагрузкой, а также у пациентов, у которых наблюдается снижение количества лимфоцитов CD4 несмотря на полное подавление вирусной нагрузки на фоне АРТ.

Для дифференциальной диагностики ВИЧ-1- и ВИЧ-2-инфекции выпускается одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) диагностический набор для экспресс-тестирования «Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test» (производства компании Bio-Rad Laboratories). Диагностические системы для определения вирусной нагрузки ВИЧ-1, которые на сегодняшний день одобрены для применения в клинических лабораториях, не способны надежно выявлять или определять количество вирусных частиц ВИЧ-2, и пока в продаже отсутствуют диагностические системы для определения вирусной нагрузки ВИЧ-2 [4–5]. В большинстве клинических исследований, в которых измерялась вирусная нагрузка ВИЧ-2, этот анализ проводился местными лабораториями, использовавшими собственные наработки, которые не предназначены для широкого применения, поэтому в клинической практике крайне сложно организовать исследования вирусной нагрузки ВИЧ-2. Кроме того, пока нет валидированных методов определения генотипической или фенотипической резистентности ВИЧ-2 к антиретровирусным препаратам.

На сегодняшний день не проводилось рандомизированных исследований для поиска ответов на вопросы, когда начинать АРТ и какие антиретровирусные препараты включать в схемы первого и второго ряда для лечения ВИЧ-2-инфекции [6], поэтому оптимальная тактика лечения ВИЧ-2-инфекции до сих пор не определена. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИИОТ) [7] и энфувиртид [8] неэффективны против ВИЧ-2. Данные, полученные *in vitro*, позволяют предположить, что ВИЧ-2 чувствителен к применяющимся в настоящее время нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), хотя барьер к формированию резистентности у ВИЧ-2 к этим препаратам ниже, чем у ВИЧ-1 [9–10]. Чувствительность ВИЧ-2 к ингибиторам протеазы (ИП) различается: лопинавир (LPV), саквинавир (SQV) и дарунавир (DRV) более активны против ВИЧ-2, чем другие одобренные для применения ИП [11–14]. Ингибитор интегразы ралтегравир (RAL) [15] и CCR5-блокатор маравирик (MVC) оказались активными против некоторых штаммов ВИЧ-2, хотя на сегодняшний день не существует одобренных к применению диагностических систем для определения тропизма ВИЧ-2 к корецепторам и, кроме того, известно, что ВИЧ-2 для проникновения в клетку использует, помимо CCR5 и CXCR4, ряд других корецепторов [16]. В нескольких небольших исследованиях у ВИЧ-2-инфицированных наблюдался недостаточный вирусологический ответ при применении некоторых антиретровирусных схем, в том числе схем из двух НИОТ, схем, содержащих 2 НИОТ и один НИИОТ, и некоторых схем с не усиленным ритонавиром ИП, в том числе содержащим нелфинавир (NFV) или индинавир (IDV) в сочетании с зидовудином (ZDV) и ламивудином (ЗТС) [6, 17–19]. Клинические исследования эффективности применения схем из трех НИОТ

дали противоречивые результаты [20–21]. При применении схем с усиленным ритонавиром ИП вирусологические и иммунологические ответы были в целом лучше [21]. В одном небольшом исследовании был получен удовлетворительный ответ на терапию схемами, содержащими лопинавир/ритонавир (LPV/r), у 17 из 29 (59%) пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты [22].

У ВИЧ-2-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, часто возникает резистентность вируса к препаратам [17, 21, 23]. Алгоритмы интерпретации результатов генотипирования, применяющиеся для предсказания резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам, могут быть неприменимы к ВИЧ-2, поскольку механизмы развития резистентности и комбинации мутаций резистентности у этих вирусов могут различаться [10, 21, 24]. Восстановление количества лимфоцитов CD4 на фоне терапии может быть недостаточным [25], что свидетельствует о том, что необходимо разработать более надежные методы наблюдения за прогрессированием заболевания и эффективностью проводимой терапии при ВИЧ-2-инфекции.

Некоторые экспертные группы рекомендуют применять особые предпочтительные и альтернативные схемы для начальной терапии ВИЧ-2-инфекции [24], хотя на сегодняшний день нет данных контролируемых исследований, подтверждающих их эффективность. До получения более конкретных данных по лечению ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов с ВИЧ-2-инфекцией или с сочетанной инфекцией ВИЧ-1/ВИЧ-2 врачам следует начинать лечение со схемы, включающей 2 НИОТ и усиленный ритонавиром ИП. Наблюдение за вирусологическим ответом у таких пациентов затруднено ввиду отсутствия в продаже диагностических систем для определения вирусной нагрузки ВИЧ-2; тем не менее, оценивать ответ на проводимое лечение можно на основании динамики клинических показателей и количества лимфоцитов CD4.

Литература

1. Matheron S, Pueyo S, Damond F, et al. Factors associated with clinical progression in HIV-2 infected-patients: the French ANRS cohort. *AIDS*. 2003; 17(18): 2593–2601.
2. Marlink R, Kanki P, Thior I, et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science*. 1994; 265(5178): 1587–1590.
3. O'Brien TR, George JR, Epstein JS, et al. Testing for antibodies to human immunodeficiency virus type 2 in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 1992; 41(RR-12): 1–9.
4. Chan PA, Wakeman SE, Flanigan T, et al. HIV-2 diagnosis and quantification in high-risk patients. *AIDS Res Ther*. 2008; 5: 18.
5. Damond F, Benard A, Ruelle J, et al. Quality control assessment of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) viral load quantification assays: results from an international collaboration on HIV-2 infection in 2006. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(6): 2088–2091.
6. Gottlieb GS, Eholie SP, Nkengasong JN, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. *AIDS*. 2008; 22(16): 2069–2072; discussion 2073–2064.
7. Tuaille E, Gueudin M, Lemeur V, et al. Phenotypic susceptibility to nonnucleoside inhibitors of virion-associated reverse transcriptase from different HIV types and groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 37(5): 1543–1549.
8. Poveda E, Rodes B, Toro C, et al. Are fusion inhibitors active against all HIV variants? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004; 20(3): 347–348.
9. Boyer PL, Sarafianos SG, Clark PK, et al. Why do HIV-1 and HIV-2 use different pathways to develop AZT resistance? *PLoS Pathog*. 2006; 2(2): e10.
10. Smith RA, Anderson DJ, Pyrak CL, et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-2: three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance. *J Infect Dis*. 2009; 199(9): 1323–1326.
11. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther*. 2004; 9(1): 3–12.
12. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(4): 1545–1548.
13. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, et al. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des*. 2008; 71(4): 298–305.
14. Rodes B, Sheldon J, Toro C, et al. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57(4): 709–713.
15. Roquebert B, Damond F, Collin G, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(5): 914–920.

16. Owen SM, Ellenberger D, Rayfield M, et al. Genetically divergent strains of human immunodeficiency virus type 2 use multiple coreceptors for viral entry. *J Virol.* 1998; 72(7): 5425–5432.
17. Gottlieb GS, Badiane NM, Hawes SE, et al. Emergence of multiclass drug-resistance in HIV-2 in antiretroviral-treated individuals in Senegal: implications for HIV-2 treatment in resource-limited West Africa. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(4): 476–483.
18. Jallow S, Kaye S, Alabi A, et al. Virological and immunological response to Combivir and emergence of drug resistance mutations in a cohort of HIV-2 patients in The Gambia. *AIDS.* 2006; 20(10): 1455–1458.
19. Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, et al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS.* 2003; 17 Suppl 3: S49–54.
20. Matheron S, Damond F, Benard A, et al. CD4 cell recovery in treated HIV-2-infected adults is lower than expected: results from the French ANRS CO5 HIV-2 cohort. *AIDS.* 2006; 20(3): 459–462.
21. Ruelle J, Roman F, Vandenbroucke AT, et al. Transmitted drug resistance, selection of resistance mutations and moderate antiretroviral efficacy in HIV-2: analysis of the HIV-2 Belgium and Luxembourg database. *BMC Infect Dis.* 2008; 8: 21.
22. Benard A, Damond F, Campa P, et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS.* 2009; 23(9): 1171–1173.
23. Damond F, Matheron S, Peytavin G, et al. Selection of K65R mutation in HIV-2-infected patients receiving tenofovir-containing regimen. *Antivir Ther.* 2004; 9(4): 635–636.
24. Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J, et al. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals, 2010. *HIV Med.* 2010; 11(10): 611–619.
25. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS.* 2008; 22(4): 457–468.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Сочетанная инфекция ВИЧ и вирусом гепатита В (ВГВ)

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- До начала антиретровирусной терапии (АРТ) всем пациентам с положительным результатом анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) необходимо определить концентрацию ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в сыворотке крови для определения уровня репликации ВГВ (AIII).
- Поскольку эмтрицитабин (FTC), ламивудин (ЗТС) и тенофовир (TDF) обладают активностью против ВИЧ и ВГВ, при наличии показаний к лечению ВИЧ-инфекции или гепатита В пациенту следует начать АРТ, назначив вирусологически эффективную комбинированную схему, включающую комбинацию TDF + FTC или TDF + ЗТС в качестве «каркаса» из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (AI).
- При наличии показаний к лечению гепатита В и противопоказаний к применению TDF в качестве альтернативы рекомендуется добавить энтекавир к вирусологически эффективной комбинированной схеме АРТ (BI). Кроме того, для лечения гепатита В можно применять монотерапию пегинтерфероном альфа, или адефовир в сочетании с ЗТС или FTC, или телбивудин в дополнение к вирусологически эффективной комбинированной схеме АРТ (BII).
- Энтекавир обладает активностью против ВИЧ; его применение для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ, может приводить к селекции штаммов с мутацией с M184V, которая обеспечивает резистентность к ЗТС и FTC. Поэтому у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ энтекавир должен применяться только в сочетании с вирусологически эффективной комбинированной схемой АРТ (AII).
- Отмена приема препаратов, обладающих активностью против ВГВ, может привести к тяжелому повреждению печени вследствие реактивации хронического латентного гепатита В; следует предупреждать пациентов об опасности самостоятельной отмены препаратов и тщательно наблюдать за их состоянием во время перерывов в лечении гепатита В (AII).
- При необходимости замены схемы АРТ по причине вирусологической неудачи терапии у пациентов с адекватной супрессией репликации ВГВ необходимо оставить в схеме терапии антиретровирусные препараты, обладающие активностью против ВГВ, и добавить в нее подходящие антиретровирусные препараты для подавления репликации ВИЧ (AIII).

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = необязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или обсервационных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

Приблизительно у 5–10% ВИЧ-инфицированных также есть хроническая инфекция вирусом гепатита В, диагностируемая при обнаружении в крови HBsAg на протяжении более 6 месяцев [1]. У ВИЧ-инфицированных прогрессирование хронического гепатита В до цирроза печени, терминальной стадии печеночной недостаточности и (или) печеночно-клеточного рака происходит быстрее, чем у пациентов с хроническим гепатитом В, не инфицированных ВИЧ [2]. Напротив, хронический гепатит В существенно не влияет на прогрессирование ВИЧ-инфекции и не влияет на достижение вирусологического ответа и прирост количества лимфоцитов CD4 после начала АРТ [3–4]. Однако при лечении ВИЧ-инфицированных с гепатитом В необходимо помнить о возможности осложнений со стороны печени, связанных с обострениями гепатита В, прекращением приема антиретровирусных препаратов с двойной активностью, а также

токсичностью антиретровирусных препаратов [5–7]. В частности, при выборе тактики лечения ВИЧ-инфицированного пациента с гепатитом В следует учитывать все перечисленные ниже пункты.

- FTC, ЗТС и TDF — одобренные к применению антиретровирусные препараты, которые также обладают активностью против ВГВ. Прекращение приема этих препаратов может привести к тяжелому повреждению ткани печени вследствие реактивации латентной инфекции вирусом гепатита В [8].
- Энтекавир обладает активностью против ВИЧ; его применение для лечения гепатита В у ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ, может приводить к селекции штаммов с мутацией с M184V, которая обеспечивает резистентность к ЗТС и FTC. Поэтому у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ энтекавир должен применяться только в сочетании с вирусологически эффективной комбинированной схемой АРТ **(AII)** [9].
- Штаммы ВГВ, резистентные к ЗТС, через 2 года приема АРТ, в состав которой из антиретровирусных препаратов с двойной активностью входит только ЗТС, обнаруживаются у 40% ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом В, а через 4 года — уже у 90% таких пациентов. Поэтому ЗТС и FTC следует применять только в комбинации с другими препаратами, обладающими активностью против ВГВ **(AII)** [10].
- Синдром восстановления иммунной системы после начала лечения ВИЧ-инфекции и (или) гепатита В может протекать с повышением активности трансаминаз, возможно потому, что гепатит В представляет собой в основном иммуноопосредованное заболевание печени [11].
- Некоторые антиретровирусные препараты способны вызывать повышение активности печеночных трансаминаз. У пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ такие повышения более выражены и наблюдаются чаще [12–13]. Этиология и последствия таких отклонений показателей функции печени неясны, поскольку при продолжении приема антиретровирусных препаратов они могут постепенно исчезнуть. Тем не менее, некоторые специалисты временно отменяют прием вызвавшего повышение трансаминаз препарата (или препаратов), если уровень активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови в 5–10 раз превышает верхнюю границу нормы. Однако у пациентов, инфицированных ВИЧ и ВГВ, повышение уровней активности трансаминаз может предвещать сероконверсию антигена «е» вируса гепатита В (HBeAg) вследствие восстановления иммунной системы, поэтому, прежде чем принимать решение об отмене антиретровирусных препаратов, необходимо установить причину повышения активности трансаминаз. Пациентов с повышением активности трансаминаз необходимо обследовать на сероконверсию HBeAg, определив наличие HBeAg и антител к HBeAg в сыворотке крови; кроме того, таким пациентам следует измерить концентрацию ДНК ВГВ в крови.

Рекомендации по лечению пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ВГВ

- Всех пациентов с хроническим гепатитом В следует убеждать в необходимости отказа от употребления алкоголя, обследовать на наличие иммунитета к вирусу гепатита А (ВГА) (суммарные антитела к вирусу гепатита А) и вакцинировать при отсутствии иммунитета, консультировать по вопросам профилактики передачи ВГВ другим людям (способы профилактики те же, что и для профилактики передачи ВИЧ), а также обследовать для оценки тяжести гепатита В согласно рекомендациям, изложенным в «**Руководстве по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков**» [14].
- До начала антиретровирусной терапии (АРТ) всем пациентам с положительным результатом анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) необходимо определить концентрацию ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в сыворотке крови для определения уровня репликации ВГВ **(AIII)**. Пациентам с хроническим гепатитом В, уже получающим АРТ с препаратами, активными против ВГВ, следует определять количество ДНК ВГВ каждые 6–12 месяцев для оценки эффективности подавления репликации ВГВ. Цель лечения гепатита В с помощью входящих в АРТ препаратов группы НИОТ состоит в том, чтобы предотвратить развитие осложненной гепатита В путем стабильной супрессии репликации ВГВ на наименьшем достижимом уровне.
- **Тактика лечения пациента с ВИЧ/ВГВ, еще не получающего терапию, у которого возникли показания к лечению ВИЧ-инфекции или гепатита В.** Для лечения пациентов, не инфицированных ВИЧ и ранее не получавших терапию для лечения гепатита В, рекомендуется применять TDF и энтекавир [15–16]. У ВИЧ-инфицированных пациентов только TDF можно включать в состав схем антиретровирусной терапии, поскольку энтекавир обладает очень слабой активностью против ВИЧ

и не может рассматриваться как активный препарат схемы АРТ. Кроме того, только TDF полностью сохраняет активность против ВГВ при наличии у пациента предполагаемой или подтвержденной резистентности ВГВ к ЗТС. Поэтому во избежание селекции резистентных штаммов ВГВ, по возможности, эти препараты не должны применяться поодиночке **(AIII)**.

Предпочтительная схема (схема выбора). Пациенту следует назначить вирусологически эффективную схему АРТ, включающую комбинацию TDF + FTC или TDF + ЗТС, обладающую активностью против ВГВ, в качестве «каркаса» из НИОТ [17–19] **(AII)**.

Альтернативные схемы. При наличии противопоказаний к применению TDF к вирусологически эффективной схеме АРТ следует добавить энтекавир **(AII)**; важно, что энтекавир при этом не следует рассматривать как компонент схемы АРТ [20] **(BII)**. Поскольку у энтекавира и ЗТС (FTC) есть общие мутации резистентности, неясно, усиливается ли вирусологический или клинический эффект от применения комбинации энтекавира и ЗТС (FTC) по сравнению с применением только энтекавира. Пациентам с предполагаемой или подтвержденной резистентностью ВГВ к ЗТС дозу энтекавира следует увеличить с 0,5 мг/сут до 1 мг/сут. Однако у пациентов с резистентностью ВГВ к ЗТС возможно быстрое появление резистентности ВГВ к энтекавиру. Поэтому у таких пациентов энтекавир следует применять с осторожностью, часто контролируя (примерно каждые 3 месяца) уровень ДНК ВГВ для своевременного выявления вирусологического «прорыва». Кроме того, для лечения гепатита В можно применять монотерапию пегинтерфероном альфа, или адефовир в сочетании с ЗТС или FTC, или телбивудин в дополнение к вирусологически эффективной комбинированной схеме АРТ [17, 21–22], однако данных по применению этих препаратов у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ очень мало **(BII)**. Из соображений безопасности пегинтерферон альфа не следует назначать пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГВ с циррозом печени.

- **Необходимость отмены препаратов, активных против ВГВ.** Необходимо отслеживать клиническое течение ВГВ, часто определяя показатели функции печени. Можно рассмотреть возможность применения адефовира дипивоксила, энтекавира и телбивудина для профилактики обострения гепатита В, особенно у пациентов с минимальным функциональным печеночным резервом, в частности, у пациентов с компенсированным или декомпенсированным циррозом печени [8]. Эти альтернативные препараты следует применять только в сочетании с вирусологически эффективной схемой антиретровирусной терапии.
- **Необходимость замены схемы АРТ по причине резистентности ВИЧ.** При необходимости замены схемы АРТ по причине вирусологической неудачи терапии у пациентов с адекватной супрессией репликации ВГВ необходимо оставить в схеме терапии антиретровирусные препараты, обладающие активностью против ВГВ, и добавить в нее подходящие антиретровирусные препараты для подавления репликации ВИЧ **(AIII)**.

Литература

1. Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996–2007. *J Viral Hepat.* 2010.
2. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002; 360(9349): 1921–1926.
3. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS.* 2005; 19(6): 593–601.
4. Hoffmann CJ, Seaberg EC, Young S, et al. Hepatitis B and long-term HIV outcomes in coinfecting HAART recipients. *AIDS.* 2009; 23(14): 1881–1889.
5. Bellini C, Keiser O, Chave JP, et al. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2009; 10(1): 12–18.
6. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996–2001. *AIDS.* 2003; 17(15): 2191–2199.
7. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis.* 2002; 186(1): 23–31.
8. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfecting patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS.* 2010; 24(6): 857–865.
9. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med.* 2007; 356(25): 2614–2621.
10. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology.* 1999; 30(5): 1302–1306.

11. Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(1): 144–148.
12. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000; 283(1): 74–80.
13. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000; 14(18): 2895–2902.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58(RR-4): 1–207.
15. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009; 50(3): 661–662.
16. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*. 2010; 139(4): 1218–1229.
17. Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology*. 2006; 44(5): 1110–1116.
18. Matthews GV, Seaberg E, Dore GJ, et al. Combination HBV therapy is linked to greater HBV DNA suppression in a cohort of lamivudine-experienced HIV/HBV coinfecting individuals. *AIDS*. 2009; 23(13): 1707–1715.
19. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-Term Therapy with Tenofovir is Effective for Patients Co-Infected with HIV and HBV. *Gastroenterology*. 2010.
20. Pessoa MG, Gazzard B, Huang AK, et al. Efficacy and safety of entecavir for chronic HBV in HIV/HBV coinfecting patients receiving lamivudine as part of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008; 22(14): 1779–1787.
21. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet*. 2001; 358(9283): 718–723.
22. Ingiliz P, Valantin MA, Thibault V, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil plus pegylated interferon-alpha2a for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2008; 13(7): 895–900.

Сочетанная инфекция ВИЧ и вирусом гепатита С (ВГС)

(обновлено 1 декабря 2009 года)

По данным исследований, в которых проводилось длительное наблюдение за пациентами с хроническим гепатитом С, приблизительно у 33% пациентов заболевание прогрессирует в цирроз печени за медианное время меньше 20 лет [1–2]. К факторам, увеличивающим скорость прогрессирования заболевания, относятся пожилой возраст, алкоголизм, мужской пол и ВИЧ-инфекция [3–6]. Согласно результатам мета-анализа, скорость развития цирроза печени у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС примерно в три раза выше, чем у не инфицированных ВИЧ пациентов с гепатитом С [5]. При этом скорость развития цирроза увеличивается по мере снижения количества лимфоцитов CD4. Лечение ВИЧ-инфекции у пациентов с хроническим гепатитом С затруднено, поскольку на фоне этого заболевания повышается частота гепатотоксических побочных эффектов антиретровирусных препаратов [7–8]. Результаты многочисленных исследований указывают на плохой прогноз для пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС в эпоху комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ). Пока неясно, или гепатит С ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции [9], или это следствие употребления инъекционных наркотиков, самого распространенного пути передачи вируса гепатита С [10–11]. Хотя неизвестно, снижает ли АРТ частоту осложнений нелеченого гепатита С и смертность от него, наличие хронического гепатита С влияет на выбор антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, о чем будет рассказано далее.

Обследование пациента с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС перед началом антиретровирусной терапии

- Перед началом АРТ ВИЧ-инфицированные пациенты должны пройти скрининговое обследование на гепатит С с помощью чувствительных иммуноферментных тест-систем, одобренных для выявления в крови антител к гепатиту С. Для подтверждения диагноза хронического гепатита С всем серопозитивным по антителам к ВГС пациентам выполняют анализ на РНК ВГС количественным или качественным методом [12].
- Всех ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С необходимо убеждать в необходимости отказаться от употребления алкоголя и соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи обоих вирусов окружающим. Кроме того, восприимчивых пациентов следует вакцинировать против гепатитов А и В.
- Всех ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С необходимо обследовать для выявления показаний к лечению гепатита С. Лечение гепатита С рекомендуется проводить по стандартным рекомендациям, в первую очередь пациентам с высокими количественными показателями лимфоцитов CD4. В некоторых случаях пациентам с низкими количественными показателями лимфоцитов CD4 (<200 кл \cdot л $^{-1}$) целесообразнее начать АРТ, отложив лечение гепатита С до увеличения количества лимфоцитов CD4 на фоне лечения ВИЧ-инфекции [12–15].
- Одновременное лечение ВИЧ-инфекции и гепатита С – задача выполнимая, но достаточно сложная из-за большого количества принимаемых в сутки таблеток, побочных эффектов препаратов и лекарственных взаимодействий. Далее перечислены некоторые моменты, о которых не следует забывать при одновременном лечении этих двух инфекций.
 - ♦ Диданозин (ddI) нельзя применять одновременно с рибавирином из-за лекарственных взаимодействий, которые могут стать причиной угрожающих жизни побочных эффектов диданозина, обусловленных токсическим повреждением митохондрий – гепатомегалии/жировой дистрофии печени, панкреатита и лактацидоза [16].
 - ♦ Зидовудин (ZDV), по возможности, не следует сочетать с рибавирином, поскольку из-за того, что при одновременном применении этих препаратов часто развивается анемия, возникает необходимость в снижении дозы рибавирина [17].
 - ♦ Абакавир (ABC): по данным некоторых ретроспективных исследований (не всех), при наличии абакавира в схеме АРТ частота ответа на лечение пегинтерфероном и рибавирином снижалась; однако данных, полученных на сегодняшний день, недостаточно для того, чтобы рекомендовать избегать этой комбинации препаратов [18–20].

- Для лечения нейтропении, вызванной интерфероном, и анемии, вызванной рибавирином, могут потребоваться препараты гемопэтических факторов роста (например, филграстим и эритропозтин); наличие в схеме АРТ зидовудина может увеличить потребность в терапии факторами роста вследствие усиления угнетения кроветворения [17].

Антиретровирусная терапия при сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС

- **Гепатотоксичность:** Лекарственное поражение печени (ЛПП) на фоне АРТ чаще развивается у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С. Наиболее высокий риск ЛПП отмечается у пациентов с сочетанной инфекцией и поздними стадиями заболевания печени (например, с циррозом или терминальной стадией печеночной недостаточности) [21]. Полное излечение от гепатита С (эрадикация вируса из организма) может снизить риск ЛПП на фоне АРТ [22].
 - Учитывая существенное разнообразие выборок пациентов и применявшихся схем АРТ в клинических исследованиях, сравнивать показатели частоты ЛПП для отдельных антиретровирусных препаратов, полученных в разных клинических исследованиях, достаточно сложно. В таких исследованиях наиболее высокие показатели частоты повышения активности печеночных ферментов до величин, соответствующих 3-й или 4-й степени тяжести, наблюдались при применении схем АРТ, содержавших антиретровирусные препараты, которые перестали широко применяться, в том числе ставудин (d4T) (также в комбинации с ddI), неврирапин (NVP), ритонавир в полной дозе (RTV) (600 мг 2 раза в сутки), типранавир (TPV) (усиленный небольшой дозой ритонавира) [23]. Кроме того, вследствие повышения риска развития жировой дистрофии (стеатоза) печени необходимо, по возможности, избегать назначения d4T или ddI [24].
 - У пациентов следует определять уровни активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) через месяц после начала АРТ, а затем через каждые 3 месяца. Для пациентов с хроническим гепатитом С характерны повышения активности АЛТ и (или) АСТ от легкой до умеренной степени тяжести. В отсутствие клинических проявлений гепатита такие повышения активности печеночных ферментов не являются показанием к отмене АРТ. Выраженные повышения активности АЛТ и (или) АСТ (до величин, превышающих верхнюю границу диапазона референсных (нормальных) значений более чем в 5 раз) указывают на необходимость безотлагательного тщательного обследования пациента для выявления клинических проявлений печеночной недостаточности и исключения других причин повреждения печени (в том числе острого гепатита А или В, заболевания желчевыводящих путей, алкогольного гепатоза); может потребоваться кратковременное прерывание АРТ [25].
- **Когда начинать АРТ.** При сочетанной инфекции ВИЧ/ВГС скорость прогрессирования заболевания печени (развития фиброза) выше, особенно у пациентов с низкими количественными показателями лимфоцитов CD4 (≤ 350 кл⁻¹). Данные о влиянии АРТ на естественное течение гепатита С, полученные в основном из ретроспективных когортных исследований, достаточно противоречивы [6, 26–27]. Однако АРТ способна замедлить прогрессирование заболевания печени, поскольку она способствует сохранению или восстановлению функции иммунной системы и снижению активации иммунной системы и процессов воспаления, вызванных ВИЧ-инфекцией [28–30]. Таким образом, для большинства ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С, даже для тех, у кого уже развился цирроз печени, потенциальная польза АРТ перевешивает любые опасения, связанные с риском ЛПП.
 - АРТ пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС следует начинать в соответствии с рекомендациями Экспертной комиссии по началу АРТ у ранее не получавших антиретровирусные препараты пациентов.
- **С каких схем начинать АРТ и какие препараты нельзя применять.** Рекомендации по выбору комбинированных схем АРТ для начальной терапии у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС, ранее не получавших антиретровирусные препараты, те же, что и у ВИЧ-инфицированных, у которых нет гепатита С. Гепатит С не оказывает существенного влияния на вирусологический или иммунологический ответ на эффективную схему АРТ [31]. Далее перечислены некоторые моменты, о которых не следует забывать при назначении АРТ пациентам с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС.

- ♦ Пациентам, которые получают рибавирин или которым планируется лечение рибавирином, не следует назначать ddl, d4T и ZDV.
- ♦ Антиретровирусные препараты, прием которых сопровождается наибольшим риском ЛПП, следует применять с осторожностью.
- ♦ У пациентов с циррозом печени необходимо тщательно оценить выраженность симптомов печеночной недостаточности по классификации Чайлда-Туркотта-Пью, поскольку пациентам с печеночной недостаточностью классов В и С по классификации Чайлда-Пью некоторые антиретровирусные препараты, которые метаболизируются в печени, либо противопоказаны, либо назначаются в меньшей дозе (см. таблицу 7 приложения В).

Литература

1. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med.* 1992; 327(27): 1899–1905.
2. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000; 284(4): 450–456.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997; 349(9055): 825–832.
4. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology.* 1998; 28(3): 805–809.
5. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(4): 562–569.
6. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS.* 2008; 22(15): 1979–1991.
7. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA.* 2000; 283(1): 74–80.
8. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology.* 2002; 35(1): 182–189.
9. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000; 356(9244): 1800–1805.
10. Vlahov D, Graham N, Hoover D, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+ cell count. *JAMA.* 1998; 279(1): 35–40.
11. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, et al. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA.* 1998; 280(6): 544–546.
12. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009; 49(4): 1335–1374.
13. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS.* 2007; 21(9): 1073–1089.
14. Tien PC. Management and treatment of hepatitis C virus infection in HIV-infected adults: recommendations from the Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(10): 2338–2354.
15. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, et al. Hepatitis C Viral Kinetics During Treatment With Peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV Coinfected Patients as a Function of Baseline CD4+ T-Cell Counts. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009.
16. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(8): e79–80.
17. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, et al. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat.* 2006; 13(10): 683–689.
18. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther.* 2008; 13(3): 429–437.
19. Laufer N, Laguno M, Perez I, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther.* 2008; 13(7): 953–957.
20. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(6): 1365–1373.
21. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(4): 588–593.
22. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2007; 196(5): 670–676.

23. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 2006; 44(1 Suppl): S132-139.
24. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(3): 365–372.
25. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *Clin Liver Dis.* 2003; 7(1): 179–194.
26. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS.* 2007; 21(16): 2209–2216.
27. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol.* 2006; 44(1): 47–55.
28. Macias J, Berenguer J, Japon MA, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfected with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009; 50(4): 1056–1063.
29. Verma S, Goldin RD, Main J. Hepatic steatosis in patients with HIV-Hepatitis C Virus coinfection: is it associated with antiretroviral therapy and more advanced hepatic fibrosis? *BMC Res Notes.* 2008; 1: 46.
30. Ragni MV, Nalesnik MA, Schillo R, et al. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV co-infection. *Haemophilia.* 2009; 15(2): 552–558.
31. Miller MF, Haley C, Koziel MJ, et al. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(5): 713–720.

ВИЧ-инфицированные, больные туберкулезом

(обновлено 10 января 2011 года)

Рекомендации Экспертной комиссии:

- Лечение активного туберкулеза (ТБ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией проводится в соответствии с теми же принципами, что и лечение туберкулеза у пациентов, не инфицированных ВИЧ (AI).
- Всем ВИЧ-инфицированным пациентам с диагностированным активным туберкулезом следует немедленно начинать противотуберкулезную терапию (AI).
- Все ВИЧ-инфицированные пациенты с диагностированным активным туберкулезом должны получать антиретровирусную терапию (АРТ) (AI).
- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл-1 АРТ следует начинать в первые 2–4 недели после начала противотуберкулезной терапии (AI).
- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 200–500 мкл-1 Экспертная комиссия рекомендует начинать АРТ в первые 2–4 недели или не позднее, чем через 8 недель после начала противотуберкулезной терапии (AIII).
- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл-1 большинство членов Экспертной комиссии также рекомендуют начинать АРТ в первые 8 недель от начала противотуберкулезной терапии (BIII).
- Несмотря на фармакокинетические лекарственные взаимодействия, в схемы противотуберкулезной терапии для пациентов, получающих АРТ, следует включать препарат из группы рифамицинов, при необходимости корректируя дозы препаратов (AII).
- ВИЧ-инфицированным пациентам с активным туберкулезом, получающим схемы АРТ с ингибиторами протеазы (ИП), из рифамицинов предпочтительнее назначать рифабутин, поскольку у этого препарата меньше риск значимых взаимодействий с ИП (AII). Одновременное применение рифампина и ИП (независимо от усиления ритонавиром) не рекомендуется (AII).
- После начала АРТ может возникать воспалительный синдром восстановления иммунной системы (ВСВИС). Необходимо проводить симптоматическую терапию ВСВИС, не прерывая ни АРТ, ни противотуберкулезную терапию (AIII).
- ВИЧ-инфицированным пациентам с активным туберкулезом настоятельно рекомендуется оказывать помощь в соблюдении режима терапии, в том числе применять методику DOT-терапии (приема препаратов в присутствии наблюдателя) (AII).

Сила (настоятельность) рекомендаций: А = высокая (настоятельно рекомендуется к выполнению); В = умеренная (рекомендуется к выполнению, применима в большинстве случаев); С = необязательная (применять желательно, но на усмотрение медицинского работника)

Уровень доказательности (качество научных данных): I = данные рандомизированных контролируемых исследований; II = данные высококачественных нерандомизированных исследований или наблюдательных когортных исследований, в которых были получены отдаленные клинические результаты; III = экспертное мнение

Терминология. В этом разделе термины «ВИЧ-инфекция в сочетании с активным туберкулезом» и «ВИЧ/ТБ» используются как синонимы, обозначающие ВИЧ-инфицированных пациентов с активным туберкулезом, нуждающихся в противотуберкулезном лечении. Термин «сочетанная инфекция ВИЧ и микобактерией туберкулеза (МТ)» не используется, поскольку этот термин может относиться как к активному туберкулезу, так и к латентному туберкулезу у ВИЧ-инфицированных, что может вызвать путаницу.

Лечение активного туберкулеза и ВИЧ-инфицированных пациентов

ВИЧ-инфекция существенно повышает риск перехода туберкулеза из латентной формы в активную. Риск развития активного туберкулеза и тяжесть его клинических проявлений зависят от количества лимфоцитов CD4 [1–2]. В свою очередь, активный туберкулез также неблагоприятно влияет на течение ВИЧ-инфекции: у больных туберкулезом вирусная нагрузка, как правило, выше и ВИЧ-инфекция часто прогрессирует быстрее [2–3].

При активном легочном и внелегочном туберкулезе необходимо немедленно начинать противотуберкулезную терапию. Лечение активного туберкулеза (ТБ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией проводится в соответствии с теми же принципами, что и лечение туберкулеза у пациентов, не инфицированных ВИЧ (А1). При отсутствии лекарственной устойчивости лечение туберкулеза проводится в соответствии со стандартными рекомендациями: изониазид (INH) + рифамицин (рифампин или рифабутин) + пиразинамид + этамбутол в течение 2 месяцев, затем INH + рифамицин в течение 4–7 месяцев [4]. Подробная информация о диагностике и лечению активного и латентного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных содержится в «**Руководстве по профилактике и лечению оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков**» [4].

ВИЧ-инфицированные пациенты с активным туберкулезом должны получать АРТ (А1). Важные аспекты проведения АРТ пациентам с активным туберкулезом, которые необходимо рассмотреть наиболее тщательно: (1) сроки начала АРТ, (2) значимые фармакокинетические взаимодействия противотуберкулезных препаратов с рифамицинами, (3) аддитивные токсические побочные эффекты при одновременном применении антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов, (4) развитие обострения симптоматики туберкулеза как проявления ВСВИС после начала АРТ, (5) необходимость оказания помощи пациентам в соблюдении режима терапии, в том числе с помощью DOT-терапии и интеграции фтизиатрической помощи и помощи при ВИЧ-инфекции в одном лечебном учреждении.

Когда начинать антиретровирусную терапию

Пациенты, уже получающие антиретровирусную терапию на момент выявления активного туберкулеза

Если пациент уже получает АРТ, то перед началом противотуберкулезной терапии необходимо проанализировать схему антиретровирусной терапии, уделяя особое внимание возможным фармакокинетическим лекарственным взаимодействиям с рифамицинами (о чем будет рассказано далее). При необходимости схему антиретровирусной терапии меняют для того, чтобы можно было назначить наиболее оптимальную схему лечения туберкулеза.

Пациенты, получающие противотуберкулезную терапию, но еще не получающие АРТ

Существует множество разных рекомендаций в отношении начала АРТ у пациентов с активным туберкулезом, опирающихся на данные обсервационных исследований и экспертные мнения [4–6]. Проведенные недавно два рандомизированных контролируемых исследования позволили получить дополнительные доказательные данные по этому вопросу. В этих исследованиях было установлено, что одновременное назначение противотуберкулезной и антиретровирусной терапии приводит к значимому снижению смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [7–8]. Вскоре будут известны результаты исследования ACTG, которые либо подтвердят справедливость текущих рекомендаций в отношении начала АРТ у пациентов с активным туберкулезом, либо послужат основой для их изменения.

В исследовании SAPIT, проведенном в ЮАР, ВИЧ-инфицированные пациенты с открытой формой туберкулеза (выделяющие микобактерии туберкулеза с мокротой) и количеством лимфоцитов CD4 <500 мкл⁻¹ были рандомизированы в три группы лечения: две группы одновременного лечения, когда АРТ начинали либо в первые 4 недели противотуберкулезной терапии, либо через 2 месяца (т. е. одновременно с началом фазы продолжения противотуберкулезной терапии), и группу последовательного лечения, когда АРТ начинали после завершения стандартного курса противотуберкулезной терапии. Для пациентов группы последовательного лечения исследование было прекращено досрочно, когда анализ промежуточных данных показал, что смертность пациентов в обеих группах одновременного лечения снизилась на 55% по сравнению с группой последовательного лечения [7]. В исследовании CAMELIA, проведенном в Камбодже [8], пациенты с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ были рандомизированы в группы начала АРТ через 2 недели и через 8 недель от начала противотуберкулезной терапии. В группе, начавшей прием АРТ через 2 недели, смертность была ниже на 34% по сравнению с группой, начавшей АРТ через 8 недель от начала противотуберкулезной терапии ($p = 0,002$). Выборки пациентов в этих двух исследованиях различались: медиана количества лимфоцитов CD4 у участников исследования SAPIT составляла 140–150 мкл⁻¹; в исследовании CAMELIA медиана количества лимфоцитов CD4 на момент включения в исследование составляла 25 мкл⁻¹. В обоих исследованиях низкое количество лимфоцитов

CD4 на момент начала исследования служило неблагоприятным прогностическим фактором в отношении выживаемости. В обоих исследованиях у пациентов был великолепный ответ на АРТ: через 12 месяцев у 90% участников в исследовании SAPIT и у >95% участников в исследовании CAMELIA было зарегистрировано полное подавление вирусной нагрузки (<400 копий/мл). Хотя в обоих исследованиях у пациентов, начинавших получать АРТ раньше, чаще развивался ВСВИС, это не приводило к увеличению смертности.

На основании имеющихся данных и потенциальной пользы от проведения АРТ пациентам с активным туберкулезом, Экспертная комиссия рекомендует:

- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹ АРТ следует начинать в первые 2–4 недели после начала противотуберкулезной терапии (**AI**).
- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 200–500 мкл⁻¹ Экспертная комиссия рекомендует начинать АРТ в первые 2–4 недели или не позднее, чем через 8 недель после начала противотуберкулезной терапии (**AIII**).
- Пациентам с количеством лимфоцитов CD4 >500 мкл⁻¹ большинство членов Экспертной комиссии также рекомендуют начинать АРТ в первые 8 недель от начала противотуберкулезной терапии (**BIII**).

Всем ВИЧ-инфицированным беременным с активным туберкулезом АРТ следует начинать как можно раньше, как для поддержания здоровья матери, так и для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) (**AIII**). Усиленный иммунный или воспалительный ответ на АРТ у пациентов с некоторыми проявлениями туберкулеза, в том числе менингитом, перикардитом или дыхательной недостаточностью, может вызвать угрозу для жизни. В этих обстоятельствах допустимо превышение рекомендованных сроков начала АРТ на короткое время (**CIII**).

Лекарственные взаимодействия противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов

Препараты из группы рифамицинов являются очень важными составляющими схем противотуберкулезной терапии для лечения туберкулеза, чувствительного к лекарственным препаратам. Однако как рифампин, так и рифабутин являются индукторами изоферментов цитохрома P450 (CYP) и фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УГТ)-1A1 и вступают в лекарственные взаимодействия с большинством антиретровирусных препаратов, в том числе всеми ИП, нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), мавиравоком (MVC) и ралтегравиром (RAL). Рифампин – сильный индуктор ферментов, метаболизирующих антиретровирусные препараты, поэтому при одновременном применении происходит ускорение выведения антиретровирусных препаратов и существенное снижение системного воздействия антиретровирусных препаратов. Рифабутин, более слабый индуктор ферментов, служит альтернативой рифампину. Поскольку рифабутин служит субстратом изоферментов системы цитохрома P450, на его метаболизм могут влиять препараты групп ННИОТ или ИП, о чем будет рассказано далее. В таблицах **15a** и **15b** содержится информация о величине и степени значимости этих взаимодействий и приводятся рекомендации по коррекции доз рифамицинов и отдельных антиретровирусных препаратов при одновременном применении. После тщательного выбора препаратов и необходимой коррекции доз необходимо тщательно контролировать эффективность противотуберкулезной и антиретровирусной терапии. При недостаточном снижении вирусной нагрузки ВИЧ или недостаточном ответе на противотуберкулезную терапию необходимо безотлагательно оценить степень соблюдения режима приема препаратов, определить сывороточные концентрации препаратов (рассмотреть возможность проведения мониторинга сывороточных концентраций (МСК) препаратов) и исключить приобретенную резистентность возбудителей к лекарственным препаратам.

Рифамицины и ННИОТ

Рифампин ускоряет метаболизм как невирапина (NVP) [9], так и эфавиренза (EFV) [10], что приводит к уменьшению системного воздействия ННИОТ. При этом фармакокинетика EFV меняется в меньшей степени, чем фармакокинетика NVP. Несмотря на лекарственные взаимодействия, данные некоторых observational исследований свидетельствуют о том, что при применении EFV [11–12] и NVP [13–14] в стандартных дозах в сочетании с рифампином можно добиться хороших вирусологических, иммунологических и клинических результатов лечения.

Рифабутин не оказывает значимого влияния на фармакокинетику EFV и NVP. Поскольку и EFV, и NVP ускоряют метаболизм рифабутина, рекомендуется увеличивать дозу рифабутина при одновременном применении с этими препаратами. Об одновременном применении рифампина и этравирина (ETR) известно очень мало; тем не менее, поскольку рифампин теоретически усиливает метаболизм ETR, одновременное применение этих препаратов не рекомендуется. В этой ситуации рекомендуется назначать рифабутин.

Рифамицины и ИП

Рифампин значительно уменьшает системное воздействие ИП, несмотря на усиление ИП ритонавиром, в результате чего повышается риск неудачи АРТ [15–16]. Некоторые исследователи изучали возможности одновременного применения рифампина и ИП при увеличении дозы ритонавира или удвоения дозы ИП для преодоления индукционного действия рифампина. Однако эти исследования были прекращены досрочно из-за высокой частоты тяжелых гепатотоксических побочных эффектов и выраженной непереносимости со стороны ЖКТ [15, 17–18]. Поэтому одновременное применение рифампина и ИП **не рекомендуется (AII)**.

Поскольку рифабутин оказывает менее выраженное влияние на фармакокинетику усиленных ритонавиром ИП, это препарат выбора из группы рифамицинов для одновременного приема с ИП-содержащими схемами АРТ **(AII)**. Как усиленные, так и не усиленные ритонавиром ИП подавляют метаболизм рифабутина, и оптимальная доза рифабутина еще не установлена. Большинство производителей ИП рекомендуют назначать рифабутин в дозе 150 мг через день (вместо стандартной дозы, равной 300 мг один раз в сутки). У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих ИП в составе схемы АРТ и рифабутин через день, наблюдалось недостаточное системное воздействие рифабутина [19–20] и формирование резистентности микобактерии туберкулеза к рифабутину [19, 21]. По возможности следует проводить МСК рифабутина для оценки величины системного воздействия рифабутина.

Рифамицины и MVC или RAL

MVC служит субстратом для изофермента CYP3A4, поэтому рифампин существенно снижает концентрацию MVC. При необходимости одновременного применения дозу MVC следует увеличить. В качестве альтернативы можно назначить рифабутин (рекомендуемые дозы MVC при одновременном применении с рифамицинами см. в таблице 15d.)

Рифампин, сильный индуктор фермента УГТ-1A1, значительно ускоряет метаболизм RAL [22]. При одновременном применении с рифампином дозу RAL следует увеличить до 800 мг 2 раза в сутки. Рифабутин влияет на метаболизм RAL в минимальной степени и, возможно, более предпочтителен в этой ситуации.

Токсические побочные эффекты противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов

Антиретровирусные и противотуберкулезные препараты, особенно изониазид, рифампин и пиперазидин, могут вызывать лекарственный гепатит. Тем не менее, эти противотуберкулезные препараты первого ряда должны применяться для лечения активного туберкулеза, даже в сочетании с другими потенциально гепатотоксичными препаратами или при наличии заболевания печени **(AIII)**. Пациенты, получающие потенциально гепатотоксичные препараты, должны находиться под тщательным клиническим (частые осмотры для выявления клинических симптомов гепатита) и лабораторным наблюдением (частое определение показателей функции печени). Периферическая нейропатия может возникать на фоне приема изониазида, диданозина (ddl) или ставудина (d4T), а также может быть клиническим проявлением ВИЧ-инфекции. Все пациенты, получающие изониазид, должны также получать пиридоксин для уменьшения риска периферической нейропатии. Пациентов следует регулярно и тщательно осматривать для выявления токсических побочных эффектов лекарственных препаратов. Если в схему АРТ входят ddl или d4T, то необходимо заменить их на альтернативные препараты.

ВСВИС в форме обострения туберкулеза на фоне приема антиретровирусных препаратов

ВСВИС протекает в двух формах — «манифестация латентного заболевания» и «парадоксальная реакция на лечение». Механизм развития обеих форм ВСВИС одинаков: восстановление функции иммунной системы на фоне приема антиретровирусных препаратов, в результате которого развивается избыточный

иммунный ответ на присутствующие в организме микобактерии туберкулеза и (или) антигены. Манифестирующий ВСВИС — появление клинической симптоматики активного туберкулеза вскоре после начала приема антиретровирусных препаратов. Парадоксальный ВСВИС — ухудшение клинического течения туберкулеза на фоне противотуберкулезной терапии после начала приема антиретровирусных препаратов. Проявления ВСВИС могут быть от легких до тяжелых и даже угрожающих жизни. По данным разных исследователей, у пациентов, начавших прием АРТ после того, как у них был диагностирован туберкулез, частота ВСВИС составляет от 8% до более чем 40%, в зависимости от применяющихся диагностических критериев ВСВИС и интенсивности наблюдения за пациентами [23–24].

К прогностическим факторам ВСВИС относятся: количество лимфоцитов CD4 <50 мкл⁻¹, высокие количественные показатели лимфоцитов CD4 на фоне АРТ, высокая вирусная нагрузка до начала АРТ и низкая вирусная нагрузка на фоне АРТ, тяжесть течения туберкулеза, в частности, высокая концентрация возбудителя, менее чем 30-дневный интервал между началом противотуберкулезной терапии и началом АРТ [5, 25–29]. Большинство случаев ВСВИС у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом развиваются в первые 3 месяца после начала противотуберкулезной терапии. Откладывание начала АРТ на 2–8 недель снижает риск возникновения и тяжесть проявлений ВСВИС, однако, прежде чем принимать такое решение, следует соотнести его с потенциальной пользой раннего начала АРТ, которая состоит в улучшении функции иммунной системы, предотвращении прогрессирования ВИЧ-инфекции и уменьшении смертности.

При легких и умеренных проявлениях ВСВИС проводят симптоматическое лечение или назначают нестероидные противовоспалительные препараты. В более тяжелых случаях успешно применяют кортикостероиды. В недавно проведенном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании была продемонстрирована польза от лечения кортикостероидами — у пациентов, получавших кортикостероиды, количество дней пребывания в стационаре было меньше, а количество баллов по шкале Карновского (оценка общего состояния пациента) было выше, при этом нежелательных последствий такого лечения не отмечалось [30]. Развитие ВСВИС не является показанием к отмене ни противотуберкулезного лечения, ни АРТ, поскольку оба вида терапии необходимы для выживания пациента (AIII).

Восстановление иммунной системы на фоне АРТ: появление положительных результатов туберкулиновой кожной пробы (ТКП) и теста с высвобождением гамма-интерферона (IGRA) у пациентов, у которых ранее эти пробы были отрицательными

Восстановление иммунной системы на фоне АРТ может привести к «снятию маски» с латентного туберкулеза (т. е. появление положительных результатов туберкулиновой кожной пробы (ТКП) и теста с высвобождением гамма-интерферона (IGRA) на специфические белки *Mycobacterium tuberculosis* у пациентов, у которых ранее эти пробы были отрицательными). Положительный результат теста IGRA, как и положительный результат ТКП, в отсутствие клинических проявлений активного туберкулеза указывает на наличие латентного туберкулеза [31]. Поскольку латентный туберкулез также нуждается в лечении, врачам следует знать об этом феномене. Пациентам с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (количеством лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹) и отрицательными результатами ТКП и IGRA следует повторить ТКП и IGRA после начала АРТ, когда количество лимфоцитов CD4 увеличится до величины >200 мкл⁻¹ [32] (VII).

Оказание помощи ВИЧ-инфицированным пациентам с туберкулезом

Объединение услуг по диагностике и лечению туберкулеза и ВИЧ-инфекции в одном учреждении и (или) тесное сотрудничество между врачами, лечебными учреждениями и программами общественного здравоохранения для ВИЧ-инфицированных и больных туберкулезом необходимо для улучшения соблюдения режима приема препаратов и частоты случаев завершения полного курса противотуберкулезной терапии, уменьшения токсических побочных эффектов препаратов и улучшения результатов лечения ВИЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных с активным туберкулезом [4]. Эти пациенты должны получать помощь в соблюдении режима терапии, в том числе консультации по вопросам соблюдения режима терапии и, при необходимости, получать препараты в режиме DOT-терапии (AII). Упрощение режима приема АРТ или применение комбинированных препаратов с фиксированными дозами также помогает улучшить соблюдение режима терапии.

Литература

1. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148(5): 1292–1297.
2. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis.* 1997; 25(2): 242–246.
3. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, et al. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151(1): 129–135.
4. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-4): 1-207; quiz CE201–204.
5. French MA. Disorders of immune reconstitution in patients with HIV infection responding to antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2007; 4(1): 16-21.
6. Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44(2): 229–234.
7. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010; 362(8): 697–706.
8. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. Paper presented at: XVIII International AIDS Conference; July 18–23, 2010; Vienna, Austria. Abstract THLB106.
9. Cohen K, van Cutsem G, Boulle A, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy on nevirapine plasma concentrations in South African adults with HIV-associated tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(2): 389–393.
10. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(9): 681–690.
11. Friedland G, Khoo S, Jack C, et al. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(6): 1299–1302.
12. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS.* 2006; 20(1): 131–132.
13. Shipton LK, Wester CW, Stock S, et al. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(3): 360–366.
14. Moses M, Zachariah R, Tayler-Smith K, et al. Outcomes and safety of concomitant nevirapine and rifampicin treatment under programme conditions in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14(2): 197–202.
15. L'Homme R F, Nijland HM, Gras L, et al. Clinical experience with the combined use of lopinavir/ritonavir and rifampicin. *AIDS.* 2009; 23(7): 863-865.
16. Mallolas J, Sarasa M, Nomdedeu M, et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2007; 8(2): 131–134.
17. Gray A, Abdool Karim SS, Gengiah TN. Ritonavir/saquinavir safety concerns curtail antiretroviral therapy options for tuberculosis-HIV-co-infected patients in resource-constrained settings. *AIDS.* 2006; 20(2): 302–303.
18. Haas DW, Koletar SL, Laughlin L, et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50(3): 290–293.
19. Weiner M, Benator D, Burman W, et al. Association between acquired rifampicin resistance and the pharmacokinetics of rifabutin and isoniazid among patients with HIV and tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(10): 1481–1491.
20. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(9): 1305–1311.
21. Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(10): 1471–1474.
22. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(7): 2852–2856.
23. Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010; 24(1): 103–108.
24. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(8): 516–523.
25. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Phoorisri T, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis

- among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006; 53(6): 357–363.
26. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004; 18(12): 1615–1627.
27. Colebunders R, John L, Huyst V, et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(9): 946–953.
28. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther.* 2005; 10(3): 417–422.
29. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS.* 2007; 21(3): 335–341.
30. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010; 24(15): 2381–2390.
31. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007; 146(5): 340–354.
32. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002; 16(14): 1976–1979.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Соблюдение режима приема АРТ (обновлено 3 ноября 2008 года)

Наблюдается высокий уровень корреляции между повышением степени соблюдения режима антиретровирусной терапии (АРТ) и увеличением вероятности достижения и поддержания полного вирусологического ответа, снижением частоты формирования резистентных штаммов, увеличением продолжительности жизни пациентов и улучшением качества жизни [1–2]. Поскольку антиретровирусная терапия назначается пожизненно, а в настоящее время многие пациенты начинают получать антиретровирусную терапию в отсутствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции, на фоне хорошего состояния здоровья и самочувствия, соблюдение режима лечения представляет собой особенно трудную проблему, для решения которой требуются значительные усилия как со стороны пациента, так и со стороны медицинских работников. Этот раздел руководства знакомит врачей с основными подходами к решению этой важной и очень сложной проблемы.

Прогностические факторы соблюдения режима лечения

Степень соблюдения режима лечения зависит от особенностей пациента, схемы лечения, условий лечения (в стационаре или амбулаторно), а также от взаимоотношений между пациентом и лечащим врачом [3]. Очень важно предоставлять пациенту понятную ему информацию о ВИЧ-инфекции и о схеме терапии, которая ему назначена, поскольку это в значительной степени способствует соблюдению режима терапии. На высокий риск недостаточного соблюдения режима терапии указывают следующие факторы:

- низкий уровень образования [4];
- определенные возрастные изменения (например, потеря зрения, когнитивные нарушения) [5];
- психосоциальные проблемы (например, депрессия, отсутствие постоянного места жительства, недостаточная социальная поддержка, стрессовые события, деменция, психоз) [6];
- активное употребление психоактивных веществ (но не употребление в прошлом), особенно недавно возвращение к употреблению психоактивных веществ после периода ремиссии;
- стигма [7];
- трудности, связанные с приемом препаратов (например, трудно глотать таблетки, режим приема препаратов не укладывается в привычный образ жизни);
- сложность режима терапии (например, большое количество принимаемых в сутки таблеток, необходимость частого приема препаратов, требования к режиму и рациону питания);
- побочные эффекты препаратов;
- усталость от лечения.

В исследованиях, посвященных соблюдению режима лечения, которые проводились в самом начале эпохи комбинированной АРТ, было показано, что при применении схемы с не усиленным ритонавиром ингибитором протеазы (ИП) для полного подавления репликации вируса необходимо принимать не менее 95% доз препаратов [8]. Результаты недавно проведенных исследований на эту тему, в которых пациенты получали схемы с усиленным ритонавиром ИП или нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ), свидетельствуют о том, что при лечении усиленным ритонавиром ИП или эфавирензом (EFV) возможны некоторые отклонения от назначенного времени приема вследствие более длительного периода полувыведения этих препаратов [9–10]. Тем не менее, врачи должны убеждать пациентов как можно точнее придерживаться назначенного режима терапии при назначении любой схемы АРТ.

Оценка степени соблюдения режима терапии

Для оценки степени соблюдения режима терапии нет метода, который бы считался «золотым стандартом» [1], однако существует множество инструментов и методов оценки соблюдения терапии с подтвержденной эффективностью. Хотя при опросе пациента о соблюдении режима терапии, по оценкам, получают данные, превышающие степень соблюдения режима лечения примерно на 20% [11], они все

равно коррелируют с частотой вирусологического ответа [12]. Поэтому, если пациент сообщает о субоптимальной степени соблюдения режима терапии, то это с высокой вероятностью указывает на несоблюдение режима терапии, и к такой информации следует относиться очень серьезно.

Опрос пациента о соблюдении режима терапии должен проводиться регулярно в формате простой открытой непредвзятой структурированной беседы, при этом пациент должен почувствовать, что медицинский работник считает нормальным неидеальный прием препаратов и не ждет ответа о том, что все хорошо. Опрос остается наиболее полезным методом для оценки и длительного наблюдения за уровнем соблюдения режима лечения в амбулаторных условиях. Опрос о количестве доз, принятых в течение последних трех дней или последней недели с достаточной точностью отражает соблюдение режима лечения на протяжении длительного времени и представляет собой наиболее простой и удобный метод оценки степени соблюдения режима терапии для применения как в клинических исследованиях, так и в клинической практике [1]. Существуют и другие эффективные методы. В одном исследовании было обнаружено, что оценка пациентами степени соблюдения режима лечения за прошедший месяц по 6-балльной шкале дает более точные результаты, чем ответы на вопросы типа «как часто вы пропускаете прием очередной дозы» или «сколько доз препаратов вы приняли в течение последних 3 дней (или 7 дней)» [13]. В дополнение к опросу пациента можно проверять записи в журнале выдачи препаратов или подсчитывать таблетки [14]. Можно оценивать степень соблюдения режима лечения с помощью электронных устройств (например, крышек со встроенным электронным микросчетчиком, электронных таблеток). Однако эти устройства есть не во всех клиниках.

Мероприятия по улучшению степени соблюдения режима лечения

Перед тем как приступить к назначению антиретровирусной терапии врач должен оценить готовность пациента принимать препараты, наличие факторов, препятствующих строгому соблюдению режима лечения (психическое заболевание, активное употребление наркотиков и т. д.), по поводу которых пациенту может потребоваться дополнительная помощь, уровень знаний пациента о ВИЧ-инфекции и антиретровирусной терапии, наличие у пациента социальной поддержки и постоянного места жительства, обстановку на работе и дома, а также привычный образ жизни. Пациент должен понимать, что первая схема терапии дает ему наибольший шанс длительное время принимать вирусологически эффективную терапию с простым режимом приема, препятствующую формированию резистентных штаммов вируса. Необходимо определить, каким образом можно помочь конкретному пациенту соблюдать режим терапии исходя из его образа жизни, психосоциальных потребностей (мешающих соблюдению режима лечения) и необходимости обучения и консультирования с учетом уровня образования.

Очень важно вовлекать пациента в процесс принятия клинических решений, касающихся тактики лечения и выбора индивидуальной схемы антиретровирусной терапии [14]. Понятный пациенту режим терапии, который он согласен выполнять, служит залогом успешности лечения [15–16]. Установление доверительных взаимоотношений с пациентом и сохранение доверия пациента в течение длительного времени способствует лучшему соблюдению режима приема препаратов и достижению хороших долгосрочных результатов лечения. Врач должен терпеливо и настойчиво стремиться установить такие отношения перед тем как начинать терапию, для чего может потребоваться несколько визитов пациента в клинику (за исключением случаев, когда состояние пациента не позволяет откладывать терапию).

Для улучшения степени соблюдения режима АРТ разработано много методов, подходов и мероприятий, доказавших свою эффективность. Например, результаты мета-анализа данных 19 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности разных методов улучшения соблюдения режима АРТ, показали, что пациенты, с которыми проводилась работа по улучшению степени соблюдения режима АРТ, в 1,5 раза чаще сообщали о приеме 95% доз препаратов, и у них в 1,25 раза чаще наблюдался вирусологический ответ на терапию по сравнению с пациентами, находившимися в тех же условиях, с которыми такая работа не проводилась [17]. Эффективные способы повышения степени соблюдения режима терапии включали работу с пациентом и улучшение переносимости режима терапии. Различные методы оказания поддержки пациентам с целью улучшения соблюдения режима терапии включают группы поддержки пациентов, получающих АРТ, помощь равных консультантов, поведенческие вмешательства, когнитивно-поведенческую терапию, использование вспомогательных напоминающих устройств, помощь общественных патронажных работников и инструкторов из числа ВИЧ-инфицированных. Медицинский персонал, в том числе медицинские сестры, младшие медицинские сестры,

фармацевты, помощники фармацевтов и социальные работники играют важную роль в успешных программах по улучшению степени соблюдения режима терапии [18–21]. Помимо этого, важно стремиться устранять факторы, препятствующие соблюдению режима лечения, в частности, лечить активную зависимость от психоактивных веществ, депрессию, оказывать помощь в решении проблемы с жильем и т. д.

Достижения в области разработки антиретровирусных препаратов за последние несколько лет позволили существенно упростить многие схемы антиретровирусной терапии, особенно для пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты. Назначение схем АРТ с простыми и удобными режимами приема препаратов в сутки, без каких-либо требований к режиму и рациону питания и с низкой частотой и интенсивностью побочных эффектов способствует улучшению соблюдения режима лечения. При составлении текущих рекомендаций простота режима приема препаратов принималась во внимание наряду с вирусологической эффективностью схемы терапии.

Оценка степени соблюдения режима приема препаратов и консультирование должны проводиться при каждом визите пациента в клинику любым обученным членом медицинской бригады. Доказана эффективность стратегии приема препаратов в присутствии наблюдателя (DOT) при лечении активных наркопотребителей [22]. В условиях ограниченных ресурсов очень успешной оказалась стратегия DOT, когда пациенты принимали препараты в присутствии не медицинского работника, а социального патронажного работника, и такие программы с успехом начали применяться на территории Соединенных Штатов [23]. Хотя стратегия DOT достаточно трудоемка и ее достаточно сложно организовать, возможна адаптация этой стратегии к условиям работы конкретной клиники, например, проведение DOT несколько дней в неделю [24].

Заключение

В работе по улучшению степени соблюдения режима лечения заметны существенные достижения – определены прогностические факторы, способы оценки, а также разработаны эффективные методы улучшения степени соблюдения режимов АРТ. Учитывая множество предложенных способов оценки и методов улучшения степени соблюдения режима лечения, медицинским работникам следует выбирать те способы и методы, которые наилучшим образом подходят для их лечебного учреждения, соответствуют имеющимся ресурсам и категориям пациентов. Сложность и важность этой проблемы заставляют врачей искать новые, ориентированные на работу с пациентом вмешательства для улучшения текущей степени соблюдения режима лечения и профилактики недостаточного соблюдения режима лечения. Вовремя выявленное недостаточное соблюдение режима лечения и своевременное вмешательство значительно снижают вероятность формирования резистентных штаммов вируса и риск вирусологической неудачи терапии.

Таблица 12. Стратегии по улучшению степени соблюдения режима терапии

Стратегии	Примеры
Применять комплексный подход к обслуживанию пациентов с помощью многопрофильных бригад. Создать многопрофильную бригаду специалистов, которой пациент доверяет и к членам которой он всегда может обратиться	<ul style="list-style-type: none"> • Медсестры, социальные работники, фармацевты, помощники фармацевтов
Установить доверительные отношения с пациентом	
Установить готовность пациента начать АРТ	
До начала АРТ постараться выявить потенциальные факторы, мешающие строгому соблюдению режима лечения	<ul style="list-style-type: none"> • Психосоциальные проблемы • Активное употребление психоактивных веществ или высокий риск рецидива • Низкий уровень образования • Плотный дневной график и /или частые поездки/командировки • Сохранение в тайне ВИЧ-статуса • Сомнения в эффективности АРТ • Страховка не покрывает стоимость медикаментозного лечения
Предоставить пациенту необходимую помощь и ресурсы	<ul style="list-style-type: none"> • Направление к психиатру и/или наркологу • Организация страхового покрытия медикаментозного лечения • Таблетницы
Выбирать схему антиретровирусной терапии совместно с пациентом	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть совместно с пациентом все возможные варианты схем АРТ, подробно останавливаясь на побочных эффектах, кратности приема препаратов в сутки, количестве принимаемых таблеток в сутки, условиях хранения препаратов, требований к режиму и рациону питания, а также последствиях несоблюдения режима лечения
Оценивать степень соблюдения режима лечения при каждом визите пациента в клинику	<ul style="list-style-type: none"> • Использовать простые анкеты, которые пациент может заполнить в приемной • Обучить других членов многопрофильной бригады оценивать степень соблюдения режима лечения • Задавать пациенту открытые вопросы, предполагающие развернутый ответ (например, <i>«пожалуйста, расскажите мне, как вы принимали препараты в течение последних трех дней».</i>)
Определить категорию недостаточного соблюдения режима лечения	<ul style="list-style-type: none"> • Не получал препараты по рецепту • Не принимал назначенную(-ые) дозу(-ы) препарата в назначенное время • Не выполнял требования к режиму и рациону питания
Определить причины недостаточного соблюдения режима лечения	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты препаратов • Сложность режима терапии (количество принимаемых таблеток в сутки, кратность приема препаратов в сутки и т. д.) • Трудности с проглатыванием больших таблеток/капсул • Забывчивость • непонимание инструкций по дозированию препаратов • Недостаточное понимание опасности развития резистентности вируса к препаратам и связи между недостаточным соблюдением режима терапии и формированием резистентности вируса • Усталость от приема лекарств • Другие факторы (см. список выше)
Пересмотреть и упростить режим лечения, если это возможно	

Литература

1. Chesney MA. The elusive gold standard. Future perspectives for HIV adherence assessment and intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(Suppl 1): S149–155.
2. World Health Organization (WHO). Adherence to long term therapies – evidence for action. 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
3. Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, et al. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med*. 2004; 19(11): 1096–1103.
4. Marcus EN. The silent epidemic—the health effects of illiteracy. *N Engl J Med*. 2006; 355(4): 339–341.
5. van Eijken M, Tsang S, Wensing M, et al. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging*. 2003; 20(3): 229–240.
6. Halkitis PN, Shrem MT, Zade DD, et al. The physical, emotional and interpersonal impact of HAART: exploring the realities of HIV seropositive individuals on combination therapy. *J Health Psychol*. 2005; 10(3): 345–358.
7. Carr RL, Gramling LF. Stigma: a health barrier for women with HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2004; 15(5): 30–39.
8. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1): 21–30.
9. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(7): 939–941.
10. Raffa JD, Tossonian HK, Grebely J, et al. Intermediate highly active antiretroviral therapy adherence thresholds and empirical models for the development of drug resistance mutations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47(3): 397–399.
11. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(8): 1417–1423.
12. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, et al. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: A review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav*. 2006; 10(3): 227–245.
13. Lu M, Safren SA, Skolnik PR, et al. Optimal recall period and response task for self-reported HIV medication adherence. *AIDS Behav*. 2008; 12(1): 86–94.
14. Bieszk N, Patel R, Heaberlin A, et al. Detection of medication nonadherence through review of pharmacy claims data. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60(4): 360–366.
15. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26(5): 331–342.
16. Williams A, Friedland G. Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clin Care*. 1997; 9(7): 51–54, 58.
17. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, et al. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(Suppl 1): S23–35.
18. McPherson-Baker S, Malow RM, Penedo F, et al. Enhancing adherence to combination antiretroviral therapy in non-adherent HIV-positive men. *AIDS Care*. 2000; 12(4): 399–404.
19. Kalichman SC, Cherry J, Cain D. Nurse-delivered antiretroviral treatment adherence intervention for people with low literacy skills and living with HIV/AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2005; 16(5): 3–15.
20. Remien RH, Stirratt MJ, Dognin J, et al. Moving from theory to research to practice. Implementing an effective dyadic intervention to improve antiretroviral adherence for clinic patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(Suppl 1): S69–78.
21. Mannheimer SB, Morse E, Matts JP, et al. Sustained benefit from a long-term antiretroviral adherence intervention. Results of a large randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(Suppl 1): S41–47.
22. Altice FL, Maru DS, Bruce RD, et al. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(6): 770–778.
23. Behforouz HL, Kalmus A, Scherz CS, et al. Directly observed therapy for HIV antiretroviral therapy in an urban US setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36(1): 642–645.
24. Goggin K, Liston RJ, Mitty JA. Modified directly observed therapy for antiretroviral therapy: a primer from the field. *Public Health Rep*. 2007; 122(4): 472–481.

Побочные эффекты антиретровирусных препаратов

(обновлено 10 января 2011 года)

Побочные эффекты наблюдаются на фоне приема всех антиретровирусных (АРВ) препаратов и служат одной из самых частых причин перехода на другую схему антиретровирусной терапии или полного прекращения антиретровирусной терапии (АРТ), а также недостаточного соблюдения режима лечения [1]. По данным рандомизированных исследований, с появлением новых схем АРТ отмечается снижение частоты побочных эффектов, препятствующих продолжению приема первой схемы АРТ у ранее не получавших АРТ пациентов, и на сегодняшний день в целом частота таких случаев не превышает 10%. Однако большинство клинических исследований включают относительно короткий период наблюдения за пациентами, поэтому отдаленные осложнения антиретровирусного лечения могут недооцениваться. В Швейцарском когортном исследовании за шестилетний период наблюдения была установлена связь между отклонениями лабораторных показателей от нормы (как побочными эффектами АРТ) и повышенными показателями смертности, что свидетельствует о важности выявления и устранения побочных эффектов в рамках общего диспансерного наблюдения за пациентами [2].

Выявлено несколько факторов, предрасполагающих к развитию некоторых побочных эффектов антиретровирусных препаратов. Например, женщины в большей степени предрасположены к развитию синдрома Стивенса–Джонсона, кожной сыпи и лекарственного гепатита на фоне приема невирапина (NVP) (женщины, ранее не получавшие АРТ, у которых количество лимфоцитов CD4 >250 кл⁻¹) [3–5]; кроме того, у женщин чаще развивается лактацидоз на фоне лечения нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) [6–8]. Помимо принадлежности к женскому полу есть и другие факторы, способствующие развитию побочных эффектов: одновременный прием лекарственных препаратов с перекрывающимся профилем побочных эффектов или с аддитивной токсичностью; сопутствующие заболевания и состояния, при которых повышен риск развития тяжелых побочных эффектов (например, алкоголизм [9] или сопутствующий вирусный гепатит, на фоне которых повышается риск гепатотоксического побочного действия лекарственных препаратов [10–12]); лекарственные взаимодействия, при которых повышается риск дозозависимых побочных эффектов (например, рибавирин усиливает дозозависимые побочные эффекты диданозина [ddI]) [13–15]); генетические факторы, обеспечивающие предрасположенность к развитию реакции гиперчувствительности к абакавиру (ABC) [16–17].

Хотя основные задачи антиретровирусной терапии сводятся к полному подавлению репликации ВИЧ в течение как можно более длительного времени и улучшению функции иммунной системы, более глобальная цель состоит в том, чтобы подобрать для пациента не только эффективную, но и безопасную схему антиретровирусной терапии. Для этого нужно учитывать не только возможные токсические эффекты всех препаратов, входящих в схему АРТ, но также сопутствующие заболевания, прием других лекарственных препаратов и случаи непереносимости лекарственных препаратов в прошлом.

Сведения о побочных эффектах антиретровирусных препаратов представлены в нескольких таблицах:

В **таблице 13** приведен перечень наиболее частых и (или) тяжелых побочных эффектов, возникающих на фоне приема антиретровирусных препаратов разных групп. В **таблицах 1–6 приложения В** содержится информация о наиболее распространенных побочных эффектах отдельных антиретровирусных препаратов. Некоторое количество рекомендаций по лечению осложнений АРТ опубликовано в литературе; в таблицах они не приводятся [18–21].

Таблица 13. Частые и (или) тяжелые побочные эффекты антиретровирусных препаратов разных групп (обновлено 10 января 2011 года) (дополнительную информацию см. в приложении В.) Стр. 1 из 5.

Побочные эффекты	НИОТ	ННИОТ	ИП	ИМ (ингибитор переноса цепи интгразы)	ИС (ингибитор слития)
Повышение кровоточности			Все ИП: ↑ частота спонтанных кровотечений, гематурия при гемофилии. ПРУ: зарегистрированы случаи внутрисосудистых тромбозов. К факторам риска относятся очаговые поражения ЦНС, травма; хирургическое вмешательство; артериальная гипертензия; злоупотребление алкоголем; коагулопатия, лечение антикоагулянтами или антитромбоцитарными препаратами, в том числе прием витамина E.		
Угнетение кроветворения в костном мозге	ZDV: анемия, нейтропения.				
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)	ABC и ddI: в некоторых (но не во всех) когортных исследованиях отмечалось увеличение частоты инфарктов миокарда (ИМ) на фоне приема этих препаратов. Риск развития ИМ был наибольшим у пациентов, у которых также были обеспризненные факторы риска ССЗ.		ИП: в некоторых когортных исследованиях отмечалось повышение риска ИМ и инсультов на фоне приема препаратов этой группы. Риск был наибольшим у пациентов, у которых также были обеспризненные факторы риска ССЗ. В отношении новых ИП данных пока недостаточно (ATV, DRV, TPV, SQV/g, ATV/g, и LPV/g: удлинение интервала PR. К факторам риска относятся нарушения строения сердца, болезни проводящей системы сердца, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, одновременный прием с д3 другими препаратами, удлиняющими интервал PR. SQV/g: удлинение интервала QT в исследовании с участием здоровых добровольцев. К факторам риска относятся сопутствующие заболевания сердца, удлиненный интервал QT или нарушения ритма до начала лечения SQV/g, а также одновременный прием с другими препаратами, удлиняющими интервал QT. Рекомендуется снять ЭКГ перед началом приема SQV и впоследствии следить за изменениями ЭКГ на фоне терапии.		
Побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС)	ddI: может вызывать быстро прогрессирующей восходящий парез, напоминая синдром Гийена-Барре (редко).	EFV: сонливость, бессонница, патологические сны, головокружение, нарушение концентрации внимания, депрессия, суицидальные мысли. Большинство симптомов притупляются или исчезают через 2–4 недели после начала терапии. Прием препарата на			

Таблица 13. Частые и (или) тяжелые побочные эффекты антитретовирусных препаратов разных групп (обновлено 10 января 2011 года) (дополнительную информацию об отдельных препаратах см. в приложении В.) Стр. 2 из 5.

Побочные эффекты	НИОТ	НИИОТ	ИП	ИИ (ингибитор переноса цепи интегразы)	ИС (ингибитор слияния)
Сахарный диабет (СД)/ Резистентность к инсулину	ZDV, ddI и ddi	ночь может способствовать уменьшению выраженности побочных эффектов. К факторам риска относятся психические заболевания в анамнезе, одновременный прием препаратов, оказывающих действие на пениху и нервную систему, а также ↑ концентрации EFV в плазме крови вследствие генетических факторов или повышения всасывания (например, при приеме во время еды).	<ul style="list-style-type: none"> • Сообщалось о развитии СД на фоне приема ИП (DDV, LPV/r), но данные по риску развития СД получены не для всех ИП. • ATV +/- RTV, по данным исследований, не нарушает чувствительность тканей к инсулину. 		
Дислипидемия	ddI > ZDV > ABC ; • ↑ ЛПНП and ТТ.	EFV • ↑ ТГ • ↑ ЛПНП • ↑ ЛПВП	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ЛПНП, ↑ТГ, ↑ЛПВП; все ИП, усиленные ритонавиром. • ↑ТГ: LPV/r = FPV/r и LPV/r > DRV/r и ATV/r. 		
Нарушения работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	Тошнота и рвота: ddI и ZDV > другие НИОТ. Панкреатит: ddI .		Непереносимость со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота). Диарея: часто на фоне приема NFV , LPV/r > DRV/r и ATV/r .		
Гепатотоксичность	Гепатотоксическое действие оказывают большинство НИОТ. ddI : на фоне длительного приема препарата регистрировались случаи развития нецирротической портальной гипертензии, в некоторых случаях с варикозным расширением вен пищевода. Жировая дистрофия печени: наиболее часто развивается на фоне приема ZDV , ddI и ddI приема NVP количество лимфоцитов CD4 Обострения гепатита: у пациентов с сопут-	NVP > другие НИИОТ NVP : • Тяжелый лекарственный гепатит, вызванный NVP , часто сопровождается кожной сыпью или симптомами гиперчувствительности. • Среди пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, риск гепатотоксичности выше у женщин, у которых на момент начала приема NVP количество лимфоцитов CD4 >250 мкл ⁻¹ , и у мужчин, у которых на момент	<ul style="list-style-type: none"> • Все ИП: лекарственные гепатиты и случаи декомпенсации болезни печени (в редких случаях со смертельным исходом) наблюдаются на фоне приема всех препаратов данной 		

Таблица 13. Частые и (или) тяжелые побочные эффекты антиретровирусных препаратов разных групп (обновлено 10 января 2011 года) (дополнительную информацию об отдельных препаратах см. в приложении В.) Стр. 3 из 5.

Побочные эффекты	НИОТ	НИИОТ	ИП	ИИ (ингибитор переноса цепи интегразы)	ИС (ингибитор слития)
<p>Реакция гиперчувствительности (РЧ) (за исключением случаев только кожной сыпи и случаев развития синдрома Стивенса-Джонсона [ССД])</p>	<p>НИОТ</p> <p>стствующим гепатитом В после отмены TDF, 3ТС (FTC) или после формирования резистентности вируса гепатита В к этим препаратам возможно развитие тяжелого обострения гепатита.</p>	<p>НИИОТ</p> <p>начала приема NVP количество лимфоцитов CD4 >400 мкг⁻¹. У женщин риск выше.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Прием NVP в половинной дозе в течение 2 недель с последующим переходом на прием полной дозы уменьшает риск развития сыпи и, возможно, гепатотоксичности, если она связана с гиперчувствительностью. • Учитывая высокий риск гепатотоксичности у пациентов с сохранной иммунной системой, NVP никогда не следует применять для постконтактной профилактики у не инфицированных ВИЧ пациентов. • NVP противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (В или С класса по классификации Чайлда-Пью). <p>NVP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром гиперчувствительности, включающий лекарственный гепатит и сыпь, который может также сопровождаться такими клиническими проявлениями, как лихорадка, общее недомогание, быстрая утомляемость (упадок сил), боли в мышцах, боли в суставах, образование пузырей, высыпания на слизистой полости рта, конъюнктивит, отек лица, эозинофилия, гранулоцитопения, лимфаденопатия и нарушение функции почек. • Среди пациентов, ранее не получавших АРВ препараты, риск гепатотоксичности выше у женщин, у которых на момент начала приема NVP количество лимфоцитов CD4 >250 мкг⁻¹, и у мужчин, у которых на момент начала приема NVP количество лимфоцитов CD4 >400 мкг⁻¹. У женщин риск выше. • Прием NVP в половинной дозе в течение 2 недель с последующим переходом на прием полной дозы уменьшает риск развития синдрома гиперчувствительности. 	<p>ИП</p> <p>группы с разной степенью интенсивности. На фоне приема TRV/g случаи гепатотоксичности отмечаются чаще, чем на фоне приема других ИП.</p> <p>IDV, ATV: желтуха вследствие непрямого bilirubinемии</p> <p>TRV/g: Противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (В или С класса по классификации Чайлда-Пью)</p>		
<p>Лактацидоз</p>	<p>НИОТ, в особенности d4T, ZDV и ddI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клинические симптомы развиваются постепенно. Сначала появляются продромальные симптомы со стороны ЖКТ, потеря 				

Таблица 13. Частые и (или) тяжелые побочные эффекты антиретровирусных препаратов разных групп (обновлено 10 января 2011 года) (дополнительную информацию об отдельных препаратах см. в приложении В.) Стр. 4 из 5.

Побочные эффекты	НИОТ	ННИОТ	ИП	ИИ (ингибитор переноса цепи интегразой)	ИС (ингибитор слямния)
	<p>веса, общая слабость и быстрая утомляемость. Лактацидоз может быстро прогрессировать с появлением тахикардии, тахипное (одышки), желтухи, мышечной слабости, изменений психического состояния, респираторного дистресса, панкреатита и полиорганной недостаточности.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Смертность в некоторых сериях клинических случаев достигала 50%, особенно у пациентов с уровнем лактата в сыворотке крови >10 ммоль/л • Повышенный риск: женский пол, ожирение <p>Изменения лабораторных показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ уровня лактата (часто >5 ммоль/л), ↑ анионный разрыв, ↑ АСТ, АЛТ, ПВ, билирубина. • ↑ активности амилазы и липазы у пациентов с панкреатитом. • ↓ pH артериальной крови, уровня бикарбоната в сыворотке крови, уровня альбумина в сыворотке крови. 				
Липодистрофия	<p>Липодистрофия: аналоги тимидина (d4T > ZDV). Возможно, чаще развивается при одновременном приеме с EFV, чем при одновременном приеме с усиленным ритонавиром ИП.</p> <p>ZDV: миопатия</p>	<p>Липодистрофия: Увеличение жировых отложений на туловище отмечается при применении EFV-, ИП- и RAL-содержащих схем АРТ; однако, причинная связь не установлена.</p>			
Миопатия / повышенные активности КФК					
Нефротоксичность / уролитиаз	<p>TDF: ↑ уровня креатинина в сыворотке крови, протеинурия, гипофосфатемия, потеря фосфата с мочой, глюкозурия, гипокальциемия, метаболический ацидоз без увеличения анионного разрыва.</p> <p>Возможно, одновременный прием ИП увеличивает риск.</p>		<p>IDV: ↑ уровня креатинина в сыворотке крови, пиурия; гидронефроз или атрофия почек</p> <p>IDV, ATV: образование камней и кристаллов; адекватная водная нагрузка уменьшает риск.</p>	<p>RAL: ↑ активности КФК, мышечная слабость и рабдомиолиз.</p>	
Остеопения / остеопороз	<p>TDF: на фоне приема тенофовира отмечается более существенное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) по сравнению с приемом ZDV, d4T и ABC.</p>	<p>Снижение МПК наблюдалось у пациентов, участвовавших в исследованиях, в которых изучалось применение разных схем, содержащих НИОТ в комбинации либо с ННИОТ, либо с ИП.</p>			

Таблица 13. Частые и (или) тяжелые побочные эффекты антиретровирусных препаратов разных групп (обновлено 10 января 2011 года) (дополнительную информацию об отдельных препаратах см. в приложении В.) Стр. 5 из 5.

Побочные эффекты	НИОТ	ННИОТ	ИП	ИИ (ингибитор переноса цепи интегразой)	ИС (ингибитор слияния)
Периферическая нейропатия	Периферическая нейропатия (боли и/или парестезии, нижние конечности > верхние конечности); d4T > ddI и ddC (возможны необратимые изменения). d4T : может вызывать быстро прогрессирующий восходящий парез, напоминающий синдром Гийена-Барре (редко).				
Сыпь		Все ННИОТ	ATV, DRV, FPV		MVC
Синдром Стивенса-Джонсона (ССД) / токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	ddI, ZDV ; зарегистрированы случаи ССД/ТЭН.	NVP > DLV, EFV, ETR Факторы риска для приема NVP : • Принадлежность к женскому полу. • Принадлежность к негроидной, монголоидной (азиатской), латиноамериканской расе.	FPV, DRV, IDV, LPV/r, ATV ; зарегистрированы случаи ССД/ТЭН.		

Сокращения:

Фармакологические группы антиретровирусных препаратов: ИИ = ингибиторы протеазы; ИС = ингибитор слияния; НИОТ = нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ = ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.
Антиретровирусные препараты: 3ТС = ламивудин; АВС = абакавир; АТV = атазанавир; АТV/r = атазанавир + ритонавир; d4T = диданозин; DLV = дельтавидин; DRV = дарунавир; DRV/r = дарунавир + ритонавир; EFV = эфавиренз; ETR = этравирин; FPV = фосампренавир + ритонавир; FTC = эмтрицитабин; IDV = индинавир; LPV/r = лопинавир + ритонавир; MVC = маравироц; NFV = нелфинавир; NVP = невирапин; RAL = ралтегравир; RTV = ритонавир; SQV/r = саквинавир + ритонавир; TDF = тенофовир; TPV = типранавир; ZDV = зидовудин.
Прочие сокращения: АЛТ = аланинаминотрансфераза; АРТ = антиретровирусная терапия; АСТ = аспартатаминотрансфераза; ВГВ = вирус гепатита В; ЖКТ = желудочно-кишечный тракт; ИМ = инфаркт миокарда; КФК = креатинфосфокиназа; ЛПВП = липопротеины высокой плотности; ЛПНП = липопротеины низкой плотности; МПК = минеральная плотность костной ткани; ПВ = протромбиновое время; РГЧ = реакция гиперчувствительности; СД = сахарный диабет; ССД = синдром Стивенса-Джонсона; ССЗ = сердечно-сосудистое заболевание; ТГ = триглицериды; ТЭН = токсический эпидермальный некролиз; ЭКГ = электрокардиограмма; ЦНС =

Литература

1. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, et al. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34(4): 407–414.
2. Keiser O, Fellay J, Opravil M, et al. Adverse events to antiretrovirals in the Swiss HIV Cohort Study: effect on mortality and treatment modification. *Antivir Ther*. 2007; 12(8): 1157–1164.
3. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(5): 538–539.
4. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(1): 124–129.
5. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck J–N, for the EuroSCAR study group. Nevirapine and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS*. 2001; 15(14): 1843–1848.
6. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, et al. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS*. 2002; 16(10): 1341–1349.
7. Bolhaar MG, Karstaedt AS. A high incidence of lactic acidosis and symptomatic hyperlactatemia in women receiving highly active antiretroviral therapy in Soweto, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(2): 254–260.
8. Geddes R, Knight S, Moosa MY, et al. A high incidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)–induced lactic acidosis in HIV–infected patients in a South African context. *S Afr Med J*. 2006; 96(8): 722–724.
9. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug–induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse–transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(Suppl 2): S80–89.
10. denBrinker M, Wit FW, Wertheim–van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co–infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV–1 infection. *AIDS*. 2000; 14(18): 2895–2902.
11. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000; 283(1): 74–80.
12. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, et al. and the APROCO Study Group. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor–containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus–infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44(12): 3451–3455.
13. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*. 2001; 357(9252): 280–281.
14. Guyader D, Poinsignon Y, Cano Y, Saout L. Fatal lactic acidosis in a HIV–positive patient treated with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2002; 37(2): 289–291.
15. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(8): e79–80.
16. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA–B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358(6): 568–579.
17. Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen–b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(7): 1111–1118.
18. European AIDS Clinical Society. Prevention and Management of Non-Infectious Co-Morbidities in HIV. November 1, 2009; http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/2_Non_Infectious_Co_Morbidities_in_HIV.pdf.
19. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(5): 645–653.
20. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)–infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(5): 613–627.
21. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV–1 infection: recommendations of an International AIDS Society–USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31(3): 257–275.

Лекарственные взаимодействия

(обновлено 10 января 2011 года)

При выборе схемы антиретровирусной терапии (АРТ) необходимо учитывать возможные взаимодействия лекарственных препаратов друг с другом, а также с пищевыми продуктами (в том числе наличие и характер зависимости приема лекарственного препарата от приемов пищи). Для того чтобы свести к минимуму риск нежелательных лекарственных взаимодействий, необходимо очень подробно расспросить пациента обо всех препаратах, которые он принимает в настоящее время, и учесть эту информацию при подборе схемы АРТ. Кроме того, перед тем как назначать пациенту, уже получающему АРТ, любой новый препарат, в том числе отпускаемый без рецепта, необходимо оценить риск возможных лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами. В **таблицах 14–16b** перечислены наиболее значимые лекарственные взаимодействия, в которые вступают антиретровирусные препараты, указаны противопоказания и даны рекомендации по коррекции доз и замене препаратов.

Лекарственные взаимодействия ингибиторов протеазы (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ)

В основе большинства лекарственных взаимодействий, в которых участвуют антиретровирусные препараты, лежит замедление или ускорение метаболизма препаратов в печени [1]. Все ИП и ННИОТ метаболизируются в печени изоферментами цитохрома P450 (CYP), в особенности изоферментом CYP3A4. Перечень препаратов, способных существенно изменить метаболизм ИП и (или) ННИОТ, обширен, и постоянно увеличивается. В него входят в том числе лекарственные препараты, которые часто назначают ВИЧ-инфицированным для лечения сопутствующих заболеваний: гиплипидемические препараты (например, статины), бензодиазепины, блокаторы кальциевых каналов, иммунодепрессанты (например, циклоспорин и такролимус), противосудорожные препараты, рифамицины, препараты для лечения эректильной дисфункции (например, силденафил), производные алкалоидов спорыньи, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, оральные контрацептивы (ОК) и метадон. Фитопрепараты, например, средства, содержащие зверобой, также могут вступать в нежелательные взаимодействия с антиретровирусными препаратами, повышая риск развития побочных эффектов.

Все ИП являются субстратами изофермента CYP3A4, поэтому в присутствии индукторов или ингибиторов изоферментов CYP скорость их метаболизма меняется. Некоторые ИП сами являются индукторами или ингибиторами других изоферментов CYP, транспортного белка Р-гликопротеина, а также других транспортных белков в кишечнике и в других органах. Типранавир (TPV), например, является мощным индуктором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Однако одновременное воздействие типранавира и ритонавира (TPV/r) *in vivo* подавляет активность изоферментов CYP3A. Поэтому концентрации препаратов, которые метаболизируются только изоферментами CYP3A, в присутствии типранавира/ритонавира, скорее всего, будут повышаться. Влияние TPV/r на концентрацию лекарственного препарата, который является субстратом и для изоферментов CYP3A, и для транспортного белка Р-гликопротеина, точно предсказать невозможно; *in vivo* наблюдалось значимое снижение концентраций сакинавира (SQV), ампренавира (APV) и лопинавира (LPV) при одновременном применении с типранавиром/ритонавиром.

ННИОТ также являются субстратами изофермента CYP3A4 и также могут служить индукторами (невирапин [NVP]), ингибиторами (делавердин [DLV]) или смешанными индукторами/ингибиторами (эфаверенз [EFV]) изоферментов CYP. Этравирин (ETR) является субстратом изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19. Кроме того, он служит индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19. Таким образом, эти антиретровирусные препараты могут вступать в самые разные лекарственные взаимодействия между собой и с другими препаратами, которые часто назначаются ВИЧ-инфицированным для лечения сопутствующих заболеваний.

Например, применение препарата, характеризующегося узким терапевтическим диапазоном и являющегося субстратом изофермента CYP3A4, на фоне лечения мощным ингибитором изофермента CYP3A4, может привести к значительному удлинению периода полувыведения ($T_{1/2}$) этого препарата и накоплению его в организме в токсической концентрации. В такой ситуации лучше вообще не назначать одновременно такие препараты, либо снизить дозу накапливающегося препарата и внимательно следить за его дозозависимыми побочными эффектами.

В то же время ингибирующее действие ритонавира (RTV) приносит пользу при добавлении этого препарата в небольшой дозе к другому ИП, например, атазанавиру (ATV), фосампренавиру (FPV) или индинавиру (IDV) [2]. Такие ИП, как дарунавир (DRV), LPV, SQV и TPV, могут назначаться только в сочетании с ритонавиром. В клинической практике ритонавир в дозах ниже терапевтических (100–400 мг в сутки) часто используется в качестве усилителя фармакокинетики для повышения минимальной сывороточной концентрации (C_{\min}) и увеличения периода полувыведения активного ИП [3]. При повышении C_{\min} увеличивается отношение C_{\min}/IC_{50} (минимальная концентрация, снижающая репликацию вируса на 50%), при этом уменьшается риск возникновения резистентных штаммов вследствие недостаточного воздействия препарата (субоптимальной величины AUC); удлинение периода полувыведения позволяет увеличивать промежутки между приемами препаратов, что способствует лучшему соблюдению режима приема препаратов.

Напротив, при одновременном применении ИП или ННИОТ с мощным индуктором CYP3A4 может произойти снижение их сывороточных концентраций до уровня ниже минимального терапевтического, что приведет к снижению эффективности антиретровирусного лечения. В таких случаях лучше назначать альтернативные препараты, но если их нет, то следует часто определять вирусную нагрузку (уровень РНК ВИЧ в плазме крови), при необходимости корректировать дозы антиретровирусных препаратов и, по возможности, следить за изменениями сывороточных концентраций препаратов в плазме крови (мониторинг сывороточных концентраций, МСК). Например, рифамицины (рифампицин и, в меньшей степени, рифабутин), будучи индукторами изофермента CYP3A4, способны в значительной степени снижать сывороточные концентрации большинства ИП и ННИОТ [4–5]. Поскольку рифабутин является более слабым индуктором изофермента CYP3A4, его целесообразно применять вместо рифампицина для лечения туберкулеза у пациентов, получающих схемы АРТ на основе ИП, несмотря на то, что опыт применения рифампицина значительно больше [6]. В **таблицах 15а и 15b** даются рекомендации по коррекции доз препаратов при совместном использовании рифамицинов и других индукторов изофермента CYP3A4 с ИП и ННИОТ.

Лекарственные взаимодействия нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ)

В отличие от ИП и ННИОТ, эти препараты не метаболизируются в печени изоферментами цитохрома P450 (CYP). Некоторые из них метаболизируются в печени иными путями. Известны выраженные фармакодинамические взаимодействия НИОТ с другими препаратами. Среди них увеличение внутриклеточной концентрации и токсических побочных эффектов диданозина (ddl) при одновременном применении его с гидроксимочевинной [7–8] или рибавирином [9], аддитивное токсическое действие зидовудина (ZDV) и ганцикловира на костный мозг, что приводит к более выраженному угнетению кроветворения [10], конкуренция ZDV и ставудина (d4T) за внутриклеточное фосфорилирование, что приводит к взаимному подавлению фосфорилирования (антагонизм) [11]. Кроме того, описаны фармакокинетические взаимодействия НИОТ, однако механизмы некоторых из них пока не ясны. Так, сывороточная концентрация ddl увеличивается в присутствии тенофовира (TDF) [12], а сывороточная концентрация атазанавира (ATV) при одновременном применении с TDF снижается [13]. Важные лекарственные взаимодействия НИОТ перечислены в **таблице 15с**.

Лекарственные взаимодействия CCR5-блокатора

Маравирик (MVC), первый блокатор CCR5-корцепторов, одобренный для применения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), является субстратом изоферментов CYP3A и транспортного белка Р-гликопротеина. По этой причине концентрации MVC значительно возрастают в присутствии сильных ингибиторов изоферментов CYP3A (например, в присутствии ритонавира (RTV) и других ИП, за исключением TPV/r) и снижаются при одновременном применении с индукторами изоферментов CYP3A (например, с EFV или рифампином). При назначении MVC в комбинации с этими препаратами необходимо корректировать его дозу (рекомендации по коррекции дозы маравирока см. в **таблице 16b** или в **таблице 6 в приложении В**). MVC не является ни индуктором, ни ингибитором изоферментов CYP3A, и на сегодняшний день ни в одном исследовании лекарственных взаимодействий не было выявлено влияния маравирока на фармакокинетику применявшихся вместе с ним препаратов.

Лекарственные взаимодействия ингибитора интегразы

Ралтегравир (RAL), ингибитор переноса цепи провирусной ДНК ВИЧ интегразой, метаболизируется преимущественно путем глюкуронизации, осуществляемой ферментом уридин-дифосфат-(УДФ)-глюкуронозил трансферазой (УГТ)-1A1. Сильные индукторы фермента УГТ-1A1 (например, рифампин) значительно снижают концентрацию RAL [14] (рекомендации по коррекции дозы ралтегравира см. в таблице 15е). Другие индукторы фермента УГТ-1A1, например, EFV и TPV/r, также снижают концентрацию RAL. Если при одновременном применении ралтегравира с этими препаратами не достигается оптимальный вирусологический ответ, следует исключить фармакокинетическое взаимодействие.

Лекарственные взаимодействия ингибитора слияния

Ингибитор слияния энфувиртид (Т-20) представляет собой пептид из 36 аминокислот, который не проникает в человеческие клетки. Предполагается, что препарат подвергается катаболизму до входящих в его состав аминокислот с последующей их утилизацией в организме. На сегодняшний день клинически значимые лекарственные взаимодействия энфувиртида не выявлены.

Литература

1. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med.* 2001; 344(13): 984–996.
2. Acosta EP. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29 Suppl 1: S11–18.
3. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41(3): 654–660.
4. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, et al. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci.* 2008; 335(2): 126–136.
5. Spradling P, Drociuk D, McLaughlin S, et al. Drug–drug interactions in inmates treated for human immunodeficiency virus and Mycobacterium tuberculosis infection or disease: an institutional tuberculosis outbreak. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(9): 1106–1112.
6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(4): 603–662.
7. Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV–infected patients with virologic suppression. *AIDS.* 2001; 15(11): 1379–1388.
8. Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29(4): 368–373.
9. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(8): e79–80.
10. Hochster H, Dieterich D, Bozzette S, et al. Toxicity of combined ganciclovir and zidovudine for cytomegalovirus disease associated with AIDS. An AIDS Clinical Trials Group Study. *Ann Intern Med.* 1990; 113(2): 111–117.
11. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, et al. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41(6): 1231–1236.
12. Kearney BP, Sayre JR, Flaherty JF, et al. Drug–drug and drug–food interactions between tenofovir disoproxil fumarate and didanosine. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45(12): 1360–1367.
13. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, et al. Interactions between atazanavir–ritonavir and tenofovir in heavily pre-treated human immunodeficiency virus–infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(6): 2091–2096.
14. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug–metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(7): 2852–2856.

Таблица 14. Препараты, которые не следует применять одновременно с ИП, ННИОТ и ССР5-блокаторами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 2.

В этой таблице указаны препараты, которые нельзя назначать одновременно независимо от дозы и от усиления ригонавиrom. Более подробная информация о фармакокинетических взаимодействиях и коррекции доз содержится в [таблицах 15 и 16](#).

Антиретровирусные препараты ²	Препараты для лечения заболеваний сердца	Иполипидемические препараты	Противотуберкулезные препараты	Препараты для лечения заболеваний ЖКТ	Нейролептики	Психотропные препараты	Производные алкалоидов спорыньи (сосудосуживающие средства)	Фитопрепараты	Антиретровирусные препараты	Прочие
ATV +/- RTV	Нет	Ловастатин Питавастатин Симвастатин	Рифампин Рифапентин ³	Цизаприд ⁵	Пимозид	Мидазолам ⁶ Триазолам	Дитидроэрготамин Эргоновин Эрготамин Метилэргоновин	St. John's wort	ETR NVP	Алфузозин Иринотекан Сальметерол Силденафил для лечения ЛП
DRV/r	Нет	Ловастатин Питавастатин Симвастатин	Рифампин Рифапентин ³	Цизаприд ⁵	Пимозид	Мидазолам ⁶ Триазолам	Дитидроэрготамин Эргоновин Эрготамин Метилэргоновин	Препараты зверобоя	Нет	Алфузозин Сальметерол Силденафил для лечения ЛП
FPV +/- RTV	Флеканид Пропафенон	Ловастатин Питавастатин Симвастатин	Рифампин Рифапентин ³	Цизаприд ⁵	Пимозид	Мидазолам ⁶ Триазолам	Дитидроэрготамин Эргоновин Эрготамин Метилэргоновин	Препараты зверобоя	ETR	Алфузозин Сальметерол Силденафил для лечения ЛП
LPV/r	Нет	Ловастатин Питавастатин Симвастатин	Рифампин ⁴ Рифапентин ³	Цизаприд ⁵	Пимозид	Мидазолам ⁶ Триазолам	Дитидроэрготамин Эргоновин Эрготамин Метилэргоновин	Препараты зверобоя	Нет	Алфузозин Сальметерол Силденафил для лечения ЛП
RTV	Амиодарон Флеканид Пропафенон Хинидин	Ловастатин Питавастатин Симвастатин	Рифапентин ³	Цизаприд ⁵	Пимозид	Мидазолам ⁶ Триазолам	Дитидроэрготамин Эргоновин Эрготамин Метилэргоновин	Препараты зверобоя	Нет	Алфузозин Силденафил для лечения ЛП
S0V/r	Амиодарон Дофетилид Флеканид Лидокаин Пропафенон Хинидин	Ловастатин Питавастатин Симвастатин	Рифампин ⁴ Рифапентин	Цизаприд ⁵	Пимозид	Мидазолам ⁶ Триазолам Тразодон	Дитидроэрготамин Эргоновин Эрготамин Метилэргоновин	Препараты зверобоя Препараты из чеснока	Нет	Алфузозин Сальметерол Силденафил для лечения ЛП
TPV/r	Амиодарон Флеканид Пропафенон Хинидин	Ловастатин Питавастатин Симвастатин	Рифампин Рифапентин ³	Цизаприд ⁵	Пимозид	Мидазолам ⁶ Триазолам	Дитидроэрготамин Эргоновин Эрготамин Метилэргоновин	Препараты зверобоя	ETR	Алфузозин Сальметерол Силденафил для лечения ЛП

Таблица 14. Препараты, которые не следует применять одновременно с ИП, ННИОТ и ССР5-блокаторами (обновлено 10 января 2011 года)
Стр. 2 из 2.

Антиретровирусные препараты ^{1,2}	Препараты для лечения заболеваний сердца	Гиполипидемические препараты	Противоперкулезные препараты	Препараты для лечения заболеваний ЖКТ	Нейролептики	Психотропные препараты	Производные алкалоидов спорыньи (сосудосуживающие средства)	Фитопрепараты	Антиретровирусные препараты	Прочие
EFV	Нет	Нет	Рифапентин ³	Цизаприд ⁵	Пимозид	Мидазолам ⁶ Триазолам	Дигидроэрготамин Эргоновин Эрготамин Метилэрготонин	Препараты зверобоя	Другие ННИОТ	Нет
ETR	Нет	Нет	Рифампин Рифапентин ³	Нет	Нет	Нет	Нет	Препараты зверобоя	Не усиленные ритонавиром ИП, ATV/r, FPV/r или TPV/r Другие ННИОТ	Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин Клопидогрел
NVP	Нет	Нет	Рифапентин ³	Нет	Нет	Нет	Нет	Препараты зверобоя	ATV +/- RTV Другие ННИОТ	Кетоконазол
MVC	Нет	Нет	Рифапентин ³	Нет	Нет	Нет	Нет	Препараты зверобоя	Нет	Нет

Примечания

- 1 DLV, IDV и NFV не включены в эту таблицу. Информацию о лекарственных взаимодействиях DLV, IDV и NFV см. в аннотациях к этим препаратам, составленным FDA.
- 2 Некоторые противопоказания основываются на теоретических соображениях. Например, в таблицу включены препараты с узким терапевтическим диапазоном, которые метаболизируются с участием изоферментов CYP3A, CYP 2D6 или неизвестным путем. В клинической практике такие взаимодействия могут отсутствовать.
- 3 После лечения рифапентином у ВИЧ-инфицированных чаще возникают рецидивы туберкулеза, чем после лечения другими препаратами группы рифамицинов; рекомендуется применять другой препарат.
- 4 При увеличении дозы усилителя фармакокинетики RTV, добавляемого к LPV/r или SQV, а также при удвоении дозы LPV/r при одновременном применении с рифапентином для компенсации его активирующего действия на изоферменты печени отмечалась высокая частота повышения активности сывороточных трансаминаз до уровня, соответствующего 4-й степени тяжести, поэтому такие способы коррекции доз применять не следует.
- 5 В США применение цизаприда строго ограничено рамками специального протокола. Производителем выданы предупреждения только пациентам, которые соответствуют определенным клиническим критериям.
- 6 Прием мидазолама внутрь противопоказан. Допускается осторожное введение одной дозы мидазолама парентерально для проведения седации перед вмешательством при условии постоянного наблюдения за состоянием пациента.

Рекомендуемые препараты на замену:

Ловастатин, симвастатин: правастатин и флувастатин в наименьшей степени вступают в лекарственные взаимодействия (за исключением правастатина и DRV/r, см. таблицу 15a). С осторожностью применяют аторвастатин и розувастатин: лечение начинают с минимальной дозы, постепенно повышая ее с учетом переносимости лечения и гиполипидемического эффекта.

Рифампин: рифабутин (с коррекцией дозы – см. таблицы 15a и 15b)

Мидазолам, триазолам: темазепам, лоразепам, оксазепам

Советования: ATV +/- RTV = атазанавир +/- ритонавир, DLV = делавирдин, DRV/r = дарунавир/ритонавир, EFV = эфавиренз, ETV = этравирин, FDA = Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, FPV +/- RTV = фосампренавир +/- ритонавир, IDV = индинавир, LPV/r = лопинавир/ритонавир, MVC = маравироц, NFV = нелфинавир, NVP = невивирин, RTV = ритонавир, SQV/r = саквинавир + ритонавир, TPV/r = типранавир/ритонавир, TPV/r = вирус иммунодефицита человека, ИП = ингибиторы протеазы, ЛП = легочная гипертензия, ННИОТ = неуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП* с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 13.

В этой таблице содержится информация о фармакокинетических взаимодействиях ИП с неантиретровирусными препаратами. При наличии соответствующих данных, сведения о лекарственных взаимодействиях усиленных и не усиленных ритонавиром ИП приведены отдельно. Сведения о лекарственных взаимодействиях между антиретровирусными препаратами и рекомендациями по коррекции доз см. в таблице 16а.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентрации ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Препараты, снижающие кислотность желудочного сока			
Антациды	ATV +/- RTV	При одновременном приеме ожидается ↓ концентраций ATV	Принимать ATV следует не менее чем за 2 часа до или не менее чем через 1 час после приема антацидов или препаратов, содержащих буферные вещества.
	FPV	AUC APV ↓ на 18%; C _{min} APV существенно не меняется	FPV можно принимать либо вместе с антацидами, либо не менее чем за 2 часа до приема антацидов, либо не менее чем через 1 час после приема антацидов.
	TRV/r	AUC TRV ↓ на 27%	Принимать TRV следует не менее чем за 2 часа до приема антацидов или не менее чем через 1 час после приема антацидов.
Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов	ИП, усиленные ритонавиром		
	ATV/r	↓ концентраций ATV	Доза H ₂ -блокатора не должна превышать дозу, эквивалентную 40 мг фамотидина 2 раза в сутки (у пациентов, ранее не получавших ART), или дозу, эквивалентную 20 мг фамотидина 2 раза в сутки (у пациентов, ранее получавших ART). Принимать ATV 300 мг + RTV 100 мг вместе с приемом H ₂ -блокатора и/или более чем через 10 часов после приема H ₂ -блокатора. При одновременном применении TDF и H ₂ -блокатора у пациентов, ранее получавших ART, назначать ATV 400 мг + RTV 100 мг.
	DRV/r, LPV/r	Нет значимых изменений фармакокинетики	
ИП, не усиленные ритонавиром			
	ATV	↓ концентраций ATV	Разовая доза H ₂ -блокатора не должна превышать дозу, эквивалентную 20 мг фамотидина, а суточная доза не должна превышать дозу, эквивалентную 20 мг фамотидина 2 раза в сутки (у пациентов, ранее не получавших ART). Принимать ATV не менее чем за 2 часа до или через 10 часов после приема H ₂ -блокатора.
	FPV	AUC APV ↓ на 30%; C _{min} APV существенно не меняется	Принимать FPV не менее чем за 2 часа до приема H ₂ -блокатора при необходимости лечения этим препаратом. Рекомендуется усиление ритонавиrom.

* В эту таблицу не включены NFV и IDV. Информацию о лекарственных взаимодействиях, характерных для IDV и NFV, см. в аннотациях к этим препаратам, состав-

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 13.

Содружающий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или содружающего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	ATV	↓ концентраций ATV	ИПП не рекомендуется назначать пациентам, получающим ATV, не усиленный ритонавиром. Таким пациентам лучше назначить другой препарат для снижения кислотности желудочного сока, или усилить ATV ритонавиром, или назначить другой ИПП.
	ATV/g	↓ концентраций ATV	При лечении пациентов, ранее не получавших ИПП, суточная доза ИПП не должна превышать дозу, эквивалентную 20 мг омепразола. ИПП следует принимать не менее чем за 12 часов до приема ATV/g.
	DRV/g, TPV/g	↓ концентраций омепразола ИП: нет значимых изменений фармакокинетики	ИПП не рекомендуется назначать пациентам, ранее получавшим ИПП.
	FPV +/- RTV, LPV/g	Нет значимых изменений фармакокинетики	Если в схему ART входит TPV/g, может потребоваться увеличение дозы омепразола.
	SQV/g	AUC SQV ↑ на 82%	Отслеживать токсические побочные эффекты SQV.
Антикоагулянты			
Варфарин	ATV +/- RTV, DRV/g, FPV +/- RTV, LPV/g, SQV/g, TPV/g	Возможно ↑ или ↓ концентраций варфарина DRV/g ↓ AUC S-варфарина на 21%	После отмены или после начала приема ИП внимательно следить за изменениями МНО и корректировать дозу варфарина.
Противосудорожные			
Карбамазепин	ИП, усиленные ритонавиром		
	ATV/g, FPV/g, LPV/g, SQV/g, TPV/g	Возможно ↑ концентраций карбамазепина TPV/g ↑ AUC карбамазепина на 26% Возможно значимое ↓ концентраций ИП	Назначать другой противосудорожный препарат или отслеживать концентрации обоих препаратов в сыворотке крови и оценивать вирусологический эффект ART. Не назначать одновременно с LPV/g, принимаемым в режиме один раз в сутки.
	DRV/g	AUC карбамазепина ↑ на 45% DRV: нет значимых изменений фармакокинетики	Отслеживать концентрации противосудорожного препарата в сыворотке крови и корректировать его дозу.
	ИП, не усиленные ритонавиром		
	ATV, FPV	Возможно значимое ↓ концентраций ИП	Отслеживать концентрации обоих препаратов в сыворотке крови и вирусологический эффект ART. Рассмотреть следующие возможности — назначить другой противосудорожный препарат, усилить ATV или FPV ритонавиром и/или отслеживать концентрацию ИП в сыворотке крови.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 3 из 13.

Содружающий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или содружающего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Ламотриджин	LPV/г	AUC ламотриджина ↓ на 50% LPV: нет значимых изменений фармакокинетики	Постепенно увеличивать дозу ламотриджина до достижения лечебного эффекта. Аналогичные взаимодействия возможны с другими ИП, усиленными ритонавиром.
Фенобарбитал	Все ИП	Возможно значимое ↓ концентраций ИП	Назначить другой противовирусный препарат или отслеживать концентрации обоих препаратов в сыворотке крови и оценивать вирусологический эффект АРТ. Не назначать одновременно с LPV/г, принимаемым в режиме один раз в сутки.
	ИП, усиленные ритонавиром		
	ATV/г, DRV/г, SQV/г, TPV/г	Возможно ↓ концентраций фени-тона Возможно ↓ концентраций ИП	Назначить другой противовирусный препарат или отслеживать концентрации обоих препаратов в сыворотке крови и оценивать вирусологический эффект АРТ.
	FPV/г	AUC фенитоина ↓ на 22% AUC APV ↑ на 20%	Отслеживать концентрации фенитоина в сыворотке крови и корректировать его дозу. Дозу FPV/г менять не рекомендуется.
Фенитоин	LPV/г	AUC фенитоина ↓ на 31% AUC LPV/г ↓ на 33%	Назначить другой противовирусный препарат или отслеживать концентрации обоих препаратов в сыворотке крови и оценивать вирусологический эффект АРТ. Не назначать одновременно с LPV/г, принимаемым в режиме один раз в сутки.
	ИП, не усиленные ритонавиром		
	ATV, FPV	Возможно значимое ↓ концентраций ИП	Рассмотреть следующие возможности — назначить другой противовирусный препарат, усилить ATV или FPV ритонавиром и/или отслеживать концентрации ИП в сыворотке крови. Отслеживать концентрации противовирусного препарата в сыворотке крови и вирусологический эффект АРТ.
Вальпроевая кислота (ВПК)	LPV/г	Возможно ↓ концентраций ВПК AUC LPV ↑ на 75%	Отслеживать концентрацию ВПК в сыворотке крови и ответ на лечение. Отслеживать токсические побочные эффекты LPV.
Антидепрессанты			
Бупропион	LPV/г	AUC бупропиона ↓ на 57%	Постепенно увеличивать дозу бупропиона до достижения лечебного эффекта.
	TPV/г	AUC бупропиона ↓ на 46%	
Пароксетин	DRV/г	AUC пароксетина ↓ на 39%	Постепенно увеличивать дозу пароксетина до достижения лечебного эффекта.
	FPV/г	AUC пароксетина ↓ на 58%	
Сертралин	DRV/г	AUC сертралина ↓ на 49%	Постепенно увеличивать дозу сертралина до достижения лечебного эффекта.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 4 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Тразодон	ATV +/- RTV, DRV/r, FPV +/- RTV, LPV/r, TPV/r, SQV/r	RTV 200 мг 2 раза в сутки (в течение 2 дней) AUC тразодона ↑ на 240%	Назначить тразодон в наименьшей дозе и отслеживать побочные эффекты со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы.
Трициклические антидепрессанты (ТЦА) (амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин)	Все ИП, усиленные ритонавиром	Ожидается ↑ концентраций тразодона	Противопоказано. Не назначать одновременно.
		Ожидается ↑ концентраций ТЦА	Назначить ТЦА в наименьшей возможной дозе и постепенно наращивать ее, руководствуясь клиническим состоянием пациента и/или результатами измерений концентраций ТЦА в сыворотке крови.
Противогрибковые препараты			
ИП, усиленные ритонавиром			
	ATV/r	Нет значимых изменений фармакокинетики	
Флуконазол	SQV/r	Нет данных о фармакокинетике в присутствии ритонавира AUC SQV (1200 мг 3 раза в сутки) ↑ на 50%	
	TPV/r	AUC TPV ↑ на 50%	Не рекомендуется назначать флуконазол в дозе >200 мг/сут. При необходимости применения флуконазола в большей дозе желательно заменить TPV на другой ИП или на препарат другой фармакологической группы.
ИП, усиленные ритонавиром			
Итраконазол	ATV/r, DRV/r, FPV/r, TPV/r	Возможно ↑ концентраций итраконазола Возможно ↑ концентраций ИП	Желательно отслеживать концентрации итраконазола в сыворотке крови для коррекции дозы. Применение высоких доз (>200 мг/сут) не рекомендуется, за исключением случаев, когда выбор дозы диктуется результатами мониторинга сыровоточных концентраций препарата.
	LPV/r	↑ концентраций итраконазола	Не назначать итраконазол в дозе, превышающей 200 мг/сутки, или отслеживать концентрации препарата в сыворотке крови.
	SQV/r	Наблюдались двусторонние взаимодействия	Оптимальная доза не установлена, однако может потребоваться снижение дозы итраконазола. Желательно отслеживать концентрации итраконазола в сыворотке крови.
ИП, не усиленные ритонавиром			
	ATV, FPV	Возможно ↑ концентраций итраконазола Возможно ↑ концентраций ИП	Желательно отслеживать концентрации итраконазола в сыворотке крови для коррекции дозы препарата.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 5 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Позиконазол	ATV/r	AUC ATV ↑ на 146%	Отслеживать побочные эффекты ATV.
	ATV	AUC ATV ↑ на 268%	Отслеживать побочные эффекты ATV.
Вориконазол	ИП, усиленные ритонавиром		
	ATV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	RTV в дозе 400 мг 2 раза в сутки ↓ AUC вориконазола на 82% RTV в дозе 100 мг 2 раза в сутки ↓ AUC вориконазола на 39%	Не назначать одновременно вориконазол и ритонавир, за исключением случаев, когда польза превышает риск. При одновременном применении рекомендуется отслеживать концентрации вориконазола в сыворотке крови.
	ИП, не усиленные ритонавиром		
	ATV, FPV	Возможно ↑ концентраций вориконазола Возможно ↑ концентраций ИП	Отслеживать токсические побочные эффекты.
Антимикобактериальные препараты			
Кларитромицин	ATV +/- RTV	AUC кларитромицина ↑ на 94%	Возможно удлинение QTc. Уменьшить дозу кларитромицина на 50%. Желательно назначить другой препарат.
	DRV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	DRV/r ↑ AUC кларитромицина на 57% FPV/r — возможно ↑ концентраций кларитромицина LPV/r — ожидается ↑ концентраций кларитромицина RTV 500 мг 2 раза в сутки ↑ концентрации кларитромицина на 77% SQV, не усиленный RTV, ↑ концентрации кларитромицина на 45% TPV/r ↑ концентрации кларитромицина на 19% и ↓ концентрации активного метаболита на 97% Кларитромицин ↑ концентрации SQV, не усиленного RTV, на 177% Кларитромицин ↑ концентрации TPV на 66%	Отслеживать токсические побочные эффекты кларитромицина. Уменьшить дозу кларитромицина на 50%, если клиренс креатинина составляет 30–60 мл/мин. Уменьшить дозу кларитромицина на 75%, если клиренс креатинина составляет <30 мл/мин.
	FPV	AUC APV ↑ на 18%	Коррекция дозы не требуется.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 6 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Рифабутин	ИП, усиленные ритонавиром		
	ATV +/- RTV	AUC рифабутина (150 мг 1 раз в сутки) ↑ на 110%, а AUC метаболита ↑ на 2101% по сравнению с применением только рифабутина в дозе 300 мг/сут	<p>Назначить рифабутин в дозе 150 мг через день или 3 раза в неделю. Некоторые специалисты рекомендуют назначать рифабутин в дозе 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю. Отслеживать эффективность лечения туберкулеза.</p> <p>Рекомендуется отслеживать концентрацию рифабутина в сыворотке крови (мониторинг сыvorогонных концентраций лекарственных препаратов, МСК).</p> <p>Применение рифабутина в дозе 150 мг 3 раза в неделю в сочетании с LPV/r привело к достижению недостаточной концентрации рифабутина в сыворотке крови и формированию устойчивости микобактерии туберкулеза к рифампинам у больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных.</p> <p>Приведенные в таблице фармакокинетические данные получены в исследованиях с участием здоровых добровольцев.</p>
	DRV/r	AUC рифабутина (150 мг через день) и метаболита ↑ на 55% по сравнению с применением только рифабутина в дозе 300 мг/сут	
	FPV/r	AUC рифабутина (150 мг через день) и метаболита ↑ на 64% по сравнению с применением только рифабутина в дозе 300 мг/сут	
	LPV/r	AUC рифабутина (150 мг через день) и метаболита ↑ на 473% по сравнению с применением только рифабутина в дозе 300 мг/сут	
	SQV/r	↑ концентрации рифабутина при одновременном применении с SQV, не усиленным ритонавиром	
TPV/r	AUC рифабутина (150 мг x 1 доза) и метаболита ↑ на 333%		
	ИП, не усиленные ритонавиром		
	FPV	Ожидается ↑ AUC рифабутина	Рифабутин в дозе 150 мг/сут или 300 мг 3 раза в неделю
	Все ИП	↓ концентрации ИП более чем на 75%	Рифампин нельзя назначать одновременно с ИП. Увеличение дозы ритонавира (RTV) не позволяет преодолеть это взаимодействие и увеличивает токсическое действие на печень.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 7 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Бензодиазепины			
Алпразолам Диазепам	Все ИП	Возможно ↑ концентраций бензодиазепина RTV 200 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней ↑ период полувыведения алпразолама на 22,2% и AUC алпразолама на 248%	Желательно назначить другой препарат из группы бензодиазепинов, например, лоразепам, оксазепам или темазепам.
Лоразепам Оксазепам Темазепам	Все ИП	Нет данных	Метаболизм этих бензодиазепинов происходит без участия ферментов системы цитохрома СУР450, поэтому риск лекарственных взаимодействий меньше по сравнению с другими бензодиазепинами.
Мидазолам	Все ИП	Ожидается ↑ концентраций мидазолама SQV/r ↑ AUC мидазолама при приеме внутрь на 1144% и C _{max} на 327%	Мидазолам для приема внутрь нельзя назначать одновременно с ИП. Допускается осторожное введение одной дозы мидазолама парентерально для проведения седации перед вмешательством при условии постоянного наблюдения за состоянием пациента.
Триазолам	Все ИП	Ожидается ↑ концентраций триазолама RTV 200 мг 2 раза в сутки ↑ период полувыведения триазолама на 1200% и AUC триазолама на 2000%	Триазолам нельзя назначать одновременно с ИП.
Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний			
Бозентан	Все ИП	LPV/r ↑ концентрацию бозентана в 48 раз (День 4) и в 5 раз (День 10) Ожидается ↓ концентраций ATV	Бозентан нельзя назначать одновременно с ATV, не усиленным RTV. Пациентам, получающим ИП (кроме ATV, не усиленного RTV) >10 дней: начать прием бозентана в дозе 62,5 мг ежедневно или через день. Пациентам, получающим бозентан, которым требуется начать прием ИП (кроме ATV, не усиленного RTV): прекратить прием бозентана за не менее чем 36 часов до начала приема ИП и возобновить прием бозентана через 10 дней после начала приема ИП в дозе 62,5 мг ежедневно или через день.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 8 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Дигоксин	RTV, SQV/g	RTV в дозе 200 мг 2 раза в день ↑ AUC дигоксина на 29% , а период полувыведения на 43% SQV/g ↑ AUC дигоксина на 49%	Применять с осторожностью. Отслеживать концентрации дигоксина. Возможно, потребуется снизить дозу дигоксина.
Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда	Все ИП	Возможно ↑ концентраций производного дигидропиридина	Применять с осторожностью. Начать с небольшой дозы и постепенно наращивать ее, наблюдая за состоянием пациента. При одновременном применении с ATV рекомендуется следить за показателями ЭКГ.
Дилтиазем	ATV +/- RTV DRV/g, FPV +/- RTV, LPV/g, SQV/g, TPV/g	AUC дилтиазема ↑ на 125% Возможно ↑ концентраций дилтиазема	Снизить дозу дилтиазема на 50%. Рекомендуется следить за показателями ЭКГ. Применять с осторожностью. Подбирать дозу дилтиазема, ориентируясь на клиническое состояние пациента и токсические побочные эффекты.
Кортикостероиды			
Дексаметазон	Все ИП	Возможно ↓ концентраций ИП	С осторожностью проводить системное лечение дексаметазоном или выбрать другой кортикостероидный препарат для длительного применения.
Флутиказон (ингалиционное или интраназальное применение)	Все ИП, усиленные ритонавиром	RTV в дозе 100 мг 2 раза в сутки ↑ AUC флутиказона в 350 раз и ↑ C _{max} в 25 раз	Одновременное применение может привести к надпочечниковой недостаточности, в том числе к развитию синдрома Кушинга. Не назначать одновременно, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает риск развития побочных эффектов системной терапии кортикостероидами.
Преднизон	LPV/g	↑ AUC преднизолона на 31%	Коррекция дозы не требуется.
Фитопрепараты			
Препараты зверобоя	Все ИП	Ожидается ↓ концентраций ИП	Не назначать одновременно.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 9 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Гормональные контрацептивы			
ИП, усиленные ритонавиром			
	ATV/r	↓ концентраций этинилэстрадиола ↑ концентраций норгестимата	Принимать оральный контрацептив, содержащий не менее 35 мкг этинилэстрадиола. Возможность применения оральных контрацептивов, содержащих другие прогестины, кроме норэтиндрона и норгестимата, не изучалась.
	DRV/r	AUC этинилэстрадиола ↓ на 44% AUC норэтиндрона ↓ на 14%	Выбрать другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности.
	FPV/r	AUC этинилэстрадиола ↓ на 37% AUC норэтиндрона ↓ на 34%	Выбрать другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности.
	LPV/r	AUC этинилэстрадиола ↓ на 42% AUC норэтиндрона ↓ на 17%	Выбрать другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности.
Гормональные контрацептивы	SQV/r	↓ концентраций этинилэстрадиола	Выбрать другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности.
	TPV/r	AUC этинилэстрадиола ↓ на 48% норэтиндрон: нет значимых изменений фармакокинетики	Выбрать другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности.
	ИП, не усиленные ритонавиром		
	ATV	AUC этинилэстрадиола ↑ на 48% AUC норэтиндрона ↑ на 110%	Принимать оральный контрацептив, содержащий не менее 30 мкг этинилэстрадиола, или использовать другой метод контрацепции. Возможность применения оральных контрацептивов, содержащих менее 25 мкг этинилэстрадиола или другие прогестины, кроме норэтиндрона и норгестимата, не изучалась.
	FPV	При одновременном применении с APV: ↑ концентраций этинилэстрадиола и ↑ концентраций норэтиндрона; ↓ концентраций APV на 20%	Использовать другой метод контрацепции.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 10 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин	Все ИП	DRV/r + аторвастатин 10 мг = прием только 40 мг аторвастатина; FPV +/- RTV ↑ AUC аторвастатина на 130–153%; LPV/r ↑ AUC аторвастатина на 488%; SQV/r ↑ AUC аторвастатина на 79%; TPV/r ↑ AUC аторвастатина на 836%	Начинать лечение с наименьшей возможной дозы с тщательным отслеживанием токсических эффектов или назначить другой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы с меньшим риском лекарственных взаимодействий.
	Все ИП	Ожидается значимое ↑ концентраций ловастатина	Противопоказано. Не назначать одновременно.
	ATV	AUC питавастатина ↑ на 31% и C _{max} ↑ на 60% ATV: нет значимых изменений фармакокинетики	При применении ATV, не усиленного RTV, коррекция дозы не требуется.
	Все ИП, усиленные ритонавиром	Возможно ↑ концентраций питавастатина	Не назначать одновременно вследствие возможного увеличения концентрации питавастатина и повышения риска рабдомиолиза.
Правастатин	DRV/r	AUC правастатина ↑ на 81%	Начинать лечение с наименьшей возможной дозы с тщательным отслеживанием токсических побочных эффектов.
	LPV/r	AUC правастатина ↑ на 33%	Коррекция дозы не требуется.
	SQV/r	AUC правастатина ↓ на 47–50%	Коррекция дозы не требуется.
Розувастатин	ATV/r	AUC розувастатина ↑ на 213% и C _{max} ↑ на 600%	Начать лечение с наименьшей возможной дозы с тщательным отслеживанием токсических побочных эффектов или назначить другой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы с меньшим риском лекарственных взаимодействий.
	DRV/r, FPV +/- RTV, SQV/r	Возможно ↑ концентраций розувастатина	
	LPV/r	AUC розувастатина ↑ на 108% и C _{max} ↑ на 366%	
	TPV/r	AUC розувастатина ↑ на 26% и C _{max} ↑ на 123%	
Симвастатин	Все ИП	Значимое ↑ концентраций симвастатина; SQV/r в дозе 400 мг/400 мг 2 раза в сутки ↑ AUC симвастатина на 3059%	Противопоказано. Не назначать одновременно.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 11 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Наркотики/препараты для лечения опиоидной зависимости			
Бупренорфин	ATV	AUC бупренорфина ↑ на 93% AUC норбупренорфина ↑ на 76% Возможно ↓ концентраций ATV	Бупренорфин нельзя назначать одновременно с ATV, не усиленным ритонавиром. Норбупренорфин — активный метаболит бупренорфина.
	ATV/r	AUC бупренорфина ↑ на 66% AUC норбупренорфина ↑ на 105%	Следить за состоянием пациента (седативный эффект). Возможно, потребуется снизить дозу бупренорфина. Норбупренорфин — активный метаболит бупренорфина.
	DRV/r	Бупренорфин: нет значимых изменений фармакокинетики AUC норбупренорфина ↑ на 46% и C_{min} ↑ на 71%	Коррекция дозы не требуется. Рекомендуется наблюдать за клиническим состоянием пациента. Норбупренорфин — активный метаболит бупренорфина.
	LPV/r	Нет значимых изменений фармакокинетики	Коррекция дозы не требуется.
	TPV/r	Бупренорфин: нет значимых изменений фармакокинетики AUC, C_{max} и C_{min} норбупренорфина ↓ на 80% C_{min} TPV ↓ на 19–40%	Рекомендуется отслеживать концентрацию TPV в сыворотке крови. Норбупренорфин — активный метаболит бупренорфина.
Метадон	ИП, усиленные ритонавиром		Синдром отмены опиоидов маловероятен, но возможен. Обычно коррекция дозы метадона не требуется, тем не менее, необходимо отслеживать клинические проявления синдрома отмены и повышать дозу метадона по клиническим показаниям. (R-метадон — активная форма метадона.)
	ATV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r, SQV/r, TPV/r	ATV/r, DRV/r, FPV/r ↓ AUC R-метадона на 16–18%; LPV/r ↓ AUC метадона на 26–53%; SQV/r в дозе 1000/100 мг 2 раза в сутки ↓ AUC R-метадона на 19%; TPV/r ↓ AUC R-метадона на 48%	

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 12 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентрации ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Метадон (продолжение)	ИП, не усиленные ритонавиром		
	ATV	Нет значимых изменений фармакокинетики	Коррекция дозы не требуется.
	FPV	В отношении FPV, не усиленного ритонавиром, нет данных APV ↓ C _{min} R-метадона на 21%, AUC существенно не изменяется	Наблюдать за клиническим состоянием и постепенно наращивать дозу метадона по клиническим показаниям. Предполагается, что лекарственные взаимодействия метадона и FPV существенно не отличаются от взаимодействий метадона и APV. (R-метадон — активный метаболит метадона.)
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5)			
Силденафил	Все ИП	DRV/t + силденафил 25 мг = прием только 100 мг силденафила; RTV в дозе 500 мг 2 раза в сутки ↑ AUC силденафила на 1000%; SQV, не усиленный ритонавиром, ↑ AUC силденафила на 210%	Для лечения эректильной дисфункции (импотенции) Прием силденафила начинают с дозы 25 мг каждые 48 часов и отслеживают побочные эффекты силденафила. Для лечения легочной гипертензии Противопоказан
Тадалафил	Все ИП	RTV в дозе 200 мг 2 раза в сутки ↑ AUC тадалафила на 124%; TRV/t (1-я доза) ↑ AUC тадалафила на 133%; TRV/t (стабильный прием): не оказывает значимого влияния	Для лечения эректильной дисфункции (импотенции) Прием тадалафила начинают с дозы 5 мг. Принимать не более 10 мг (разовая доза) каждые 72 часа. Отслеживать побочные эффекты тадалафила. Для лечения легочной гипертензии <i>Пациенты, получающие ИП > 7 дней:</i> Лечение начинают с ежедневной дозы 20 мг 1 раз в сутки и повышают до 40 мг 1 раз в сутки по переносимости. <i>Пациенты, получающие тадалафил, которым необходимо начать лечение ИП:</i> Прекратить прием тадалафила не менее чем за 24 часа до начала приема ИП и возобновить прием тадалафила через 7 дней после начала приема ИП в дозе 20 мг 1 раз в сутки, а затем повысить дозу до 40 мг 1 раз в сутки по переносимости.
Варденафил	Все ИП	RTV в дозе 600 мг 2 раза в сутки ↑ AUC варденафила в 49 раз	Прием варденафила начинают с дозы 2,5 мг каждые 72 часа и отслеживают побочные эффекты варденафила.

Таблица 15а. Лекарственные взаимодействия ИП с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 13 из 13.

Сопутствующий препарат	ИП	Изменения концентраций ИП или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Прочие взаимодействия			
Все ИП	Колхицин	Все ИП	<p>Для лечения приступов подагры. Колхицин 0,6 мг однократно, затем 0,3 мг через час после первой дозы. Не принимать препарат в течение не менее 3 дней. <i>При одновременном приеме FTY без ритонавира: 1,2 мг однократно и не принимать препарат в течение последующих 3 дней.</i> Для профилактики приступов подагры Колхицин 0,3 мг ежедневно или через день <i>При одновременном приеме FTY без ритонавира: колхицин 0,3 мг 2 раза в сутки или 0,6 мг ежедневно или 0,3 мг ежедневно.</i> Для лечения семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) Не более 0,6 мг 1 раз в сутки или не более 0,3 мг 2 раза в сутки. <i>При одновременном приеме FTY без ритонавира: не более 1,2 мг 1 раз в сутки или не более 0,6 мг 2 раза в сутки.</i> Не назначать одновременно ИП и колхицин пациентам с нарушениями работы почек или печени.</p>
	Сальметерол	Возможно ↑ концентраций сальметерола	Не назначать одновременно вследствие возможного повышения риска побочных эффектов сальметерола со стороны сердца, в том числе удлинения интервала QT, сердечбиения, синусовой тахикардии.
ATV/r LPV/r	Атоваквон/прогуанил	ATV/r ↓ AUC атоваквона на 46% и ↓ AUC прогуанила на 41% LPV/r ↓ AUC атоваквона на 74% и ↓ AUC прогуанила на 38%	Рекомендации по коррекции доз не разработаны. По возможности назначить другой препарат для профилактики малярии.

Сокращения: APV = ампренавир, ATV/r = атазанавир, ATV/r = атазанавир + ритонавир, AUC = площадь под кривой «концентрация—время», C_{max} = максимальная концентрация препарата в сыворотке крови, C_{min} = минимальная концентрация препарата в сыворотке крови, СУР = система цитохрома P450, DRV/r = дарунавир + ритонавир, FDA = Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США), FPV = фосампренавир (FPV — пролекарство APV), FPV/r = фосампренавир + ритонавир, IDV/r = индинавир, IDV/r = индинавир + ритонавир, LPV = лопинавир, LPV/r = лопинавир + ритонавир, NFV = нефинавир, RTV = ритонавир, SQV = саквинавир, SQV/r = саквинавир + ритонавир, TRV = тилранавир, TRV/r = тилранавир + ритонавир, APB = антиретровирусный, ВПК = вальгировая кислота, ИП = ингибиторы протеазы, ИПП = ингибиторы протонной помпы, МНО = международное нормализованное отношение, ТЩА = трициклические антидепрессанты, ФДЭ-5 = фосфодиэстераза 5-го типа, ЦНС = центральная нервная система, ЭКГ = электрокардиограмма.

Таблица 15б. Лекарственные взаимодействия ННИОТ* с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 6.

В этой таблице содержится информация о фармакокинетических взаимодействиях ННИОТ с неантиретровирусными препаратами. Сведения о лекарственных взаимодействиях между антиретровирусными препаратами и рекомендация по коррекции доз см. в таблице 16б.

Сопутствующие препараты (группированные по фармакологическим группам)	ННИОТ	Изменения концентраций ННИОТ или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Антикоагулянты/антиромбоцитарные препараты			
Варфарин	EFV, NVP	Возможно ↑ или ↓ концентраций варфарина	Регулярно определять МНО и корректировать дозу варфарина.
	ETR	Возможно ↑ концентраций варфарина	Регулярно определять МНО и корректировать дозу варфарина.
	ETR	Возможно ↓ преобразования клопидогрела в активный метаболит	ETR может препятствовать превращению клопидогрела (неактивного вещества) в активный метаболит. По возможности не назначать одновременно.
Противосудорожные препараты			
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	EFV	Карбамазепин + EFV: AUC карбамазепина ↓ на 27% и AUC EFV ↓ на 36% Фенитоин + EFV: возможно ↓ концентраций EFV и ↓ концентраций фенитоина	Регулярно определять сыровоточные концентрации противосудорожного препарата и EFV или, по возможности, назначить другой противосудорожный препарат.
	ETR	Возможно ↓ концентраций противосудорожного препарата и ETR	Не назначать одновременно. Применять другой противосудорожный препарат.
	NVP	Возможно ↓ концентраций противосудорожного препарата и NVP	Регулярно определять сыровоточные концентрации противосудорожного препарата и NVP, а также следить за вирусологическим ответом.
Антидепрессанты			
Бупропион	EFV	AUC бупропиона ↓ на 55%	Постепенно наращивать дозу бупропиона до достижения лечебного эффекта.
Пароксетин	ETR	Нет значимых изменений фармакокинетики	Коррекция доз не требуется.
Сертралин	EFV	AUC сертралина ↓ на 39%	Постепенно наращивать дозу сертралина до достижения лечебного эффекта.

* В эту таблицу не включен DLV. Информацию о лекарственных взаимодействиях DLV см. в аннотации к этому препарату, составленной FDA.

Таблица 15б. Лекарственные взаимодействия ННИОТ* с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 6.

В этой таблице содержится информация о фармакокинетических взаимодействиях ННИОТ с неантиретровирусными препаратами. Сведения о лекарственных взаимодействиях между антиретровирусными препаратами и рекомендация по коррекции доз см. в таблице 16б.

Сопутствующие препараты (группированные по фармакологическим группам)	ННИОТ	Изменения концентраций ННИОТ или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Противогрибковые препараты			
Флуконазол	EFV	Нет значимых изменений фармакокинетики	
	ETR	AUC ETR ↑ на 86%	Коррекция дозы не требуется. Применять с осторожностью.
	NVP	AUC NVP ↑ на 110%	При применении этой комбинации возможно увеличение риска гепатотоксичности. Отслеживать токсические эффекты NVP или применять другой антиретровирусный препарат.
Итраконазол	EFV	AUC, C _{max} и C _{0-12h} итраконазола и гидроксипозаконазола ↓ на 35-44%	Возможно, потребуется коррекция дозы итраконазола. Регулярно определять сывороточные концентрации итраконазола и отслеживать ответ на противогрибковое лечение.
	ETR	Возможно ↓ концентраций итраконазола Возможно ↑ концентраций ETR	Возможно, потребуется коррекция дозы итраконазола. Регулярно определять сывороточные концентрации итраконазола и отслеживать ответ на противогрибковое лечение.
	NVP	Возможно ↓ концентраций итраконазола Возможно ↑ концентраций NVP	Рекомендуется регулярно определять сывороточные концентрации ННИОТ и итраконазола. Отслеживать ответ на противогрибковое лечение.
Позаконазол	EFV	AUC позаконазола ↓ на 50% ↔ EFV	Лучше назначить другой противогрибковый препарат или, по возможности, регулярно определять сывороточные концентрации позаконазола.
	ETR	Возможно ↑ концентраций ETR	Коррекция дозы не требуется.
Вориконазол	EFV	AUC вориконазола ↓ на 77% AUC EFV ↑ на 44%	Противопоказано применение этих препаратов в стандартных дозах. Дозы: вориконазол 400 мг 2 раза в сутки, EFV 300 мг в сутки
	ETR	AUC вориконазола ↑ на 14% AUC ETR ↑ на 36%	Коррекция доз не требуется; применять с осторожностью. Рекомендуется регулярно определять сывороточные концентрации вориконазола.
	NVP	Возможно ↓ концентраций вориконазола Возможно ↑ концентраций NVP	Отслеживать токсические побочные эффекты, ответ на противогрибковое лечение и/или концентрацию вориконазола в сыворотке крови.

Таблица 15б. Лекарственные взаимодействия ННИОТ* с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 3 из 6.

Сопутствующие препараты (сгруппированные по фармакологическим группам)	ННИОТ	Изменения концентраций ННИОТ или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Антимикробные препараты			
Кларитромицин	EFV	AUC кларитромицина ↓ на 39%	Отслеживать эффективность лечения или назначить другой препарат для профилактики и лечения МАК-инфекции, например, азитромицин.
	ETR	AUC кларитромицина ↓ на 39% AUC гидроксикларитромицина ↑ на 21% AUC ETR ↑ на 42%	Рекомендуется назначить другой препарат для профилактики и лечения МАК-инфекции, например, азитромицин.
	NVP	AUC кларитромицина ↓ на 31% AUC гидроксикларитромицина ↑ на 42%	Отслеживать эффективность лечения или назначить другой препарат для профилактики и лечения МАК-инфекции, например, азитромицин.
	EFV	↓ концентрации рифабутина на 38%	<u>Дозы</u> : рифабутин 450–600 мг один раз в сутки или 600 мг три раза в сутки, если EFV применяется не в комбинации с ИП.
Рифабутин	ETR	AUC рифабутина и его метаболита ↓ на 17% AUC ETR ↓ на 37%	Если ETR применяется в комбинации с усиленным ритонавиром ИП, рифабутин противопоказан. Доза: рифабутин 300 мг 1 раз в сутки, если ETR применяется не в комбинации с усиленным ритонавиром ИП.
	NVP	AUC рифабутина ↑ на 17% и AUC метаболита ↑ на 24% C _{min} NVP ↓ на 16%	Коррекция дозы не требуется. Применять с осторожностью.
	EFV	AUC EFV ↓ на 26%	Продолжать прием EFV в дозе 600 мг 1 раз в сутки и отслеживать вирусологический эффект АРТ. Некоторые клиницисты предлагают назначать эфавиренз в дозе 800 мг/сут пациентам с массой тела >60 кг.
Рифампин	ETR	Возможно значимое ↓ концентраций ETR	Не назначать одновременно.
	NVP	Концентрации NVP ↓ на 20–58%	Не назначать одновременно.

Таблица 15b. Лекарственные взаимодействия ННИОТ* с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 4 из 6.

Сопутствующие препараты (сгруппированные по фармакологическим группам)	ННИОТ	Изменения концентраций ННИОТ или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Бензодиазепины			
Алпразолам	EFV, ETR, NVP	Нет данных	Отслеживать лечебный эффект алпразолама.
Диазепам	ETR	Возможно ↑ концентраций диазепама	Возможно, потребуется снизить дозу диазепама.
Лоразепам	EFV	C_{\max} лоразепама ↑ на 16%, без значимых изменений AUC	Коррекция дозы не требуется.
Мидазолам	EFV	Ожидается значимое ↑ концентраций мидазолама	Мидазолам для приема внутрь противопоказан. Допускается осторожное введение одной дозы мидазолама парентерально для проведения седации перед вмешательством при условии постоянного наблюдения за состоянием пациента.
Триазолам	EFV	Ожидается значимое ↑ концентраций триазолама	Не назначать одновременно.
Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний			
Блокаторы кальциевых каналов (БКК) дигидропиридинового ряда	EFV, NVP	Возможно ↓ концентраций БКК	Постепенно наращивать дозу БКК до достижения желаемого лечебного эффекта.
Дилтиазем	EFV	AUC дилтиазема ↓ на 69%	Постепенно наращивать дозу дилтиазема до достижения желаемого лечебного эффекта.
	NVP	Возможно ↓ концентраций дилтиазема	
Кортикостероиды			
Дексаметазон	All PIs	Возможно ↓ концентраций ETR	С осторожностью проводить системное лечение дексаметазоном или выбрать другой кортикостероидный препарат для длительного применения.
Фитопрепараты			
Препараты зверобоя	EFV, ETR, NVP	↓ концентраций ННИОТ	Не назначать одновременно.

Таблица 15б. Лекарственные взаимодействия ННИОТ* с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 5 из 6.

Сопутствующие препараты (сгруппированные по фармакологическим группам)	ННИОТ	Изменения концентраций ННИОТ или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Гормональные контрацептивы			
Гормональные контрацептивы	EFV	Концентрация этинилэстрадиола ↔ AUC левоноргестрела ↓ на 83% AUC норэтилгестромона ↓ на 64%	Выбрать другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности. Норэтилгестромин и левоноргестрел являются активными метаболитами норгестимата.
	ETR	AUC этинилэстрадиола ↑ на 22% норэтиндрон: нет значимых изменений фармакокинетики	Коррекция доз не требуется.
	NVP	AUC этинилэстрадиола ↓ на 20% AUC норэтиндрона ↓ на 19%	Выбрать другой метод контрацепции или использовать дополнительный метод предохранения от беременности.
		Депо-форма медроксипрогестерона ацетата: нет значимых изменений фармакокинетики	Коррекция дозы не требуется.
Левоноргестрел	EFV	AUC левоноргестрела ↓ на 58%	Возможно снижение эффективности посткоитальной контрацепции
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы			
Аторвастатин	EFV, ETR, NVP	AUC аторвастатина ↓ на 32–43% при одновременном применении с EFV, ETR	Корректировать дозу аторвастатина в зависимости от изменений показателей липидограммы, не превышая максимальную рекомендованную дозу.
Флувастатин	ETR	Возможно ↑ концентраций флувастатина	Возможно, потребуется коррекция дозы флувастатина.
Ловастатин Симвастатин	EFV	AUC симвастатина ↓ на 68%	Корректировать дозу симвастатина в зависимости от изменений показателей липидограммы, не превышая максимальную рекомендованную дозу. Если схема АРТ включает также усиленный ритонавиром ИП, симвастатин и ловастатин назначать нельзя.
	ETR, NVP	Возможно ↓ концентраций ловастатина Возможно ↓ концентраций симвастатина	Корректировать дозу ловастатина или симвастатина в зависимости от изменений показателей липидограммы, не превышая максимальную рекомендованную дозу. Если схема АРТ включает также усиленный ритонавиром ИП, симвастатин и ловастатин назначать нельзя.
Питавастатин	EFV, ETR, NVP	Нет данных	Рекомендаций по коррекции доз препаратов нет.
Правастатин Розувастатин	EFV	AUC правастатина ↓ на 44% розувастатин: нет данных	Корректировать дозу статина в зависимости от изменений показателей липидограммы, не превышая максимальную рекомендованную дозу.
	ETR	Значимых изменений фармакокинетики при одновременном применении с правастатином или розувастатином не ожидается	Коррекция доз не требуется.

Таблица 15б. Лекарственные взаимодействия ННИОТ* с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 6 из 6.

Сопутствующие препараты (сгруппированные по фармакологическим группам)	ННИОТ	Изменения концентраций ННИОТ или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Гормональные контрацептивы			
Наркотики/препараты для лечения опиоидной зависимости			
Бупренорфин	EFV	AUC бупренорфина ↓ на 50% AUC норбупренорфина ↓ на 71%	О случаях развития синдрома отмены опиоидов не сообщалось. Коррекция дозы метадона не рекомендуется, тем не менее, необходимо отслеживать клинические проявления синдрома отмены.
	NVP	Нет значимых изменений фармакокинетики	Коррекция доз не требуется.
Метадон	EFV	AUC метадона ↓ на 52%	Часто развивается синдром отмены; часто возникает необходимость в повышении дозы метадона.
	ETR	Нет значимых изменений фармакокинетики	Коррекция доз не требуется.
	NVP	AUC метадона ↓ на 41% NVP: нет значимых изменений фармакокинетики	Часто развивается синдром отмены; часто возникает необходимость в повышении дозы метадона.
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа			
Силденафил	ETR	AUC силденафила ↓ на 57%	Может возникнуть необходимость в повышении дозы силденафила для достижения желаемого клинического эффекта.
Тадалафил	ETR	Возможно ↓ концентраций тадалафила	Может возникнуть необходимость в повышении дозы тадалафила для достижения желаемого клинического эффекта.
Варденафил	ETR	Возможно ↓ концентраций варденафила	Может возникнуть необходимость в повышении дозы варденафила для достижения желаемого клинического эффекта.
Прочие взаимодействия			
Атовакгон/прогуанил	EFV	↓AUC атовакгона на 75% ↓AUC прогуанила на 43%	Рекомендаций по коррекции доз препаратов нет. По возможности следует назначить другой препарат для профилактики малярии.

Сокращения: АРТ = антиретровирусная терапия, AUC = площадь под кривой «концентрация—время», C_{max} = максимальная концентрация препарата в сыворотке крови, C_{min} = минимальная концентрация препарата в сыворотке крови, DLV = делавирин, EFV = эфавиренз, ETR = этравирин, FDA = Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США), NVP = невирапин, гидроксикарбонилметилглицилат = активный метаболит кларитромицина, ИП = ингибиторы протеазы, МАК-инфекция = инфекция, вызванная атипичными микобактериями (*Mycobacterium avium complex*), МНО = международное нормализованное отношение, ННИОТ = нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ФДЭ-5 = фосфодиэстераза 5-го типа.

Таблица 15с. Лекарственные взаимодействия НИОТ с другими препаратами (в том числе с другими антиретровирусными препаратами).
(обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 2.

Существующие препараты (сгруппированные по фармакологическим группам)	НИОТ	Изменения концентраций НИОТ или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Противовирусные препараты			
Ганцикловир Валганцикловир	TDF	Нет данных	Сывороточные концентрации этих препаратов и/или TDF могут повышаться. Отслеживать дозозависимые побочные эффекты препаратов.
	ZDV	Нет значимых изменений фармакокинетики	Возможно усиление токсического угнетения кроветворения.
Рибавирин	ddl	↑ внутриклеточной концентрации ddl	Противопоказано. Не назначать одновременно. Сообщалось о случаях развития печеночной недостаточности с летальным исходом и о развитии других токсических побочных эффектов диданозина при одновременном применении этих препаратов.
	ZDV	Рибавирин подавляет внутриклеточное фосфорилирование ZDV	По возможности не назначать одновременно или тщательно отслеживать вирусологический эффект ART и токсическое действие на кроветворение.
Ингибитор интегразы			
RAL	TDF	AUC RAL ↑ на 49%, C _{max} RAL ↑ на 64%	Коррекция доз не требуется.
Наркотики/препараты для лечения опиоидной зависимости			
Бупренорфин	3TC, ddl, TDF; ZDV	Нет значимых изменений фармакокинетики	Коррекция доз не требуется.
	ABC	Системный клиренс метадона ↑ на 22%	Коррекция доз не требуется.
Метадон	d4T	AUC d4T ↓ на 23% и C _{max} d4T ↓ на 44%	Коррекция доз не требуется.
	ZDV	AUC ZDV ↑ на 29–43%	Отслеживать побочные эффекты зидовудина.
НИОТ			
ddl	d4T	Нет значимых изменений фармакокинетики	Не назначать одновременно. Применение этой комбинации характеризуется аддитивной токсичностью с развитием периферической нейропатии, лактационная доза и панкреатита.
Прочие	TDF	AUC ddl-EC и C _{max} ddl-EC ↑ на 48–60%	Не назначать одновременно.
Аллопуринол	ddl	AUC ddl ↑ на 113% При нарушении функции почек AUC ddl ↑ на 312%	Противопоказано. Не назначать одновременно. Возможно усиление токсичности диданозина.

Сокращения: 3TC = ламивудин, ABC = абакавир, ATV = атазанавир, AUC = площадь под кривой «концентрация–время», C_{max} = максимальная концентрация препарата в сыворотке крови, C_{ddl} = минимальная концентрация препарата в сыворотке крови, d4T = ставудин, ddl = диданозин, DRVr = дарунавир/ритонавир, EC = покрытые кишечнорастворимой (кислотоустойчивой) оболочкой, LPV/r = лопинавир/ритонавир, RAL = ралтеgravир, TDF = тенофовир, TPV/r = тилранавир/ритонавир, ZDV = зидовудин, ART = антиретровирусная терапия, ИП = ингибиторы протеазы, НИОТ = нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Таблица 15с. Лекарственные взаимодействия НИОТ с другими препаратами (в том числе с другими антиретровирусными препаратами).
(обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 2.

Сопутствующие препараты (сгруппированные по фармакологическим группам)	НИОТ	Изменения концентраций НИОТ или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
ИП			
ATV	ddI	ddI-ЕС + ATV (во время еды): AUC ddI ↓ на 34%; фармакокинетика ATV не меняется	Назначать ATV во время еды за 2 часа до приема диданозина или через 1 час после приема диданозина.
	TDF	AUC ATV ↓ на 25% и C_{\min} ATV ↓ на 23–40% (C_{\min} больше при усилении ритонавиrom) AUC TDF ↑ на 24–37%	Дозы: ATV/г 300/100 мг/сут в сочетании с TDF 300 мг/сут. Не назначать одновременно без усиления ритонавиrom. При одновременном применении TDF и N2-блокаторов у пациентов, ранее получавших ART, назначайте ATV/г в дозе 400 мг/100 мг в сутки. Отслеживать токсические побочные эффекты тенофовира.
	ZDV	C_{\min} ZDV ↓ на 30%, AUC ZDV значимо не меняется	Клиническая значимость не установлена.
DRV/г	TDF	AUC TDF ↑ на 22%, C_{\max} TDF ↑ на 24%, C_{\min} TDF ↑ на 37%	Клиническая значимость не установлена. Отслеживать токсические побочные эффекты тенофовира.
LPV/г	TDF	AUC LPV/г ↓ на 15% AUC TDF ↑ на 34%	Клиническая значимость не установлена. Отслеживать токсические побочные эффекты тенофовира.
	ABC	Концентрации ABC ↓ на 35–44% при одновременном приеме с TPV/г в дозе 1250/100 мг 2 раза в сутки	Оптимальные дозы для этой комбинации препаратов не установлены.
TPV/г	ddI	Концентрации ddI-ЕС ↓ на 10% и C_{\min} TPV ↓ на 34% при одновременном приеме с TPV/г в дозе 1250/100 мг 2 раза в сутки	Интервал между приемами этих препаратов должен составлять не менее 2 часов
	ZDV	AUC ZDV ↓ на 31–43% и C_{\max} ZDV ↓ на 46–51% при одновременном приеме с TPV/г в дозе 1250/100 мг 2 раза в сутки	Оптимальные дозы для этой комбинации препаратов не установлены.

Сокращения: 3ТС = ламивудин, ABC = абакавир, ATV = атазанавир, AUC = площадь под кривой «концентрация—время», C_{\max} = максимальная концентрация препарата в сыворотке крови, C_{\min} = минимальная концентрация препарата в сыворотке крови, d4T = ставудин, ddI = диданозин, DRV/г = дарунавир/ритонавир, ЕС = покрытые кишечнорастворимой (кислотоустойчивой) оболочкой, LPV/г = лопинавир/ритонавир, RAL = ралтеgravир, TDF = тенофовир, TPV/г = типранавир/ритонавир, ZDV = зидовудин, ART = антиретровирусная терапия, ИП = ингибиторы протеазы, НИОТ = нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Таблица 15d. Лекарственные взаимодействия ССР5-блокатора с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года)

В этой таблице содержится информация о фармакокинетических взаимодействиях MVC с антиретровирусными препаратами. Сведения о лекарственных взаимодействиях между антиретровирусными препаратами и рекомендация по коррекции доз см. в таблице 16b.

Сопутствующие препараты (сгруппированные по фармакологическим группам)	ССР5-блокатор	Изменения концентрации ССР5-блокатора или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Противосудорожные препараты			
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	MVC	Возможно ↓ концентраций MVC	Если схема лечения не содержит сильного ингибитора изоферментов СУР3А, либо увеличить дозу MVC до 600 мг 2 раза в сутки, либо назначить другой противосудорожный препарат.
	MVC	Возможно ↑ концентраций MVC	Доза: MVC 150 мг 2 раза в сутки.
	MVC	AUC MVC ↑ на 400%	Доза: MVC 150 мг 2 раза в сутки.
	MVC	Возможно ↑ концентраций MVC	Возможно, следует снизить дозу MVC до 150 мг 2 раза в сутки.
Антимикобактериальные препараты			
Кларитромицин Рифабутин Рифампин	MVC	Возможно ↑ концентраций MVC	Доза: MVC 150 мг 2 раза в сутки.
	MVC	Возможно ↓ концентраций MVC	Если схема лечения не содержит сильного ингибитора или индуктора изоферментов СУР3А, назначать MVC в дозе 300 мг 2 раза в сутки. Если схема лечения содержит сильный ингибитор изоферментов СУР3А, назначать MVC в дозе 150 мг 2 раза в сутки.
	MVC	AUC MVC ↓ на 64%	Одновременное применение не рекомендуется. Если одновременного применения не избежать, следует увеличить дозу MVC до 600 мг 2 раза в сутки. При одновременном применении с сильным ингибитором изоферментов СУР3А, назначать MVC в дозе 300 мг 2 раза в сутки.
Фитопрепараты			
Препараты зверобоя	MVC	Возможно ↓ концентраций MVC	Одновременное применение не рекомендуется.
Гормональные контрацептивы			
Гормональные контрацептивы	MVC	Нет значимых изменений фармакокинетики этинилэстрадиола или левоноргестрела	Одновременное применение безопасно.
Наркотики/препараты для лечения опиоидной зависимости			
Метадон	MVC	Нет данных	

Сокращения: AUC = площадь под кривой «концентрация—время», СУР = система цитохрома P450, MVC = маравирик.

Таблица 15е. Лекарственные взаимодействия ингибитора интегразы с другими препаратами (обновлено 10 января 2011 года)

Сопутствующие препараты (сгруппированные по фармакологическим группам)	Ингибитор интегразы	Изменения концентрации ингибитора интегразы или сопутствующего препарата в результате лекарственного взаимодействия	Рекомендации по коррекции доз и комментарии, важные для клинической практики
Препараты, снижающие кислотность желудочного сока			
Омепразол	RAL	AUC RAL ↑ на 212%, C _{max} RAL ↑ на 315% и C _{min} RAL ↑ на 46%	Коррекция доз не рекомендуется.
Антимикробактериальные препараты			
Рифабутин	RAL	AUC RAL ↑ на 19%, C _{max} RAL ↑ на 39% и C _{min} RAL ↓ на 20%	Коррекция доз не рекомендуется.
Рифампин	RAL	AUC RAL ↓ на 40% и C _{min} RAL ↓ на 61% при применении ралтегравира в дозе 400 мг 2 раза в сутки Рифампин + RAL в дозе 800 мг 2 раза в сутки по сравнению с приемом только RAL в дозе 400 мг 2 раза в сутки: AUC RAL ↑ на 27% и C _{min} RAL ↓ на 53%	Доза: RAL 800 мг 2 раза в сутки. Тщательно следить за вирусологическим ответом на АРТ.
Гормональные контрацептивы			
Гормональные контрацептивы	RAL	Клинически значимых последствий не выявлено	Одновременное применение безопасно.
Наркотики/препараты для лечения опиоидной зависимости			
Мегадон	RAL	Клинически значимых последствий не выявлено	Коррекция доз не требуется.

Сокращения: AUC = площадь под кривой «концентрация—время», C_{max} = максимальная концентрация препарата в сыворотке крови, C_{min} = минимальная концентрация препарата в сыворотке крови, RAL = ралтегравир.

Таблица 16а. Лекарственные взаимодействия между препаратами группы ИП * (обновлено 10 января 2011 года)

* В эту таблицу не включены NFV и IDV. Информацию о лекарственных взаимодействиях IDV и NFV см. в аннотациях к этим препаратам, составленным FDA.

ИП, вступающие в лекарственные взаимодействия	ATV	FPV	LPV/g	RTV	SQV	TRV
DRV	Дозы: ATV 300 мг 1 раз в сутки + DRV 600 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Не следует назначать одновременно, поскольку оптимальные дозы для этой комбинации препаратов не установлены	Дозы: (DRV 600 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки или (DRV 800 мг + RTV 100 мг 1 раз в сутки	Не следует назначать одновременно, поскольку оптимальные дозы для этой комбинации препаратов не установлены	Нет данных
FPV	Дозы: недостаточно данных	.	Не следует назначать одновременно, поскольку оптимальные дозы для этой комбинации препаратов не установлены	Дозы: (FPV 1400 мг + RTV 100 мг или 200 мг) 1 раз в сутки или (FPV 700 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки	Дозы: недостаточно данных	Не следует назначать одновременно, поскольку оптимальные дозы для этой комбинации препаратов не установлены
LPV/g	Дозы: ATV 300 мг 1 раз в сутки + LPV/g 400/100 мг 2 раза в сутки	Не следует назначать одновременно, поскольку оптимальные дозы для этой комбинации препаратов не установлены	.	Выпускается комбинированный препарат LPV+RTV под названием «Калетра»	Дозы: SQV 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/g 400/100 мг 2 раза в сутки	Не следует назначать одновременно, поскольку оптимальные дозы для этой комбинации препаратов не установлены
RTV	Дозы: (ATV 300 мг + RTV 100 мг) один раз в сутки	Дозы: (FPV 1400 мг + RTV 100 мг или 200 мг) 1 раз в сутки или (FPV 700 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки	Выпускается комбинированный препарат LPV+RTV под названием «Калетра»	.	Дозы: (SQV 1000 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки	Дозы: (TRV 500 мг + RTV 200 мг) 2 раза в сутки
SQV	Дозы: недостаточно данных	Дозы: недостаточно данных	Дозы: SQV 1000 мг 2 раза в сутки + LPV/g 400/100 мг 2 раза в сутки	Дозы: (SQV 1000 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки	.	Не следует назначать одновременно, поскольку оптимальные дозы для этой комбинации препаратов не установлены

Сокращения: ATV = атазанавир, DRV = дарунавир, FDA = Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, FPV = фосампренавир, IDV = индинавир, LPV/g = лопинавир/ритонавир, NFV = нефинавир, RTV = ритонавир, SQV = сакинавир, TRV = типранавир, ИП = ингибиторы протеазы.

Таблица 16б. Лекарственные взаимодействия между НИИОТ*, MVC, RAL и ИП* (обновлено 10 января 2011 года) *Стр. 1 из 3.*

* В эту таблицу не включены DLV, IDV и NFV. Информацию о лекарственных взаимодействиях, характерных для DLV, IDV и NFV, см. в аннотациях к этим препаратам, составленным FDA.

	EFV	ETR	NVP	MVC	RAL
	<p>САТВ, не усиленным ритонавиром: AUC ↑ на 74%</p> <p>ATV: AUC ↓ на 74%</p> <p>EFV: нет значимых изменений фармакокинетики</p> <p>С (ATV 300 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки во время еды:</p> <p>Концентрации ATV как при приеме не усиленного ритонавира ATV без EFV</p>	<p>САТВ, не усиленным ритонавиром: ETR: AUC ↑ на 50%, C_{max} ↑ на 47%, C_{min} ↑ на 58%</p> <p>ATV: AUC ↓ на 17%, C_{min} ↓ на 47%</p> <p>С (ATV 300 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки:</p> <p>ETR: AUC, C_{max} и C_{min} ↑ приблизительно на 30%</p> <p>ATV: AUC ↓ на 14%, C_{min} ↓ на 38%</p>	<p>С (ATV 300 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки</p> <p>ATV: AUC ↑ на 257%</p> <p>C_{min} ↓ на 72%</p> <p>NVP: AUC ↑ на 25%</p>	<p>САТВ, не усиленным ритонавиром: MVC: AUC ↑ на 257%</p> <p>С (ATV 300 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки: MVC: AUC ↑ на 388%</p>	<p>САТВ, не усиленным ритонавиром: RAL: AUC ↑ на 72%</p> <p>С (ATV 300 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки: RAL: AUC ↑ на 41%</p>
ATV	<p>Не назначать одновременно с ATV, не усиленным ритонавиром.</p> <p>Пациентам, ранее не получавшим ИП: (ATV 400 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки</p> <p>Не назначать пациентам, ранее получавшим АРТ.</p>	<p>Не назначать одновременно с ATV +/- RTV.</p>	<p>Не назначать одновременно с ATV +/- RTV.</p>	<p>MVC 150 мг 2 раза в сутки с ATV +/- RTV</p>	<p>Стандартные дозы</p>
DRV — назначать только с RTV	<p>С (DRV 300 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки: DRV: AUC ↓ на 13%, C_{min} ↓ на 31%</p> <p>EFV: AUC ↑ на 21%</p>	<p>ETR 100 мг 2 раза в сутки с (DRV 600 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки: DRV: нет значимых изменений фармакокинетики</p> <p>ETR: AUC ↓ на 37%, C_{min} ↓ на 49%</p>	<p>С (DRV 400 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки: DRV: AUC ↑ на 24%[†]</p> <p>NVP: AUC ↑ на 27%, C_{min} ↑ на 47%</p>	<p>С (DRV 600 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки: RAL: AUC ↓ на 29%, C_{min} ↑ на 38%</p>	<p>С (DRV 600 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки: RAL: AUC ↓ на 29%, C_{min} ↑ на 38%</p>
	<p>Клиническая значимость не установлена. Назначать в стандартных дозах под тщательным наблюдением. Желательно определять сыvorоточные концентрации препаратов.</p>	<p>Стандартные дозы (ETR 200 мг 2 раза в сутки)</p> <p>Безопасность и эффективность этой комбинации была доказана результатами клинического исследования несмотря на снижение концентраций ETR.</p>	<p>Стандартные дозы</p>	<p>MVC: 150 мг 2 раза в сутки</p>	<p>Стандартные дозы</p>
EFV		<p>Возможно ↓ концентраций ETR</p>	<p>NVP: нет значимых изменений фармакокинетики</p> <p>EFV: AUC ↓ на 22%</p>	<p>MVC: AUC ↓ на 45%</p>	<p>EFV: AUC ↓ на 36%</p>
		<p>Не назначать одновременно.</p>	<p>Не назначать одновременно.</p>	<p>MVC: 600 мг 2 раза в сутки</p>	<p>Стандартные дозы</p>

Таблица 16b. Лекарственные взаимодействия между НИНОТ*, MVC, RAL и ИП* (обновлено 10 января 2011 года) *Стр. 2 из 3.*
 * В эту таблицу не включены DLV, IDV и NFV. Информация о лекарственных взаимодействиях, характерных для DLV, IDV и NFV, см. в аннотациях к этим препаратам, составленным FDA.

	EFV	ETR	NVP	MVC	RAL
ETR	ФК	Возможно ↓ концентрации ETR	Возможно ↓ концентрации ETR	MVC: AUC ↓ на 53%, C _{max} ↓ на 60%	ETR: C _{min} ↓ на 17% RAL: C _{min} ↓ на 34%
	Дозы	Не назначать одновременно.	Не назначать одновременно.	MVC: 600 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы
FPV	ФК	С (FPV 1400 мг + RTV 200 мг) ↓ раз в сутки; APV: C _{min} ↓ на 36%	С (FPV 700 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки; APV: AUC ↑ на 69%, C _{min} ↑ на 77%	Неизвестно; возможно ↑ концентрации MVC	Нет данных
	Дозы	(FPV 1400 мг + RTV 300 мг) 1 раз в сутки или (FPV 700 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки EFV в стандартной дозе	Не назначать одновременно с FPV +/- RTV.	(FPV 700 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки NVP в стандартной дозе	Стандартные дозы
LPV/r	ФК	LPV/r в таблетках — 500/125 мг 2 раза в сутки [†] + EFV 600 мг; Концентрации LPV как при приеме LPV/r 400/100 мг 2 раза в сутки без EFV	С LPV/r в таблетках; ETR: концентрации ↓ на 30–45% (как при одновременном применении с DRV/r) LPV: концентрации ↓ на 13–20%.	MVC: AUC ↑ на 295% C.LPV/r+EFV; MVC: AUC ↑ на 153%	↓ RAL ↔ LPV/r
	Дозы	LPV/r в таблетках — 500/125 мг 2 раза в сутки; LPV/r в растворе для приема внутрь — 533/133 мг 2 раза в сутки EFV в стандартной дозе	Стандартные дозы	MVC: 150 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы
NVP	ФК	NVP: нет значимых изменений фармакокинетики EFV: AUC ↓ на 22%	Возможно ↓ концентрации ETR	Нет значимых изменений фармакокинетики	Нет данных
	Дозы	Не назначать одновременно.	Не назначать одновременно.	Без ИП: MVC: 300 мг 2 раза в сутки С ИП (кроме TPV/r) MVC: 150 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы

Таблица 16б. Лекарственные взаимодействия между НИИОТ*, MVC, RAL и ИП* (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 3 из 3.

* В эту таблицу не включены DLV, IDV и NFV. Информация о лекарственных взаимодействиях, характерных для DLV, IDV и NFV, см. в аннотациях к этим препаратам, составленным FDA.

	EFV	ETR	NVP	MVC	RAL
RAL	ФК RAL: AUC ↓ на 36%	ETR: C _{min} ↑ на 17% RAL: C _{min} ↓ на 34%	Нет данных	RAL: AUC ↓ на 37% MVC: AUC ↓ на 21%	•
RTV	Дозы Стандартные дозы	Стандартные дозы	Нет данных	Стандартные дозы	
СQV — назначать только с RTV	ФК См. информацию для усиленных ритонавиром ИП	См. информацию для усиленных ритонавиром ИП	См. информацию для усиленных ритонавиром ИП	With RTV 100 мг 2 раза в сутки; MVC: AUC ↑ 161% RAL: AUC ↓ на 16%	Стандартные дозы
СQV — назначать только с RTV	Дозы C (SQV 1200 мг 3 раза в сутки); SQV: AUC ↓ на 62% EFV: AUC ↓ на 12%	C (SQV 1000 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки; SQV: AUC не меняется ETR: AUC ↓ на 33%, C _{min} ↓ на 29% Концентрации ETR снижаются так же, как при одновременном применении с DRV/r	C (SQV 600 мг 3 раза в сутки); SQV: AUC ↓ на 38% NVP: нет значимых изменений фармакокинетики	MVC: 150 мг 2 раза в сутки With (SQV 1,000 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки MVC: AUC ↑ 877% With (SQV 1,000 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки + EFV MVC: AUC ↑ 400% MVC: 150 мг 2 раза в сутки	Нет данных
TPV — назначать только с RTV	Дозы (SQV 1000 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки	(SQV 1000 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки	(SQV 1000 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки	MVC: 150 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы
TPV — назначать только с RTV	ФК C (TPV 500 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки; TPV: AUC ↓ на 31%, C _{min} ↓ на 42% EFV: нет значимых изменений фармакокинетики C (TPV 750 мг + RTV 200 мг) 2 раза в сутки; TPV: нет значимых изменений фармакокинетики EFV: нет значимых изменений фармакокинетики	C (TPV 500 мг + RTV 200 мг) 2 раза в сутки; ETR: AUC ↓ на 76%, C _{min} ↓ на 82% TPV: AUC ↑ на 18%, C _{min} ↑ на 24%	C (TPV 250 мг + RTV 200 мг) 2 раза в сутки и с (TPV 750 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки; NVP: нет значимых изменений фармакокинетики TPV: нет данных	With (TPV 500 мг + RTV 200 мг) 2 раза в сутки MVC: нет значимых изменений AUC TPV: нет данных	C (TPV 500 мг + RTV 200 мг) 2 раза в сутки; RAL: AUC ↓ на 24%
Дозы	Стандартные дозы	Не назначать одновременно.	Стандартные дозы	MVC: 300 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы

† По результатам сравнения данных, полученных в разных исследованиях.

‡ Для того чтобы получить общую дозу LPV/r, равную 500/125 мг, необходимо принимать две таблетки LPV/r 200/50 мг и одну таблетку LPV/r 100/25 мг.

Сокращения: ATV = атазанавир, AUC = площадь под кривой «концентрация—время», C_{max} = максимальная концентрация препарата в сыворотке крови, C_{min} = минимальная концентрация препарата в сыворотке крови, DLV = далавидин, DRV = дарунавир, EFV = эфавиренз, ETR = этравирин, FDA = Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США), FPV = фосампренавир, IDV = индинавир, LPV/r = лопинавир/ритонавир, MVC = маравироц, NFV = нелфинавир, NVP = невирапин, RAL = ралтеgravир, RTV = ритонавир, SQV = саквинавир, TPV = типранавир, ART = антиретровирусная терапия, ИП = ингибиторы протеазы, НИИОТ = нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ФК = фармакокинетика.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ ВИЧ

(обновлено 1 декабря 2010 года)

Консультирование ВИЧ-инфицированных по вопросам профилактики передачи ВИЧ

Действия, направленные на предупреждение дальнейшего распространения ВИЧ – неотъемлемый компонент медицинской помощи ВИЧ-инфицированным, хотя результаты многих исследований показывают, что в клинической практике профилактическими мероприятиями часто пренебрегают. Каждая встреча с пациентом дает возможность еще раз поговорить с ним о мерах предосторожности, необходимых для предотвращения передачи ВИЧ окружающим. Более того, пациенты часто надеются получить такого рода информацию от медицинских работников, но их ожидания не оправдываются [1-2]. Предложено несколько стратегий, позволяющих вести эффективную профилактическую работу с пациентами даже в условиях загруженного клинической работой медицинского учреждения, и выпущено официальное руководство, составленное Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), по ведению профилактической работы с ВИЧ-инфицированными в медицинских учреждениях [3]. Результаты исследований показали, что просветительская работа в отношении профилактики ВИЧ-инфекции эффективно способствует отказу от рискованного полового поведения [4-6], а также может помочь пациенту, у которого недавно была выявлена ВИЧ-инфекция, укрепиться в своих намерениях изменить рискованный образ жизни [7].

CDC отобрали методы профилактического воздействия для ВИЧ-инфицированных, отвечающие жестким критериям эффективности и научной обоснованности [8], и еще три метода, которые эффективно применялись в лечебных учреждениях (Options («Варианты действий»), Partnership for Health («Партнерство для здоровья») и Positive Choices («Положительный выбор»)). Описания методов профилактического воздействия есть в учебных материалах CDC; в основном это короткие сообщения для пациентов или короткие презентации, которые можно показать пациенту на экране ноутбука, что легко сделать даже в условиях высокой загруженности клинической работой (<http://www.cdc.gov/hiv/topics/research/prs/index.htm>).

Кроме того, получены доказательства эффективности профилактической работы в отношении снижения риска передачи ВИЧ при инъекционном употреблении наркотиков. Такая профилактическая работа включает как мероприятия, направленные на сокращение рискованного поведения [9-11], так и заместительную терапию опиатной зависимостью метадонном [12-13].

Получены данные, свидетельствующие об увеличении частоты эпизодов рискованного поведения среди ВИЧ-инфицированных, опасных в отношении передачи ВИЧ, после появления высокоактивной комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ). В некоторых когортах ВИЧ-инфицированных пациентов частота эпизодов рискованного поведения с наступлением эпохи АРТ возросла почти вдвое [7]. Результаты мета-анализа исследований рискованного поведения ВИЧ-инфицированных показали, что в незащищенные половые контакты чаще вступают люди, считающие, что прием АРТ или снижение вирусной нагрузки в достаточной мере защищают от передачи ВИЧ [14]. Наблюдающаяся после появления АРТ тенденция пренебрегать мерами предосторожности при половых контактах указывает на важность консультирования ВИЧ-инфицированных по вопросам профилактики передачи ВИЧ, которое должно проводиться по инициативе медицинских работников. Сейчас, когда широко распространено мнение о том, что эффективное лечение снижает вероятность передачи ВИЧ, особенно важно, чтобы медицинские работники объясняли своим пациентам, что при постоянно неопределяемой вирусной нагрузке риск передачи ВИЧ значительно меньше, но все-таки существует, поскольку даже при таком результате анализа нельзя быть абсолютно уверенным в полном отсутствии вируса в половых путях и в крови и, тем самым, в полном отсутствии риска его передачи другим людям [14-15].

Кроме того, поскольку инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), играют весомую роль в распространении ВИЧ, то, согласно рекомендациям CDC, важным дополнением к консультированию ВИЧ-инфицированных по вопросам профилактики должны быть регулярные скрининговые обследования на ИППП и обследования на ИППП по клиническим показаниям (на основании жалоб и симптомов) [3].

Роль антиретровирусной терапии в профилактике распространения ВИЧ

АРТ, безусловно, играет важную роль в профилактике передачи ВИЧ. Установлено, что при снижении уровня вирусной нагрузки в плазме крови также уменьшается содержание вирусных частиц в секрете половых путей [16-17]. В обсервационных исследованиях было показано, что частота передачи ВИЧ в серодискордантных гетеросексуальных парах снижается после достижения полной супрессии вирусной нагрузки на фоне приема антиретровирусной терапии при отсутствии ИППП. В нескольких исследованиях было установлено наличие прямой зависимости между количеством вируса в биологическом материале (т. е. величины вирусной нагрузки) и вероятностью передачи ВИЧ [18-19]. Хотя, по некоторым данным, риск передачи ВИЧ гетеросексуальным путем крайне мал, если вирусная нагрузка составляет <40 копий/мл, нельзя забывать, что эти данные были получены при выполнении следующих условий: (1) полное подавление вiremии; (2) строгое соблюдение режима приема эффективной схемы АРТ; (3) отсутствие сопутствующих ИППП. Сообщалось о случаях, когда у пациентов на фоне длительно неопределяемого уровня РНК ВИЧ в плазме крови вирус продолжал обнаруживаться в секрете половых путей [20-21]. Кроме того, очень важно, чтобы любое биологическое снижение инфективности (заразности) организма не сопровождалось ростом эпизодов рискованного поведения («компенсация риска»).

Выводы

В заключение следует отметить, что непрерывное и эффективное лечение антиретровирусными препаратами, обеспечивающее длительное подавление вирусной нагрузки, в сочетании с постоянным использованием презервативов, соблюдением мер предосторожности при половых контактах и употреблении инъекционных наркотиков, а также выявление и лечение ИППП составляют основу профилактики передачи ВИЧ половым путем и через кровь. С учетом всего вышеизложенного следует помнить, что любое посещение пациентом медицинского учреждения дает очень важную возможность еще раз напомнить ему о мерах предосторожности в отношении передачи ВИЧ, обсудить рискованное поведение, связанное с половой жизнью или с употреблением инъекционных наркотиков, выявить и пролечить интеркуррентные ИППП, а также установить открытые, доверительные отношения между медицинским работником и пациентом.

Литература

1. Morin SF, Koester KA, Steward WT, et al. Missed opportunities: prevention with HIV-infected patients in clinical care settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36(4): 960–966.
2. Mayer KH, Safren SA, Gordon CM. HIV care providers and prevention: opportunities and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 37 Suppl 2: S130–132.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Incorporating HIV prevention into the medical care of persons living with HIV. Recommendations of CDC, the Health Resources and Services Administration, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52(RR–12): 1–24.
4. Metsch LR, McCoy CB, Miles CC, et al. Prevention myths and HIV risk reduction by active drug users. *AIDS Educ Prev*. 2004; 16(2): 150–159.
5. Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3): CD001230.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evolution of HIV/AIDS prevention programs—United States, 1981–2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55(21): 597–603.
7. Gorbach PM, Drumright LN, Daar ES, et al. Transmission behaviors of recently HIV–infected men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42(1): 80–85.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV/AIDS Prevention Research Synthesis Project. 2009; <http://www.cdc.gov/hiv/topics/research/prs/index.htm>.
9. Sterk CE, Theall KP, Elifson KW. Who's getting the message? Intervention response rates among women who inject drugs and/or smoke crack cocaine. *Prev Med*. 2003; 37(2): 119–128.
10. Sterk CE, Theall KP, Elifson KW, et al. HIV risk reduction among African–American women who inject drugs: a randomized controlled trial. *AIDS Behav*. 2003; 7(1): 73–86.
11. Copenhaver MM, Johnson BT, Lee IC, et al. Behavioral HIV risk reduction among people who inject drugs: meta-analytic evidence of efficacy. *J Subst Abuse Treat*. 2006; 31(2): 163–171.
12. Hartel DM, Schoenbaum EE. Methadone treatment protects against HIV infection: two decades of experience in the Bronx, New York City. *Public Health Rep*. 1998; 113 Suppl 1: 107–115.

13. Metzger DS, Navaline H, Woody GE. Drug abuse treatment as AIDS prevention. *Public Health Rep.* 1998; 113 Suppl 1: 97–106.
14. Crepaz N, Hart TA, Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review. *JAMA.* 2004; 292(2): 224–236.
15. Rice E, Batterham P, Rotheram–Borus MJ. Unprotected sex among youth living with HIV before and after the advent of highly active antiretroviral therapy. *Perspect Sex Reprod Health.* 2006; 38(3): 162–167.
16. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV–infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS.* 2000; 14(2): 117–121.
17. Graham SM, Holte SE, Peshu NM, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV–1 shedding. *AIDS.* 2007; 21(4): 501–507.
18. Sheth PM, Kovacs C, Kemal KS, et al. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy. *AIDS.* 2009; 23(15): 2050–2054.
19. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 342(13): 921–929.
20. Marcelin AG, Tubiana R, Lambert–Niclot S, et al. Detection of HIV–1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV–1 RNA in blood plasma. *AIDS.* 2008; 22(13): 1677–1679.
21. Neely MN, Benning L, Xu J, et al. Cervical shedding of HIV–1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 44(1): 38–42.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспертная комиссия внимательно изучила результаты последних клинических исследований в области лечения ВИЧ-инфекции, определив необходимость внесения изменений и дополнений в предыдущую версию рекомендаций. Экспертная комиссия понимает, что лечение ВИЧ-инфекции — очень сложная и быстро развивающаяся область медицины. Рекомендации всегда будут меняться, и к ним нельзя относиться как к истине в последней инстанции. Клинические решения должны приниматься в индивидуальном порядке. При разработке рекомендаций Экспертная комиссия руководствовалась в первую очередь данными высокого уровня доказательности, т. е. результатами проспективных исследований с четко определенными конечными точками. Если таких данных еще не было, Экспертная комиссия старалась отразить обоснованность рекомендаций в своих заключениях.

При оказании помощи ВИЧ-инфицированным очень важны партнерские, открытые, доверительные отношения между медицинским работником и пациентом. Медицинский работник сможет дать эффективные рекомендации, которые с большей вероятностью будут выполнены пациентом, только в случае, если ему хорошо известны позиция пациента по данному вопросу и его условия жизни. Рекомендации и руководства служат лишь отправной точкой для принятия клинических решений. Они определяют некоторые рамки высококачественной медицинской помощи, но не подменяют собой решение врача, основанное на знаниях и клиническом опыте.

По мере получения новых данных клинических исследований это руководство будет редактироваться. По мнению членов комиссии, в ближайшем будущем следует ожидать дальнейшего упрощения режимов приема АРТ, повышения антиретровирусной активности схем АРТ и усиления барьеров к формированию резистентности, а также снижения токсичности АРТ. Экспертная комиссия надеется, что рекомендации приносят пользу, и намерена продолжать свою работу, регулярно приводя текст руководства в соответствие с поступающими научными данными.

Приложение А

Список сокращений

ЗТС	ламивудин
ЗТС/ZDV	ламивудин + зидовудин
ABC	абакавир
ABC/ЗТС	абакавир + ламивудин
ABC/ЗТС/ZDV	абакавир + ламивудин + зидовудин
APV	ампренавир
ATV	атазанавир
ATV/r	атазанавир/ритонавир или атазанавир, усиленный ритонавиром
d4T	ставудин
ddC	зальцитабин
ddI	диданозин
DLV	делавирдин
DRV	дарунавир
DRV/r	дарунавир/ритонавир или дарунавир, усиленный ритонавиром
EFV	эфаверенз
EFV/FTC/TDF	эфаверенз + эмтрицитабин + тенофовир дезопроксила фумарат
ETR	этравирин
FPV	фосампренавир
FPV/r	фосампренавир/ритонавир или фосампренавир, усиленный ритонавиром
FTC	эмтрицитабин
FTC/TDF	эмтрицитабин + тенофовир дезопроксила фумарат
G-AZT	азидотимидина (зидовудина) глюкуронид
IDV	индинавир
IDV/r	индинавир/ритонавир или индинавир, усиленный ритонавиром
LPV	лопинавир
LPV/r	лопинавир/ритонавир или лопинавир, усиленный ритонавиром
MVC	маравирок
NFV	нелфинавир
NVP	невирапин
RAL	ралтегравир
RTV	ритонавир
SQV	саквинавир
SQV/r	саквинавир/ритонавир или саквинавир, усиленный ритонавиром
T-20	энфувиртид
TDF	тенофовир дезопроксила фумарат или тенофовир
TPV	типранавир
TPV/r	типранавир/ритонавир или типранавир, усиленный ритонавиром
ZDV	зидовудин
НИОТ	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ	нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ИП	ингибиторы протеазы
ИС	ингибитор слияния
ИИ	ингибитор интегразы, ингибитор переноса цепи (провирусной ДНК) интегразой

ACTG (AIDS Clinical Trials Group)	Организация, проводящая клинические исследования в области СПИДа
ART-CC (ART Cohort Collaboration)	Сотрудничество в области когортных исследований АРТ (объединяет 19 когортных исследований, проводящихся в Европе и Северной Америке)
AUC (area under the curve)	площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время»
bDNA (branched DNA)	метод разветвленной ДНК-гибридизации
CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	Центры по контролю и профилактике заболеваний (США)
C_{max}	максимальная или пиковая концентрация
CME (continuing medical education)	непрерывное медицинское образование
C_{min}	минимальная концентрация
CrCl (creatinine clearance)	клиренс креатинина
CYP (cytochrome P)	система цитохрома P450
D/M (dual or mixed (tropic))	двойной или смешанный (тропизм вируса)
D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study)	Исследование «Сбор данных о нежелательных явлениях антиретровирусных препаратов»
DHHS (Department of Health and Human Services)	Министерство здравоохранения и социальных служб (США)
DMPA (depot medroxyprogesterone)	депо-форма медроксипрогестерона ацетата
DOT (directly observed therapy)	прием препаратов в присутствии наблюдателя (медицинского работника)
DSMB (Data Safety Monitoring Board)	независимый комитет по мониторингу данных и безопасности
EC (enteric coated)	покрытые кишечнорастворимой (кислотоустойчивой) оболочкой
FDA (Food and Drug Administration)	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США)
HBeAg (hepatitis B e antigen)	e-антиген вируса гепатита В
HBsAg (Hepatitis B Surface Antigen)	поверхностный антиген вируса гепатита В
HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (syndrome))	HELLP-синдром (гемолиз, повышение активности печеночных ферментов и тромбоцитопения)
HHS (Health and Human Services)	Департамент здравоохранения и социальных служб (США)
HRSA (Health Resource Services Administration)	Управление ресурсами и службами здравоохранения (США)
HTLV (human T-cell leukemia virus)	T-лимфотропный вирус человека (вирус T-клеточной лейкемии человека)
HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1)	T-лимфотропный вирус человека 1-го типа (вирус T-клеточной лейкемии человека 1-го типа)
HTLV-2 (human T-cell leukemia virus type 2)	T-лимфотропный вирус человека 2-го типа (вирус T-клеточной лейкемии человека 2-го типа)
IAS-USA (International AIDS Society-USA)	Американское отделение Международного общества борьбы со СПИДом
IC (inhibitory concentration)	подавляющая (ингибирующая) концентрация
IGRA (interferon-gamma release assay)	тесты с высвобождением гамма-интерферона
INH (isoniazid)	изониазид
INSTI (integrase strand transfer inhibitor)	ингибитор переноса цепи провирусной ДНК интегразой, то же самое, что ингибитор интегразы
IRB (Institutional Review Board)	Экспертный совет медицинского учреждения
MAC (Mycobacterium avium complex)	комплекс Mycobacterium avium или Mycobacterium avium-intracellulare
MDRD modification of diet in renal disease (equation)	формула для расчета скорости клубочковой фильтрации, разработанная в исследовании «Модификация диеты при патологии почек»

MHC (major histocompatibility complex)	главный комплекс гистосовместимости
NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design)	Североамериканское партнерство по научным исследованиям и проектам в области когортных исследований ВИЧ-инфекции
NIH (National Institutes of Health)	Национальные институты здравоохранения
OAD (Office of AIDS Research)	Управление по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа
OARAC (Office of AIDS Research Advisory Council)	Консультативный комитет Управления по научным исследованиям в области ВИЧ-инфекции и СПИДа
T1/2	период полувыведения
WITS (Women and Infants Transmission Study)	Исследование передачи ВИЧ от матери ребенку
АВ	атриовентрикулярный
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АМК	азот мочевины крови
АРВ	антиретровирусный
АРТ	антиретровирусная терапия
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВГА	вирус гепатита А
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВГЧ	вирус герпеса человека
ВГЧ-8	вирус герпеса человека 8-го типа
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-1	вирус иммунодефицита человека 1-го типа
ВИЧ-2	вирус иммунодефицита человека 2-го типа
ВИЧ-АН	ВИЧ-ассоциированная нефропатия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПК	вальпроевая кислота
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВСВИС	воспалительный синдром восстановления иммунной системы
ВЭБ	вирус Эпштейна-Барр
ГГБ (GHB)	гамма-гидроксibuтират
ГД	гемодиализ
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭРА	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗППП	заболевания, передающиеся половым путем
ИЛ-2	интерлейкин-2
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИЛ-7	интерлейкин-7
ИМ	инфаркт миокарда
ИПП	ингибиторы протонной помпы
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН-γ	гамма-интерферон
КИ	коэффициент ингибирования
КФК	креатинфосфокиназа
ЛГ	легочная гипертензия
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПП	лекарственное поражение печени
ЛТБ	латентный туберкулез
МДМА	метилendioксиметамфетамин
МНО	международное нормализованное отношение

МПК	минеральная плотность костной ткани
МРАН	мутации резистентности к нуклеотидным и нуклеозидным аналогам
МРАТ	мутации резистентности к аналогам тимидина
МРТ	магнитно-резонансная томография
мсек	миллисекунды
МСМ	мужчины, вступающие в половые контакты с мужчинами
МТ	микобактерия туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
МТК	мониторинг терапевтических концентраций лекарственных препаратов
ОИ	оппортунистические инфекции
ОР	отношение рисков
ОТ	обратная транскриптаза
ОТ-ПЦР	полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ОШ	отношение шансов
ПАПД	постоянный амбулаторный перитонеальный диализ
ПВ	протромбиновое время
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
ПМР	передача ВИЧ от матери ребенку
ПП	пневмоцистная пневмония (возбудитель <i>Pneumocystis jiroveci</i>)
ППМР	профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку
РГЧ	реакция гиперчувствительности
РНК	рибонуклеиновая кислота
СД	сахарный диабет
СК	саркома Капоши
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
СРБ _{вч}	С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом
ССД	синдром Стивенса–Джонсона
ССЗ	сердечно-сосудистое заболевание
ТБ	туберкулез
ТГ	триглицериды
ТГК	тетрагидроканнабинол
ТЕ	туберкулиновая единица
ТКП	туберкулиновая кожная проба
ТЦА	трициклические антидепрессанты
ТЭН	токсический эпидермальный некролиз
УГТ-1А1	уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза (УГТ) семейства 1, полипептид А1
УДФ	уридиндифосфат
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФБС	фибробронхоскопия
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ФДЭ-5	фосфодиэстераза 5-го типа
ФК	фармакокинетика
ХС	холестерин
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭНП	экспериментальный новый препарат

Приложение В

Таблица 1. Характеристики нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 5.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при почечной или печеночной недостаточности см. в табл. 7 в приложении В)	Выведение	Периоды полувыведения из сыворотки крови / из цитоплазмы клетки	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Абакавир (АВС)/ Зиаген Входит в состав комбинированных препаратов:	Зиаген — таблетки по 300 мг; — раствор для приема внутрь, 20 мг/мл	Зиаген 300 мг 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки Принимать независимо от приема пищи	Метаболизируется алко- гольдегидрогеназой и глюкуронилтрансфера- зой. Метаболиты выводятся в основном почками (82% дозы). Рекомендации по кор- рекции доз абакавира у пациентов с печеночной недостаточностью см. в таблице 7 приложения В.	1,5 часа / 12–26 часов	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Реакция гиперчувствительности (РГУ).</i> Риск развития РГУ наиболее высок у пациентов с положительным результатом титрования на HLA-B*5701. Всем пациентам, которым планируется начать лечение абакавиром, необходимо проводить скрининговое титрование на HLAB*5701. Возобновлять прием абакавира после его отмены не рекомендуется • Симптомы РГУ могут включать лихорадку, сыпь, тошноту, рвоту, диарею, боли в животе, общее недомогание, повышенную утомляемость (упадок сил), а также симптомы со стороны органов дыхания (боль в горле, кашель, одышку) • По данным некоторых когортных исследований, у пациентов, получающих или недавно получавших абакавир, повышен риск развития инфаркта миокарда (ИМ), однако это не подтверждается результатами других исследований
Тризивир АВС в комбинации с ЗДВ+3ТС	Тризивир АВС 300 мг + ЗДВ 300 мг + 3ТС 150 мг	Тризивир 1 таблетка 2 раза в сутки			
Элвизом: АВС в комбинации с 3ТС	Элвизом: АВС 600 мг + 3ТС 300 мг	Элвизом: 1 таблетка 1 раз в сутки			
Диданозин (ddI) Видекс ЕС (есть непатентованный препарат, который производится так же, как Видекс ЕС)	Видекс ЕС Капсулы в кишечнорастворимой (кислотоустойчивой) оболочке по 125, 200, 250, 400 мг Таблетки, содержащие щелочной буфер (не в кишечнорастворимой оболочке), больше не выпускаются. Видекс: Раствор для приема внутрь, 10 мг/мл	Масса тела ≥60 кг: 400 мг 1 раз в сутки* <i>В сочетании с ТДФ:</i> 250 мг 1 раз в сутки Масса тела <60 кг: 250 мг 1 раз в сутки* <i>В сочетании с ТДФ:</i> 200 мг 1 раз в сутки Принимать за полчаса до еды или через 2 часа после еды *При применении диданозина в форме раствора предпочтительнее делить суточную дозу на 2 приема	50% выводится почками. При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	1,5 часа / >20 часов	<ul style="list-style-type: none"> • Панкреатит • Периферическая нейропатия • Изменения сетчатки, неврит зрительного нерва • Лактацидоз/выраженная гепатомегалия с жировой дистрофией печени, в том числе с панкреатитом (редкое, но опасное для жизни состояние, обусловленное токсическим действием препарата) • Тошнота, рвота • Предполагается связь между приемом диданозина и развитием нешриггической поргальной гипертензии, в некоторых случаях с формированием варикозного расширения вен пищевода • В одном когортном исследовании было выявлено повышение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, получающих или недавно получавших диданозин, однако это не подтверждается результатами других исследований • Резистентность к инсулину / сахарный диабет

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 1. Характеристики нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 5.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при почечной или печеночной недостаточности см. в табл. 7 в приложении В)	Выведение	Периоды полувыведения из сыворотки крови / из цитоплазмы клетки	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Эмтрицитабин (FTC)/ Эмтрива Входит в состав комбинированных препаратов:	Эмтрива – твердые желатиновые капсулы по 200 мг; – раствор для приема внутрь, 10 мг/мл	Эмтрива <i>Капсулы:</i> 200 мг 1 раз в сутки <i>Раствор для приема внутрь:</i> 240 мг (24 мл) 1 раз в сутки Принимать независимо от приема пищи	86 % дозы выводится почками При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	10 часов / >20 часов	<ul style="list-style-type: none"> • Токсические побочные эффекты незначительны • Гиперпигментация/изменение цвета кожи • Отмена FTC может спровоцировать тяжелое обострение гепатита у инфицированных ВГВ пациентов
	Атрипла FTC в комбинации с EFV+TDF	Атрипла FTC 200 мг + EFV 600 мг + TDF 300 мг	Атрипла 1 таблетка перед сном или незадолго до отхода ко сну Принимать натощак для уменьшения выраженности побочных эффектов		
Трувада FTC в комбинации с TDF	Трувада FTC 200 мг + TDF 300 мг	Трувада 1 таблетка 1 раз в сутки			
	Ламивудин (3ТС)/ Эливир Входит в состав комбинированных препаратов:	Эливир • таблетки по 150 и 300 мг; • раствор для приема внутрь, 10 мг/мл	Эливир 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки Принимать независимо от приема пищи	70 % дозы выводится почками При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	5–7 часов/ 18–22 часа
Комбивир 3ТС в комбинации с ZDV		Комбивир 3ТС 150 мг + ZDV 300 мг	Комбивир 1 таблетка 2 раза в сутки		
Элвонком 3ТС в комбинации с ABC	Элвонком 3ТС 300 мг + ABC 600 мг	Элвонком 1 таблетка 1 раз в сутки			
	Тризивир 3ТС в комбинации с ZDV+ABC	Тризивир 3ТС 150 мг + ZDV 300 мг + ABC 300 мг	Тризивир 1 таблетка 2 раза в сутки		

Таблица 1. Характеристики нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 3 из 5.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при почечной или печеночной недостаточности см. в табл. 7 в приложении В)	Выведение	Периоды полувыведения из сыворотки крови / из цитоплазмы клетки	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Ставудин (d4T) Зерит	Зерит • капсулы по 15, 20, 30, 40 мг; • раствор для приема внутрь, 1 мг/мл	Масса тела ≥ 60 кг: 40 мг 2 раза в сутки	50% дозы выводится почками При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	1 час/ 7,5 часов	<ul style="list-style-type: none"> • Периферическая нейропатия • Липоатрофия • Панкреатит • Лактацидоз/выраженная гепатомегалия с жировой дистрофией печени (редкое, но опасное для жизни состояние, обусловленное токсическим действием препарата) • Гиперлипидемия • Резистентность к инсулину / сахарный диабет • Быстро прогрессирующий восходящий парез (редко)
		Масса тела < 60 кг: 30 мг 2 раза в сутки* Принимать независимо от приема пищи * ВОЗ рекомендует назначать ставудин в дозе 30 мг х 2 р/сут независимо от массы тела.			
Тенофовир дигидрофосфат (TDF)/ Вирид Входит в состав комбинированных препаратов:	Вирид Таблетки по 300 мг	Вирид 1 таблетка 1 раз в сутки Принимать независимо от приема пищи	Выводится почками При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	17 часов/ >60 часов	<ul style="list-style-type: none"> • Почечная недостаточность, синдром Фанкони • Остеомаляция • Снижение минеральной плотности костной ткани • Отмена TDF может спровоцировать тяжелое обострение гепатита у инфицированных ВГВ пациентов • Астения, головная боль, диарея, тошнота, рвота, метеоризм
		Атрилла TDF в комбинации с EFV+FTC + TDF 300 мг			
Трувала TDF в комбинации с FTC	Трувала FTC 200 мг + TDF 300 мг	Трувала 1 таблетка 1 раз в сутки Принимать независимо от приема пищи	Метаболизируется до глюкуроноида (GAZT). GAZT выводится почками. При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	1,1 часа/ 7 часов	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение костномозгового кроветворения с развитием макроцитарной анемии и нейтропении • Тошнота, рвота, головная боль, бессонница, астения • Пигментация ногтевых пластинок • Лактацидоз/выраженная гепатомегалия с жировой дистрофией печени (редкое, но опасное для жизни состояние, обусловленное токсическим действием препарата) • Гиперлипидемия • Резистентность к инсулину / сахарный диабет • Липоатрофия • Миопатия
		Ретровир • капсулы по 100 мг; • таблетки по 300 мг; • раствор для в/в введения, 10 мг/мл; • раствор для приема внутрь, 10 мг/мл			
Комбивир ZDV в комбинации с 3ТС	Комбивир ZDV 300 мг + 3ТС 150 мг	Ретровир 1 таблетка 2 раза в сутки			
		Тризивир ZDV 300 мг + 3ТС 150 мг + ABC 300 мг			

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 1. Характеристики нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 4 из 5.

Международное название (Сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при почечной или печеночной недостаточности см. в табл. 7 в приложении В)	Выведение	Периоды полувыведения из сыворотки крови / из цитоплазмы клетки	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)	
Ламивудин (ЗТС) / Эпивир Входит в состав комбинированных препаратов:	Эпивир	• таблетки по 150 и 300 мг; • раствор для приема внутрь, 10 мг/мл	Эпивир 150 мг 2 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки Принимать независимо от приема пищи	70% дозы выводится почками При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	5–7 часов/ 18–22 часа	<ul style="list-style-type: none"> • Токсические побочные эффекты незначительны • Отмена ЗТС может спровоцировать тяжелое обострение гепатита у инфицированных ВГВ пациентов
	Комбивир ЗТС в комбинации с ZDV	Комбивир ЗТС 150 мг + ZDV 300 мг	Комбивир 1 таблетка 2 раза в сутки			
Эвизиком ЗТС в комбинации с ABC	Эвизиком	ЗТС 300 мг + ABC 600 мг	Эвизиком 1 таблетка 1 раз в сутки			
	Тризивир ЗТС в комбинации с ZDV + ABC	Тризивир ЗТС 150 мг + ZDV 300 мг + ABC 300 мг	Тризивир 1 таблетка 2 раза в сутки			
Ставудин (d4T) / Зерит	Зерит	• капсулы по 15, 20, 30, 40 мг; • раствор для приема внутрь, 1 мг/мл	Масса тела ≥ 60 кг: 40 мг 2 раза в сутки Масса тела < 60 кг: 30 мг 2 раза в сутки* Принимать независимо от приема пищи * ВОЗ рекомендует назначать ставудин в дозе 30 мг х 2 р/сут независимо от массы тела.	50% дозы выводится почками При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	1 час/ 7,5 часов	<ul style="list-style-type: none"> • Периферическая нейропатия • Липоатрофия • Панкреатит • Лактацидоз/выраженная гепатомегалия с жировой дистрофией печени (редкое, но опасное для жизни состояние, обусловленное токсическим действием препарата) • Гиперлипидемия • Резистентность к инсулину / сахарный диабет • Быстро прогрессирующий восходящий парез (редко)

Таблица 1. Характеристики нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 5 из 5.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при почечной или печеночной недостаточности см. в табл. 7 в приложении В)	Выведение	Периоды полувыведения из сыворотки крови / из цитоплазмы клетки	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Тенофовир дизопротоксила фумарат (TDF)/ Вирид Входит в состав комбинированных препаратов:	Вирид Таблетки по 300 мг	Вирид 1 таблетка 1 раз в сутки Принимать независимо от приема пищи	Выводится почками При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	17 часов/ >60 часов	<ul style="list-style-type: none"> Почечная недостаточность, синдром Фанкони Остеомаляция Снижение минеральной плотности костной ткани Отмена TDF может спровоцировать тяжелое обострение гепатита у инфицированных ВГВ пациентов Астения, головная боль, диарея, рвота, метеоризм
Атрипса TDF в комбинации с EFV+FTC	Атрипса FTC 200 мг + EFV 600 мг + TDF 300 мг	Атрипса 1 таблетка перед сном или незадолго до отхода ко сну Принимать натощак для уменьшения выраженности побочных эффектов			
Трувала TDF в комбинации с FTC	Трувала FTC 200 мг + TDF 300 мг	Трувала 1 таблетка 1 раз в сутки Принимать независимо от приема пищи			
Зидовудин (ZDV)/ Ретровир (есть непатентованный препарат, который применяется так же, как Ретровир) Входит в состав комбинированных препаратов:	Ретровир • капсулы по 100 мг; • таблетки по 300 мг; • раствор для в/в введения, 10 мг/мл; • раствор для приема внутрь, 10 мг/мл	Ретровир 300 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки Принимать независимо от приема пищи	Метаболизируется до глюкуронида (GAZT). GAZT выводится почками. При почечной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	1,1 часа/ 7 часов	<ul style="list-style-type: none"> Угнетение костного мозга с развитием макроцитарной анемии и нейтропении Тошнота, рвота, головная боль, бессонница, астения Пигментация ногтей пластинок. Лактацидоз/выраженная гепатометаллия с жировой дистрофией печени (редкое, но опасное для жизни состояние, обусловленное токсическим действием препарата) Гиперлипидемия Резистентность к инсулину / сахарный диабет Липоатрофия Миопатия
Комбивир ZDV в комбинации с 3ТС	Комбивир ZDV 300 мг + 3ТС 150 мг	Ретровир 1 таблетка 2 раза в сутки			
Тризвир ZDV в комбинации с 3ТС+ABC	Тризвир ZDV 300 мг + 3ТС 150 мг + ABC 300 мг	Тризвир 1 таблетка 2 раза в сутки			

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 2. Характеристики нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИИОТ) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 2.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при почечной или печеночной недостаточности см. в табл. 7 в приложении В)	Выведение	Периоды полувыведения из сыворотки крови	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Делавердин (DLV) / Рескриптор	Таблетки по 100 и 200 мг	400 мг 3 раза в сутки (четыре таблетки по 100 мг можно растворить в >100 мл воды для получения суспензии; таблетки по 200 мг следует глотать целиком) Принимать независимо от приема пищи Между приемом делавердина и приемом антацидов должно пройти не менее часа	Метаболизируется при участии изофермента СУР3А4 и является его ингибитором; 51% дозы выводится с мочой (<5% в неизменном виде) и 44% дозы выводится с калом	5,8 часа	<ul style="list-style-type: none"> Сыпь.* Повышение уровней активности трансаминаз в сыворотке крови Тошнота, головная боль
Эфавиренз (EFV) / Суства Входит в состав комбинированных препаратов:	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы по 50 и 200 мг Таблетки по 600 мг 	600 мг 1 раз в сутки перед сном или незадолго до отхода ко сну Принимать натощак для уменьшения выраженности побочных эффектов	Метаболизируется при участии изоферментов СУР2В6 и СУР3А4. Одновременно является индуктором, и ингибитором СУР3А4 (в большей степени индуктором, чем ингибитором).	40–55 часов	<ul style="list-style-type: none"> Сыпь.* Нейропсихические расстройства† Повышение уровней активности трансаминаз в сыворотке крови Гиперлипидемия Ложноположительные результаты некоторых скрининговых тестов на каннабиноиды и бензодиазепины Оказывает тератогенное действие у нечеловекообразных обезьян, возможно тератогенное действие на плод человека
Атрилла EFV в сочетании с FTC + TDF	Атрилла EFV 600 мг + FTC 200 мг + TDF 300 мг	Атрилла 1 таблетка 1 раз в сутки перед сном или незадолго до отхода ко сну	Метаболизируется при участии изоферментов, СУР2С9 и СУР2С19.	41 +/- 20 часов	<ul style="list-style-type: none"> Сыпь, в том числе синдром Стивенсона* Сообщалось о случаях развития реакции гиперчувствительности (РГЧ), проявляющейся кожной сыпью, общими (конституциональными) симптомами, иногда с нарушением функции некоторых органов, в том числе с развитием печеночной недостаточности Тошнота
Этраверин (ETR) / Интеленс	Таблетки по 100 мг Таблетки по 200 мг	200 мг 2 раза в сутки Принимать после еды	Индуктор изофермента СУР3А4; ингибитор изоферментов СУР2С9 и СУР2С19		

Таблица 2. Характеристики нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 2.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при почечной или печеночной недостаточности см. в табл. 7 в приложении В)	Выведение	Периоды полувыведения из сыворотки крови	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Невираламин (NVP)/ Вирамун	<ul style="list-style-type: none"> • Таблетки по 200 мг • Раствор для приема внутрь, 50 мг/5 мл 	<p>200 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней (вводный период), в дальнейшем 200 мг 2 раза в сутки</p> <p>Принимать независимо от приема пищи</p> <p>При возобновлении приема препарата после перерыва >7 дней снова начинать с вводного периода</p> <p>Пациентам, у которых на фоне приема неvirаламина появилась сыпь легкой или умеренной степени без общих симптомов, вводный период продлевают до разрешения сыпи, однако общая продолжительность вводного периода не должна превышать 28 дней</p>	<p>Метаболизируется при участии системы цитохрома Р450 (СУР450); индуктор изоферментов СУР3А4 и СУР2В6; 80% дозы выводится с мочой (<5% – в неизменном виде); 10% дозы выводится с калом.</p>	25–30 часов	<ul style="list-style-type: none"> • Сыпь, в том числе синдром Стивенса–Джонсона* • Симптоматический лекарственный гепатит, вплоть до развития некроза печени с летальным исходом†

* В клинических исследованиях частота отмены ННИОТ по причине развития сыпи: у получавших неvirаламин – 7%, у получавших делавирдин – 4,3%, у получавших эфавиренз – 1,7%, и у получавших этравирин – 2%. Редкие случаи развития синдрома Стивенса–Джонсона отмечались при приеме всех препаратов группы ННИОТ, но чаще всего при применении неvirаламина.

† Побочные эффекты со стороны ЦНС включают головокружение, сонливость, бессонницу, патологически (яркие и устрашающие) сновидения, оглушенность, спутанность сознания, расстройство концентрации внимания, амнезию, возбуждение, диссоциативные расстройства, галлюцинации и эйфорию. Какие-либо из вышеперечисленных симптомов возникают приблизительно у 50% пациентов, получающих эфавиренз. Выраженность симптомов обычно уменьшается через 2–4 недели от начала приема препарата, однако у небольшой доли пациентов они служат причиной отмены препарата.

‡ Симптоматическое лекарственное поражение печени, в некоторых случаях тяжелое, вплоть до летального исхода (примерно в половине случаев сопровождающееся сыпью), значительно чаще развивается у ранее не получавших АРТ женщин, у которых на момент начала приема неvirаламина количество лимфоцитов CD4 > 250 мкл⁻¹, а также у ранее не получавших АРТ мужчин, у которых на момент начала приема неvirаламина количество лимфоцитов CD4 > 400 мкл⁻¹. Таким пациентам неvirаламин назначают только в случаях, когда польза от лечения очевидно перевешивает риск побочных эффектов терапии. У матерей и новорожденных, получавших одну дозу неvirаламина для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, случаев лекарственного поражения печени не отмечалось.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 3. Характеристики ингибиторов протеазы (ИП) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 1 из 5.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при печеночной недостаточности см. в таблице 7 приложения В)	Выведение	Период полувыведения из сыворотки крови	Условия хранения	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Агазанавир (ATV)/ Reataz	Капсулы по 100, 150, 200, 300мг	Пациентам, ранее не получавшим АРВ препараты: 400 мг 1 раз в сутки или (ATV 300 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки В сочетании с TDF, а также пациентам, ранее получавшим АРВ препараты: (ATV 300 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки В сочетании с EFV пациентам, ранее не получавшим АРВ препараты: (ATV 400 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки (Рекомендации по коррекции дозы препарата при одновременном приеме с N ₂ -блокаторами или ингибиторами протонной помпы (ИПП) см. в таблице 16а.) Принимать во время еды	Ингибитор субстратизофермента СУР3А4 При печеночной недостаточности рекомендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В.)	7 часов	При комнатной температуре (до 25°C или 77°F)	<ul style="list-style-type: none"> • Непрямая гипербилирубинемия • Удлинение интервала PQ (PR): у некоторых пациентов развивалась бессимптомная атриоventрикулярная блокада (AV) блокада 1-й степени. • Применять с осторожностью у пациентов с нарушениями проводимости, а также у пациентов, получающих другие препараты, способные увеличивать интервал PQ (PR). • Гиперликемия • Перераспределение жировых отложений • У больных гемофилией возможно усиление кровотоочивости • Нефролитиаз • Кожная сыпь (20%) • Повышение уровней активности трансаминаз в сыворотке крови • Гиперлипидемия (особенно при усилении ригонавиrom)
Дарунавир (D RV)/ Prezista	Таблетки по 75, 150, 300, 400, 600 мг	Пациентам, ранее не получавшим АРВ препараты или пациентам, ранее получавшим АРВ препараты, у которых не выявлены мутации резистентности вируса к DRV: (DRV 800 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки Пациентам, ранее получавшим АРВ препараты, у которых выявлена по крайней мере одна мутация резистентности вируса к DRV: (DRV 600 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки Не рекомендуется применять DRV без усиления ритонавиром Принимать во время еды	Ингибитор и субстратизофермента СУР3А4	15 часов (при применении с RTV)	При комнатной температуре (до 25°C или 77°F)	<ul style="list-style-type: none"> • Кожная сыпь (10%); DRV относится к производным сульфаниламида; сообщалось о развитии синдрома Стивенса-Джонсона и многоформной эритемы • Гепатотоксичность • Диарея, тошнота • Головная боль • Гиперлипидемия • Повышение уровней активности трансаминаз в сыворотке крови • Гиперликемия • Перераспределение жировых отложений • У больных гемофилией возможно усиление кровотоочивости

Таблица 3. Характеристики ингибиторов протеазы (ИП) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 2 из 5.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при печеночной недостаточности см. в таблице 7 приложения В)	Выведение	Период полу-выведения из сыворотки крови	Условия хранения	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Фосампренавир (FPU)/ Лексива (пропранкарство ампренавира [APV])	• Таблетки по 700 мг • Раствор для приема внутрь, 50 мг/мл	Пациентам, ранее не получавшим APV препараты: • FPU 1400 мг 2 раза в сутки, или • (FPU 1400 мг + RTV 100–200 мг) 1 раз в сутки, или • (FPU 700 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки Пациентам, ранее получавшим ИП (не рекo-мендуется назначать препараты в режиме приема один раз в сутки): • (FPU 700 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки В сочетании с EFV: • (FPU 700 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки или • (FPU 1400 мг + RTV 300 мг) 1 раз в сутки <i>Таблетки:</i> принимать независимо от приема пищи (если нет усиления ритонавиром в время еды <i>Суспензия для приема внутрь:</i> принимать во время еды <i>FPU вместе с RTV в таблетках:</i> принимать во время еды	APV является субстратом, ингибитором и индуктором изофермента CYP3A4 При печеночной недоста-точности рекo-мендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В)	7,7 часов (APV)	При комнатной температу-ре (до 25°C или 77°F)	• Кожная сыпь (12–19%) – FPU относится к производным суль-фаниламида • Диарея, тошнота, рвота • Головная боль • Гиперлипидемия • Повышение уровня активности трансаминаз в сыворотке крови • Гипергликемия • Перераспределение жировых отложе-ний • У больных гемофилией возможно усиление кровоточивости • Нефролитиаз
Индинавир (IDV)/ Криксиван	Капсулы по 100, 200, 400 мг	800 мг каждые 8 часов Принимать за один час до еды или через 2 часа после еды; можно запивать обезжи-ренным молоком или принимать вместе с нежирной пищей В сочетании с RTV: (IDV 800 мг + RTV 100–200 мг) 2 раза в сутки Принимать независимо от приема пищи	Ингибитор и субстратизо-фермента CYP3A4 При печеночной недоста-точности рекo-мендуется корректировать дозу препарата (см. таблицу 7 приложения В)	1,5–2 часа	При комнатной температу-ре (15–30°C/ 59–86°F) Защищать от сырости.	• Нефролитиаз • Расстройство ЖКТ, тошнота • Гепатит • Непрямая гипербилирубинемия • Гиперлипидемия • Головная боль, астения, нечеткость зре-ния, головокружение, сыпь, металличе-ский привкус во рту, тромбоцитопения, алоpecia и гемолитическая анемия • Гипергликемия • Перераспределение жировых отложе-ний • У больных гемофилией возможно усиление кровоточивости

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 3. Характеристики ингибиторов протеазы (ИП) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 3 из 5.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при печеночной недостаточности см. в таблице 7 приложения В)	Выведение	Период полувыведения из сыворотки крови	Условия хранения	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Лопинавир + ритонавир (LPV/r)/ Калетра	<p>Таблетки: (LPV 200 мг + RTV 50 мг) или (LPV 100 мг + RTV 25 мг)</p> <p>Раствор для приема внутрь: каждые 5 мл раствора содержат (LPV 400 мг + RTV 100 мг)</p> <p>Раствор для приема внутрь содержит 42% (объемных процентов) спирта</p>	<p>LPV/r 400 мг/100 мг 2 раза в сутки или LPV/r 800 мг/200 мг 1 раз в сутки</p> <p>Режим приема один раз в сутки не рекомендуется пациентам, у которых при генотипировании вируса выявлено ≥ 3 мутаций резистентности к LPV, беременным, а также пациентам, получающим EFV, NVP, RPV, NFV, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал</p> <p>В сочетании с EFV или NVP (пациентам, как ранее получавшим, так и не получавшим ИП).</p> <p>LPV/r 500 мг/125 мг в таблетках</p> <p>2 раза в сутки (Для того чтобы получить общую дозу LPV/r, равную 500/125 мг, необходимо принимать две таблетки LPV/r 200/50 мг и одну таблетку LPV/r 100/25 мг.)</p> <p>или LPV/r 533 мг/133 мг в форме раствора для приема внутрь 2 раза в сутки</p> <p><i>Таблетки:</i> принимать независимо от приема пищи</p> <p><i>Раствор для приема внутрь:</i> принимать во время еды</p>	<p>Ингибитор и субстрат изофермента CYP3A4</p>	<p>5–6 часов</p>	<p>Таблетки для приема внутрь стабильны при комнатной температуре.</p> <p>Раствор для приема внутрь стабилен при температуре 2–8°C (36–46°F) до даты, указанной на упаковке. При комнатной температуре (до 25°C или 77°F) раствор можно хранить в течение 2 месяцев.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Расстройство ЖКТ, тошнота, рвота, диарея • Панкреатит • Астения • Гиперлипидемия (особенно гипертриглицеридемия) • Повышение уровня активности трансаминаз в сыворотке крови • Гипергликемия • Резистентность к инсулину / сахарный диабет • Перераспределение жировых отложений • У больных гемофилией возможно усиление кровоточивости • Удлинение интервала PQ (PR) • Удлинение интервала QT, сообщалось о случаях развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes); однако причинная связь не установлена
Нелфинавир (NFV)/ Вирасепт	<ul style="list-style-type: none"> • Таблетки по 250 и 625 мг • Порошок для приема внутрь, 50 мг/г 	<p>1250 мг 2 раза в сутки или 750 мг 3 раза в сутки</p> <p>Можно растворить таблетки в большом количестве воды; после растворения таблеток следует хорошо перемешать получившийся мутный раствор и сразу выпить</p> <p>Принимать во время еды</p>	<p>Метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4 до активного метаболита M8; ингибитор изофермента CYP3A4</p>	<p>3,5–5 часов</p>	<p>При комнатной температуре (15–30°C/ 59–86°F)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Диарея • Гиперлипидемия • Гипергликемия • Перераспределение жировых отложений • У больных гемофилией возможно усиление кровоточивости • Повышение уровня активности трансаминаз в сыворотке крови

Таблица 3. Характеристики ингибиторов протеазы (ИП) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 4 из 5.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при печеночной недостаточности см. в таблице 7 в приложении В)	Выведение	Период полувыведения из сыворотки крови	Условия хранения	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Ритонавир (RTV)/ Норвир	<ul style="list-style-type: none"> Мягкие желатиновые капсулы по 100 мг Таблетки по 100 мг Раствор для приема внутрь, 80 мг/мл Раствор для приема внутрь содержит 43% (объемных процентов) спирта	<p>В качестве усилителя фармакокинетики других ИП: в дозе 100–400 мг/сут, разделенной на 1–2 приема (рекомендации по дозированию ритонавира даны при описании соответствующих ИП)</p> <p><i>Таблетки:</i> принимать во время еды</p> <p><i>Капсулы и раствор для приема внутрь:</i> по возможности, принимать во время еды, чтобы улучшить переносимость</p>	Метаболизируется СУР3А4 >СУР2D6; сильный ингибитор изоферментов СУР3А4 и СУР2D6	3–5 часов	Капсулы необходимо хранить в холодильнике. При комнатной температуре (до 25°C или 77°F) капсулы можно хранить не более 30 дней.	<ul style="list-style-type: none"> Расстройство ЖКТ, тошнота, рвота, диарея Парестезии вокруг рта и парестезии конечностей Гиперлипидемия (особенно гипертриглицеридемия) Гепатит Астения Нарушение вкусовых ощущений (дисгевзия) Гипергликемия Перераспределение жировых отложений У больных гемофилией возможно усиление кровоточивости
Саквинавир в твердых желатиновых капсулах (SQV)/ Инвирза	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки по 500 мг Твердые желатиновые капсулы по 200 мг 	<p>(SQV 1000 мг + RTV 100 мг) 2 раза в сутки</p> <p>Не рекомендуется применять SQV без усиления ритонавиром.</p> <p>Принимать во время еды или в течение 2 часов после еды</p>	Ингибитор и субстрат изофермента СУР3А4	1–2 часа	При комнатной температуре (15–30°C / 59–86°F)	<ul style="list-style-type: none"> Расстройство ЖКТ, тошнота, диарея Головная боль Повышение уровня активности трансаминаз в сыворотке крови Гиперлипидемия Гипергликемия Перераспределение жировых отложений У больных гемофилией возможно усиление кровоточивости Удлинение интервала PQ (PR) Удлинение интервала QT, сообщалось о случаях развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes). Пациентам, у которых интервал QT > 450 мс саквинавир назначать нельзя (см. таблицу 5b).

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 3. Характеристики ингибиторов протеазы (ИП) (обновлено 10 января 2011 года) Стр. 5 из 5.

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при печеночной недостаточности см. в таблице 7 приложения В)	Выведение	Период полувыведения из сыворотки крови	Условия хранения	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Типранавир (TPV) / Аптивус	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы по 250 мг Раствор для приема внутрь, 100 мг/мл 	<p>(TPV 500 мг + RTV 200 мг) 2 раза в сутки</p> <p>Не рекомендуется применять TPV без усиления ритонавиром</p> <p>TPV в сочетании с RTV в таблетках: принимать во время еды</p> <p>TPV в сочетании с RTV в капсулах или в форме раствора для приема внутрь: принимать независимо от приема пищи</p>	<p>Индуктор и субстрат изофермента CYP3A4</p> <p>При одновременном приеме с ритонавиром ингибируются изоферменты CYP3A4 и CYP2D6</p>	<p>6 часов после однократного приема TPV/t</p>	<p>Капсулы необходимо хранить в холодильнике.</p> <p>При комнатной температуре (до 25°C или 77°F) капсулы можно хранить не более 60 дней.</p> <p>Раствор для приема внутрь нельзя хранить в холодильнике/нижезамораживать, после открытия флакона препарат хранится не более 60 дней.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Гепатотоксическое действие: сообщалось о случаях симптоматического лекарственного гепатита (в том числе о случаях развития декомпенсированной печеночной недостаточности и о случаях смерти от гепатита). Необходимо тщательно наблюдать за показателями функции печени у пациентов, получающих этот препарат, особенно при наличии сопутствующих заболеваний печени Кожная сыпь (3–21%): TPV относится к производным сульфаниламида; у пациентов с аллергией на сульфаниламиды применять в осторожности. Сообщалось о редких случаях внутричерепных кровоизлияний, в том числе со смертельным исходом. Факторы риска этого осложнения включают очаговые поражения ЦНС, травму головы, недавно выполненное нейрохирургическое вмешательство, коагулопатию, артериальную гипертензию, алкоголизм, лечение антикоагулянтами или антиагрегантами (антигиперлипидными препаратами), в том числе приемом витамина E. Гиперлипидемия Гипергликемия Перераспределение жировых отложений У больных гемофилией возможно усиление кровотоочивости

Таблица 4. Характеристики ингибитора интегразы (ИИ) (обновлено 10 января 2011 года)

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при печеночной недостаточности см. в таблице 7в приложении В)	Период полувыведения из сыворотки крови	Метаболизм	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Ралтеgravир (RAL) / Исентресс	Таблетки по 400 мг	400 мг 2 раза в сутки В сочетании с рифампином: 800 мг 2 раза в сутки Принимать независимо от приема пищи	~9 часов	Глюкуронизация, опосредованная ферментом уридин-дифосфат-глукоронзил-трансферазой IAI (УГТ-IAI)	<ul style="list-style-type: none"> • Тошнота • Головная боль • Диарея • Лихорадочная реакция • Повышение активности КФК, мышечная слабость и рабдомиолиз

Таблица 5. Характеристики ингибитора слияния (ИС) (обновлено 29 января 2008 года)

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы	Период полувыведения из сыворотки крови	Период полувыведения из сыворотки крови	Условия хранения	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Энфувиртид (Т 20) / Фуззон	<ul style="list-style-type: none"> • Препарат выпускается в форме лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций • Каждый флакон содержит 108 мг Т20 (на одну инъекцию); порошок разводится в 1,1 мл воды для инъекций для введения в дозе приблизительно 90мг/1мл. 	90 мг (1 мл) подкожно 2 раза в сутки	3,8 часов	Предполагается, что препарат подвергается катаболизму до входящих в его состав аминокислот с последующей их утилизацией в организме	<p>Хранить при комнатной температуре (до 25 °С или 77 °F).</p> <p>Приготовленный раствор для инъекций следует хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С (36–46 °F) и использовать в течение 24 часов.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Реакции в месте введения препарата почти у 100% пациентов (боль, покраснение, образование инфильтратов, узелков и кист, зуд, экхимозы) • Увеличение частоты бактериальных пневмоний • Реакция гиперчувствительности (< 1% случаев): симптомы включают сыпь, лихорадку, тошноту, рвоту, озноб, мышечную дрожь, артериальную гипотензию, повышение активности трансаминаз в сыворотке крови. Возобновлять лечение препаратом не рекомендуется.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 6. Характеристики ССР5-блокатора (обновлено 29 января 2008 года)

Международное название (сокращение) / торговое название	Формы выпуска	Рекомендуемые дозы (рекомендации по коррекции доз при печеночной недостаточности см. в таблице 7 в приложении В)	Период полувыведения из сыворотки крови	Выведение	Побочные эффекты (см. также таблицу 13)
Маравирок (MVC)/ Селзенгри	Таблетки по 150 и 300 мг	<ul style="list-style-type: none"> • 150 мг 2 раза в сутки при одновременном применении сильными ингибиторами изоферментов СУР3А (независимо от сопутствующего приема индукторов СУР3А), включая ИП (кроме ТРV/r) • 300 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с НИОТ, Т-20, ТРV/r, NVP, RAL и другими препаратами, которые не являются ни сильными ингибиторами, ни сильными индукторами изоферментов СУР3А • 600 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с сильными индукторами изоферментов СУР3А, в том числе EFV, ETR и т. д. (если пациент не принимает также ингибитор СУР3А) Принимать независимо от приема пищи 	14–18 часов	Субстрат СУР3А4	<ul style="list-style-type: none"> • Боль в животе • Кашель • Головокружение • Костно-мышечные симптомы • Лихорадочная реакция • Сыпь • Инфекции верхних дыхательных путей • Гепатотоксичность • Ортостатическая гипотензия

Таблица 7. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью (обновлено 10 января 2011 г.). Стр. 1 из 5.

Формулы для расчета клиренса креатинина (CrCl) и шкалу Чайлда-Пью для оценки тяжести печеночной недостаточности см. в справочном разделе после таблиц.

Антиретровирусные препараты Международное название (сокращение) / торговое название	Стандартная суточная доза (см. дополнительную информацию о дозах препаратов в таблицах 1–6 в приложении В)	Дозы при почечной недостаточности (в том числе при постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) и гемодиализе (ГД))	Дозы при печеночной недостаточности
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы Видманне! Комбинированные препараты НИОТ (+/- ННИОТ) – Атрипла, Комбивир, Тризивир, Эпзвиком – не рекомендуется назначать пациентам с CrCl < 50 мл/мин; комбинированный препарат Гривада не рекомендуется назначать пациентам с CrCl < 30 мл/мин.			
Абакавир (ABC)/ Зиаген	300 мг перорально 2 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Кол-во баллов по шкале Чайлда-Пью 5–6 200 мг 2 раза в сутки (в форме раствора для приема внутрь) > 6 Противопоказан
Диданозин в кишечнорастворимых капсулах (ddI)/ Видекс ЕС	Масса тела ≥ 60 кг: 400 мг внутрь 1 раз в сутки Масса тела < 60 кг: 250 мг внутрь 1 раз в сутки	Доза (1 раз в сутки) CrCl (мл/мин) ≥ 60 кг < 60 кг 30–59 200 мг 125 мг 10–29 125 мг 125 мг < 10, ГД, ПАПД 125 мг назначать в форме раствора для приема внутрь	Коррекция дозы не требуется
Диданозин в растворе для приема внутрь (ddI)/ Видекс	Масса тела ≥ 60 кг: 200 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг внутрь 1 раз в сутки Масса тела < 60 кг: 250 мг внутрь 1 раз в сутки или 125 мг внутрь 2 раза в сутки	Доза (1 раз в сутки) CrCl (мл/мин) ≥ 60 кг < 60 кг 30–59 200 мг 150 мг 10–29 125 мг 100 мг < 10, ГД, ПАПД 100 мг 75 мг	Коррекция дозы не требуется
Эмтрицитабин (FTC)/ Эмтрива	200 мг (капсулы) внутрь 1 раз в сутки или 240 мг (24 мл раствора) внутрь 1 раз в сутки	Доза CrCl (мл/мин) Капсулы Раствор 30–49 200 мг/48 ч 120 мг/24 ч 15–29 200 мг/72 ч 80 мг/24 ч < 15 или ГД 200 мг/96 ч 60 мг/24 ч В дни гемодиализа принимать препарат после диализа	Нет рекомендаций по коррекции доз

Таблица 7. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью (обновление от 10 января 2011 г.). Стр. 2 из 5.

Формулы для расчета клиренса креатинина (CrCl) и шкалу Чайлда-Пью для оценки тяжести печеночной недостаточности см. в справочном разделе после таблиц.

Антиретровирусные препараты Международное название (сокращение) / торговое название	Стандартная суточная доза (см. дополнительную информацию о дозах препаратов в таблицах 1–6 в приложении В)	Дозы при почечной недостаточности (в том числе при постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) и гемодиализе (ГД))	Дозы при печеночной недостаточности
Ламивудин (3ТС)/ Эпивир	300 мг внутрь 1 раз в сутки или 150 мг внутрь 2 раза в сутки	CrCl (мл/мин) 30–49 Доза 150 мг/24 часа 15–29 150 мг однократно, затем 100 мг/24 часа 5–14 150 мг однократно, затем 50 мг/24 часа <5 или ГД 50 мг однократно, затем 25 мг/24 часа В дни гемодиализа принимать препарат после диализа	Коррекция дозы не требуется
Ставудин (д4Т)/ Зерит	Масса тела ≥60 кг: 40 мг внутрь 2 раза в сутки Масса тела <60 кг: 30 мг внутрь 2 раза в сутки	Доза CrCl (мл/мин) >=60 кг <60 кг 26–50 20 мг/12 ч 15 мг/12 ч 10–25 или ГД 20 мг/12 ч 15 мг/12 ч В дни гемодиализа принимать препарат после диализа	Нет рекомендаций по коррекции доз
Тенофовир (ТДФ)/ Вирид	300 мг внутрь 1 раз в сутки	Доза CrCl (мл/мин) 30–49 300 мг/48 ч 10–29 300 мг 2 раза в неделю <10, не на ГД нет рекомендаций ГД 300 мг/7 дней В дни гемодиализа принимать препарат после диализа	Коррекция дозы не требуется
Эмтрицитабин (FTC) + тенофовир (ТДФ)/ Трузада	1 таблетка внутрь 1 раз в сутки	Доза CrCl (мл/мин) Доза 30–49 1 таблетка/48 ч <30 или ГД не рекомендуется	Нет рекомендаций по коррекции доз
Зидовудин (AZT, ZDV)/ Ретровир	300 мг внутрь 2 раза в сутки	Доза CrCl (мл/мин) Доза < 15 или ГД 3 раза в сутки или 300 мг 1 раз в сутки	Нет рекомендаций по коррекции доз

Таблица 7. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью (обновление от 10 января 2011 г.). Стр. 3 из 5.

Антиретровирусные препараты Международное название (сокращение) / торговое название	Стандартная суточная доза (см. дополнительную информацию о дозах препаратов в таблицах 1–6 в приложении В)	Дозы при почечной недостаточности (в том числе при постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) и гемодиализе (ГД))	Дозы при печеночной недостаточности
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы			
Делавердин (DLV)/ Рескриптор	400 мг внутрь 3 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Рекомендаций по коррекции доз нет; у пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью
Эфавиренз (EFV)/ Сустива	600 мг внутрь 1 раз в сутки перед сном или незадолго до отхода ко сну	Коррекция дозы не требуется	Рекомендаций по коррекции доз нет; у пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью
Эфавиренз (EFV) + эмтрицитабин (FTC) + тенофовир (TDF)/ Атрипла	1 таблетка внутрь 1 раз в сутки	Атрипла не рекомендуется назначать при $\text{CrCl} < 50$ мл/мин	Рекомендаций по коррекции доз нет; у пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью
Этравирин (ETR)/ Интелсенс	200 мг внутрь 2 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Класс А или В по классификации Чайлда-Пью: коррекция дозы не требуется Класс С по классификации Чайлда-Пью: нет рекомендаций по коррекции доз
Невиррапин (NVP)/ Вирамун	200 мг внутрь 2 раза в сутки	Пациенты на ГД: данные ограничены; нет рекомендаций по коррекции доз	Класс В или С по классификации Чайлда-Пью: препарат противопоказан
Ингибиторы протеазы			
Атазанавир (ATV)/ Ратаз	400 мг внутрь 1 раз в сутки или (ATV 300 мг + RTV 100 мг) внутрь 1 раз в сутки	Пациентам с нарушениями функции почек, у которых нет показаний для гемодиализа, коррекция дозы не требуется. Ранее не получавшие АРТ пациенты на гемодиализе: (ATV 300 мг + RTV 100 мг) 1 раз в сутки Ранее получавшие АРТ пациенты на гемодиализе: ATV и ATV/нерекомендуются	Кол-во баллов по шкале Чайлда-Пью Доза 7–9 300 мг 1 раз в сутки >9 не рекомендуется Пациентам с нарушениями функции печени не рекомендуется усиление ригонавиром (кол-во баллов по шкале Чайлда-Пью ≥ 7).
Дарунавир (DRV)/ Презиста	(DRV 800 мг + RTV 100 мг) внутрь 1 раз в сутки (пациентам, не получавшим АРТ) или (DRV 600 мг + RTV 100 мг) внутрь 2 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Поражение печени легкой и умеренной степени тяжести: коррекция дозы не требуется Тяжелое поражение печени: препарат назначать не рекомендуется

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 7. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью (обновление от 10 января 2011 г.). Стр. 4 из 5.

Антиретровирусные препараты Международное название (сокращение) / торговое название	Стандартная суточная доза (см. дополнительную информацию о дозах препаратов в таблицах 1-6 приложения В)	Дозы при почечной недостаточности (в том числе при постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) и гемодиализе (ГД))	Дозы при печеночной недостаточности
Фосампренавир (FPV)/ Лексива	1400 мг внутрь 2 раза в сутки или (FPV 1400 мг + RTV 100–200 мг) внутрь 1 раз в сутки или (FPV 700 мг + RTV 100 мг) внутрь 2 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Доза Кол-во бал-лов по шкале Чайлда-Пью <u>Только пациентам, ранее не получавшим ИП:</u> 5–9 700 мг 2 раза в сутки 10–15 350 мг 2 раза в сутки Пациентам, как получавшим, так и не получавшим ИП: 5–6 700 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 1 раз в сутки 7–9 450 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 1 раз в сутки 10–15 300 мг 2 раза в сутки + RTV 100 мг 1 раз в сутки
Идинавир (IDV)/ Криксиван	800 мг внутрь каждые 8 часов	Коррекция дозы не требуется	Печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести вследствие цирроза печени: 600 мг каждые 8 часов
Лопинавир/ритоनावир (LPV/r) Калетра	400/100 мг внутрь 2 раза в сутки или 800/200 мг внутрь 1 раз в сутки	Пациенты на гемодиализе не должны получать препарат в режиме один раз в сутки	Рекомендаций по коррекции доз нет; у пациентов с нарушениями функции печени применять с осторожностью
Нефнавир (NFV)/ Вирапепт	1250 мг внутрь 2 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Поражение печени легкой степени тяжести: коррекция дозы не требуется Поражение печени умеренной степени и тяжелое: препарат противопоказан
Ритонавир (RTV)/ Норвир	В качестве усилителя фармакокинетики других ИП: 100–400 мг/сут	Коррекция дозы не требуется	См. рекомендации для усиливаемого ИП
Саквинавир (SQV)/ Инварса	(SQV 1000 мг + RTV 100 мг) внутрь 2 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Поражение печени легкой и умеренной степени тяжести: применять с осторожностью Тяжелое поражение печени: препарат противопоказан
Типранавир (TPV)/ Аптивус	(TPV 500 мг + RTV 200 мг) внутрь 2 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Класс А по классификации Чайлда-Пью: применять с осторожностью Класс В или С по классификации Чайлда-Пью: препарат противопоказан

Таблица 7. Рекомендации по коррекции доз антиретровирусных препаратов у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью (обновлено 10 января 2011 г.). Стр. 5 из 5.

Антиретровирусные препараты Международное название (сокращение) / торговое название	Стандартная суточная доза (см. дополнительную информацию о дозах препаратов в таблицах 1–6 в приложении В)	Дозы при почечной недостаточности (в том числе при постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) и гемодиализе (ГД))	Дозы при печеночной недостаточности
Ингибитор слияния			
Эфавиртид (Т 20)/ Фуззон	90 мг подожкожно 2 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется
Блокатор ССР5-рецепторов			
Маравирок (MVC)/ Селзентри	Рекомендуемая доза зависит от характеристик сопутствующих лекарственных препаратов из-за лекарственных взаимодействий. Подробную информацию о дозах маравирока см. в таблице 6 в приложении В.	СГCr<30 мл/мин или ГД При одновременном применении с препаратами, которые не являются ни сильными ингибиторами, ни сильными индукторами изоферментов СУРЗА: 300 мг 2 раза в сутки; снизить дозу до 150 мг 2 раза в сутки при развитии постуральной гипотензии Одновременное применение с препаратами, которые являются сильными ингибиторами или сильными индукторами изоферментов СУРЗА, не рекомендуется	Нет рекомендаций по коррекции доз. У пациентов с поражением печени концентрации препарата, скорее всего, будут повышаться.
Ингибитор интегразы			
Ралтегравир (RAL)/ Исентгесс	400 мг 2 раза в сутки	Коррекция дозы не требуется	Печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести: коррекция дозы не требуется Печеночная недостаточность тяжелой степени: нет рекомендаций по коррекции доз

Шкала Чайлда-Пью (ШЧП) для определения тяжести печеночной недостаточности

Параметр	Кол-во баллов		
	1	2	3
Энцефалопатия*	Отсутствует	1–2-й степени	3–4-й степени
Асцит	Отсутствует	Небольшой или поддающийся лечению мочегонными	Умеренный или не поддающийся лечению мочегонными
Альбумин	>35 г/л	28–35 г/л	<28 г/л
Общий билирубин или	<2 мг/дл (<34 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (от 34 мкмоль/л до 50 мкмоль/л)	>3 мг/дл (>50 мкмоль/л)
Общий билирубин (определенный модифицированным методом)†	<4 мг/дл	4–7 мг/дл	>7 мг/дл
Протромбиновое время (удлинение в секундах) или	<4	4–6	>6
Международное нормализованное отношение (МНО)	<1,7	1,7–2,3	>2,3

* Степени тяжести энцефалопатии

1-я степень: легкая оглушенность, тревожность, беспокойство, мелкоамплитудный тремор, замедленные движения

2-я степень: дремотное состояние, дезориентация, астериксис («печеночный» или «хлопающий» тремор)

3-я степень: сонливость (при этом пациента еще можно разбудить), выраженная оглушенность, неразборчивая речь, недержание мочи, какал, гипервентилиция

4-я степень: кома, децеребрационная ригидность, снижение мышечного тонуса

† Модифицированный метод для определения уровня общего билирубина применяется при обследовании больных с синдромом Жильбера, а также при обследовании пациентов, получающих индинавир или атазанавир

Формулы для расчета клиренса креатинина

$$\text{Мужчины: } \frac{(140 - \text{кол-во полных лет}) \times \text{вес (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}}$$

$$\text{Женщины: } \frac{(140 - \text{кол-во полных лет}) \times \text{вес (кг)} \times 0,85}{72 \times \text{креатинин сыворотки крови (мг/дл)}}$$

Классификация Чайлда-Пью	Общее количество баллов*
Класс А	5–6 баллов
Класс В	7–9 баллов
Класс С	>9 баллов

* Сумма баллов за каждый параметр

РУКОВОДСТВО

по применению антиретровирусных препаратов у взрослых и подростков, инфицированных ВИЧ-1

10 января 2011 года

Подписано в печать 01.09.2011. Формат 70x100 1/16. Печать офсетная. Бумага офсетная.
Объем 14,25 у.п.л. Тираж 2000 Заказ №

Компьютерная верстка выполнена издательством «Р.Валент»
ООО «Р.Валент». www.rvalent.ru. rvalent@online.ru

Отпечатано в ООО «Чебоксарская типография №1». 428019, г. Чебоксары, пр. И.Яковлева, 15.